

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**Benhalima Imene**

**Hammou Dehiba**

Pour l'obtention du diplôme de

Master en biologie

Spécialité : Pharmaco-Toxicologie

THÈME

**Contribution à l'évaluation de l'activité  
antidiabétique des dattes Algériennes  
(*Phoenix dactylifera* L.)**

**-Etude *in vivo*-**

DEVANT LE JURY

Président(e)	Missoun Fatiha	MCA	U. Mostaganem
Encadreur	Djebli Noureddine	Professeur	U. Mostaganem
Examinatrice	Amari Nesrine	MCB	U. Mostaganem

*Mémoire réalisé au laboratoire de recherche de Pharmacognosie & Api phytothérapie*

Année universitaire 2019/2020



## Remerciements

Tout d'abord nous tenons à remercier **Allah**, notre créateur qui nous a donné la volonté, l'aide, la patience et le courage pour accomplir ce modeste travail. Ce dernier n'aurait pas vu le jour sans la contribution de plusieurs personnes, tout avec leurs conseils.

Nous tenons à remercier **Dr Missoun Fatiha**, maître de conférences au département de biologie à l'université de Mostaganem qui nous a honoré en acceptant d'être présidente de ce jury. Hommage respectueux.

Notre sincère reconnaissance à **Dr Amari Nesrine**, maître de conférences au département de biologie à l'université de Mostaganem d'avoir accepté d'examiner ce travail. Veillons accepter madame nos sincères respects.

Le grand merci s'adresse à notre encadreur **Pr. Djebli Noureddine** professeur au département de biologie à l'université de Mostaganem pour avoir accepté de nous encadrer et de nous diriger ainsi que pour ses discussions enrichissantes, ses conseils qui nous ont permis d'évoluer dans notre vision de la recherche scientifique. Qu'il trouve ici l'expérience de notre profonde gratitude.

Nous remercions énormément la doctorante **Mme Bendiab Hadjer** de nous avoir chapoté durant notre recherche; pour son aide précieuse, sa générosité, sa gentillesse et pour tout ce qu'elle nous a prodigué comme conseils, encouragements, orientations, soutiens et de nous avoir fait confiance tout au long de la préparation de ce travail, elle a été pour nous un solide repère et réconfort dans tous les moments.

Nous exprimons également nos vifs remerciements à **Mme Mdjahed Wahiba** ingénieur au laboratoire Pharmacognosie & Api-phytothérapie, pour sa générosité et son aide.

Nos sentiments de reconnaissances et nos remerciements s'adressent à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

# Dédicace

*Je dédie Ce projet de fin d'étude accompagné d'un profond amour*

***A mes chers parents ma mère et mon père,***

*Source de vie, d'amour, d'affection, soutien et qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études. Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers des parents exceptionnels dont j'ai la fierté d'être la fille. Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les imprévus de la vie.*

*Puisse Dieu, tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.*

***A ma chère sœur Kheira***

*Pour leur encouragement permanent et soutien moral. Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir. J'espère que mon mémoire sera pour toi source de fierté. Puisse dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.*

***A mes chers frères Sidahmed et Sofiane***

*Pour leurs appui et encouragements. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.*

***A mes chères petites nièces Anfal, Wisal, Kaouter et mon petit neveu Mohamed,***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse dieu vous garde, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.*

***A mon oncle Abdallah***

*Qu'on a perdu et qui est toujours dans notre mémoire. Puisse Dieu, le tout-puissant, d'avoir l'âme de défunt en sa sainte miséricorde. Que ce travail soit un hommage et une prière.*

***A tous ma famille** l'affection et l'amour que je vous porte, sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect Que j'ai pour vous.*

***A Hiba** chère cousine et ma meilleure amie dans la vie avant d'être binôme.*

***A mes chères amies** en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.*

*Imene*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail aux être qui me sont les plus cher je cite*

### *MES TRÈS CHÈRES PARENTS*

*Mr Hammou Charef Aziz ET Mme Hammou Benmekarbecch Malika*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l'un de vos rêves.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.*

*Je vous aime papa et maman*

### *Mon très cher frère Riad*

*Mon cher petit frère, mon ange gardien et mon fidèle compagnant dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je vous dédie ce travail avec tous mes sentiments de fraternité et d'amour.*

*Mes grands-parents, mes chers oncles, Tantes, leurs époux et épouse*

*Et mes chers cousines et cousins*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et Mon affection la plus sincère.*

### *Mon professeur Djebli Noureddine*

*Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis. Vous avez toujours été présent. Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect.*

*Mme Bendiab Hadjer que je remercie infiniment pour sa présence et son soutien.*

*Mon binôme Imène ma chère cousine et belle-sœur pour votre aide.*

*Mes chères ami(e)s et mes collègues de la promo de pharmacotoxicologie 2019/2020.*

*Dehiba*

## Résumé

Les plantes médicinales représentent aujourd'hui une source incontournable pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques, très efficaces contre de nombreuses maladies. Dans ce contexte nous nous sommes intéressés à l'étude du fruit dattier (*Phoenix dactylifera* L.), connu pour ses diverses vertus thérapeutiques. L'objectif de cette recherche est de contribuer à l'évaluation de l'activité antidiabétique *in vivo* des extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes de la variété Deglet Nour. L'induction du diabète a été provoquée par une injection intrapéritonéale (IP) unique de la streptozotocine (STZ) à 60mg/kg pour tous les rats d'expérimentation sauf les rats témoins (T). Après 15 jours de stabilisation du diabète, le traitement est entamé pendant une période de 28 jours, durant laquelle des prises journalières par gavage gastrique des extraits aqueux de pulpes à 150 et 300mg/kg et de noyaux de dattes à 150 et 300mg/kg sont administrées aux rats rendus diabétiques. La glycémie est mesurée durant tout le long de l'expérimentation. Les résultats obtenus du taux de glucose dans le sang chez les rats diabétiques (D) démontrent une augmentation hautement significative ( $P < 0,001$ ) par rapport aux rats témoins (T) durant toute la période expérimentale. Cependant, la glycémie chez les rats diabétiques traités avec les extraits aqueux de pulpes (EPD1) et de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1) indique une diminution significative ( $P < 0,05$ ) comparativement aux rats diabétique (D). Ces constatations sont visibles par l'étude histologique qui révèle un aspect microscopique proche de l'état physiologique chez les rats diabétiques traités avec les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à 150mg/kg (EPD1, END1). Contrairement aux rats diabétiques (D) qui évoque un profil microscopique altéré avec des séquelles irréversibles sur le pancréas. A l'échelle de notre étude expérimentale *in vivo*, il serait envisageable d'affirmer le potentiel effet antidiabétique des extraits aqueux de pulpes et de noyaux du fruit dattier (*Phoenix dactylifera* L.).

**Mots clés :** dattes, activité antidiabétique, glycémie, histologie, rats.

## **Abstract**

Today, medicinal plants represent an essential source for the discovery of new therapeutic molecules that are highly effective against many diseases. In this context, we were interested in the study of the date fruit (*Phoenix dactylifera* L.), known for its various therapeutic virtues. The objective of this research is to contribute to the evaluation of the in vivo antidiabetic activity of aqueous extracts of date pulp and kernels of the Deglet Nour variety.

The induction of diabetes was induced by a single intraperitoneal (IP) injection of streptozotocin (STZ) at 60mg/kg for all experimental rats except control (T). After 15 days of stabilization of diabetes, treatment was initiated for a period of 28 days, during which daily intakes by gastric gavage of aqueous extracts of pulp at 150 and 300mg/kg and date kernels at 150 and 300mg/kg were administered to the diabetic rats. Blood glucose levels were measured throughout the experiment. Results obtained from blood glucose levels in diabetic (D) rats show a highly significant ( $P < 0.001$ ) increase over control (T) rats throughout the experimental period. However, blood glucose levels in diabetic rats treated with aqueous extracts of pulp (EPD1) and date kernels at 150mg/kg (END1) showed a significant decrease ( $P < 0.05$ ) compared to diabetic rats (D). These findings can be seen in the histological study which reveals a microscopic appearance close to the physiological state in diabetic rats treated with aqueous extracts of date pulp and kernels at 150mg/kg (EPD1, END1). In contrast to diabetic rats (D) which evokes an altered microscopic profile with irreversible sequelae on the pancreas. On the scale of our experimental in vivo study, it would be possible to assert the potential antidiabetic effect of aqueous extracts of date fruit pulp and kernels (*Phoenix dactylifera* L.).

**Key words:** dates, antidiabetic activity, glycemia, histology, rats.

## المخلص

تمثل النباتات الطبية اليوم مصدراً أساسياً لاكتشاف الجزيئات العلاجية الجديدة والفعالة جداً ضد العديد من الأمراض. ان الهدف من هذه الدراسات هو معرفة المزايا العلاجية لفاكهة التمر والمساهمة في تقييم النشاط المضاد لمرض السكر في الجسم الحي من المستخلصات المائية من الثمرة ونواة التمر من صنف Deglet Nour . تم تحريض مرض السكري الناجم بحقنة واحدة داخل الصفاق من الستربتوزوتوسين عند 60 ملغ / كغ لجميع الجرذان التجريبية باستثناء الفئران الضابطة. بعد 15 يوماً من استقرار مرض السكري يبدأ العلاج لمدة 28 يوماً، يتم خلالها تناول الجرعات اليومية عن طريق المستخلصات المعوية من المستخلصات المائية من الثمرة عند 150 و300 ملغ / كغ ونواة التمر عند 150 و300 ملغ / كغ للجرذان المصابة بداء السكري. يتم قياس نسبة السكر في الدم طوال التجربة. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها من مستوى الجلوكوز في الدم في الجرذان المصابة بداء السكري زيادة كبيرة للغاية مقارنة مع الجرذان الضابطة خلال الفترة التجريبية بأكملها. ومع ذلك ، فإن نسبة السكر في الدم في الجرذان المصابة بداء السكري التي تم علاجها بالمستخلصات المائية من الثمرة ونواة التمر عند 150 ملغ / كغ تشير إلى انخفاض كبير مقارنة بالجرذان السكري . تظهر هذه النتائج في الدراسة النسيجية التي تكشف عن مظهر مجهري قريب من الحالة الفسيولوجية في الجرذان المصابة بداء السكري التي تم علاجها بمستخلصات مائية من الثمرة ونواة التمر عند 150 ملغ / كغ. على عكس الجرذان المصابة بداء السكري التي تثير صورة مجهريه متغيرة مع مضاعفات على البنكرياس. على نطاق دراستنا التجريبية في الجسم الحي، سيكون من الممكن تأكيد التأثير المحتمل المضاد لمرض السكري من المستخلصات المائية لثمره ونواة فاكهة التمر.

**الكلمات المفتاحية:** التمر، النشاط المضاد لمرض السكر، سكر الدم، الأنسجة، الجرذان.

# Table des matières

Listes des figures	
Listes des tableaux	
Listes des abréviations	
Introduction générale.....	1

## Revue bibliographique

### Chapitre I : Diabète

I.1. Introduction.....	3
I.2. Epidémiologie .....	3
I.2.1. La prévalence dans le monde .....	3
I.2.2. L'incidence en Algérie.....	4
I.3. Classification.....	5
I.3.1. Diabète de type 1 .....	5
I.3.1.1. Physiopathologie et étiologie de Diabète type 1 .....	5
I.3.2. Diabète de type 2 .....	7
I.3.2.1. Physiopathologie et étiologie de Diabète type 2 .....	7
I.3.3. Diabète gestationnel.....	9
I.3.4. Autres types de diabètes spécifiques.....	9
I.4. Complications .....	10
I.5.1. Complications aiguës .....	10
I.5.2. Complications chroniques .....	10

## Chapitre II: Traitement & diabète

II.1. Traitement.....	12
II.2. Plantes médicinales ayant des propriétés antidiabétiques .....	13
II.2.1. <i>Catharanthus roseus</i> L.....	14
II.2.2. <i>Citrullus colcocynthis</i> L (Coloquinte) .....	14
II.2.3. <i>Coccinia grandis</i> L (Courge écarlate) .....	15
II.2.4. <i>Mangifera indica</i> L (Manguier) .....	15
II.2.5. <i>Nerium oleander</i> L (Laurier Rose) .....	16
II.2.6. <i>Punica granatum</i> L (Grenadier) .....	17
II.2.7. <i>Aegle marmelos</i> L (fruit de Beli) .....	17

## Chapitre III : Palmier dattier & dattes

III. Palmier dattier .....	18
III. 1. Généralité.....	18
III. 2. Taxonomie et classification systématique .....	18
III. 3. Morphologie du palmier dattier .....	19
III. 4. Répartition géographique.....	20
III. 5. Production du palmier dattier.....	22
IV. Fruit du palmier dattier (Dattes).....	23
IV.1. Morphologie des dattes .....	23
IV.2. Variétés de dattes .....	24
IV.2.1. Deglet-Nour.....	24
IV.2.2. Variétés communes.....	24
IV.3. Composition biochimique des dattes.....	25
IV.3.1. Composition biochimique de la partie comestible "Pulpe".....	25
IV.3.2. Composition biochimique de la partie non comestible "Noyau " .....	28

IV.4. Composition phytochimique des dattes.....	29
IV.4.1. Les composés phénoliques .....	29
IV.4.1.1. Flavonoïdes.....	30
IV.4.1.2. Tanins .....	30
IV.4.2. Les terpènes .....	30
IV.4.3. Les alcaloïdes .....	31
IV.5. Vertus thérapeutiques.....	31
IV.5.1. Activité protectrice gastro-intestinale .....	31
IV.5.2. Activité anti-inflammatoire .....	31
IV.5.3. Activité anti-cancérogène.....	32
IV.5.4. Activité antibactérienne .....	32
IV.5.5. Activité anti-hémolytique.....	33

## **Etude expérimentale**

### Matériels & méthodes

I.1. Matériel végétale .....	34
I.1.1. Préparation des extraits aqueux de dattes.....	34
I.2 matériel animal.....	37
I.3. Test de toxicité .....	37
I.4. Evaluation de l'effet antidiabétique des extraits aqueux de dattes .....	38
I.4.1. Induction du diabète.....	38
I.4.2. Répartition des lots d'expérimentation .....	38
I.4.3. Paramètres biologiques étudiés .....	40
I.4.3.1. Evolution pondérale.....	40
I.4.3.2. Consommation d'eau.....	40
I.4.3.3. Mesure du taux de glucose dans le sang périphérique.....	40

I.4.4. Analyses de quelques paramètres biochimiques .....	40
I.4.4.1. Glycémie centrale.....	41
I.4.4.2. Profil lipidique.....	41
I.4.4.3. Fonction hépatique .....	43
I.5. Etude histologique.....	45
I.5.1. Fixation.....	46
I.5.2. Macroscopie .....	46
I.5.3. Imprégnation (circulation).....	46
I.5.4. Inclusion .....	46
I.5.5. Microtomie .....	46
I.5.6. Coloration.....	46
I.5.7. Montage des lames.....	47
I.5.8. Lecture microscopique .....	47
I.6. Analyses statistiques.....	47

## Résultats & discussion

### Résultats

II.1. Test de toxicité.....	48
II.2. Paramètres biologiques étudiés.....	49
II.2.1. Evolution pondérale.....	49
II.2.2. Consommation d'eau .....	52
II.2.3. Mesure du taux de glucose dans le sang .....	55
II.3. Analyse de quelques paramètres biochimiques .....	59
II.3.1. La glycémie centrale.....	59
II.3.2. Le profil lipidique.....	60
II.3.3. Fonction hépatique .....	62
II.3.4. Fonction rénale .....	64

II.4. Etude histologique.....	65
II.4.1. Etude histologique du tissu pancréatique.....	65
II.4.1.1. Aspect microscopique du pancréas chez les rats témoins (T) et diabétiques (D)	65
II.4.1.2. Aspect microscopique du pancréas chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes (EP).....	67
II.4.1.3. Aspect microscopique du pancréas chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN).....	69
II.4.1.4. Aspect microscopique du pancréas chez les rats diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD).....	71
II.4.2. Etude histologique du tissu hépatique et rénal.....	73
<b>Discussion.....</b>	<b>74</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>82</b>
<i>Références bibliographiques</i>	
<i>Annexes</i>	

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Prévalence du diabète type 2 et sa répartition par continent.....	4
<b>Figure 2 :</b> Physiopathologie du diabète type 1 .....	7
<b>Figure 3 :</b> Physiopathologie de diabète type 2 .....	9
<b>Figure 4:</b> <i>Catharanthus roseus L</i> .....	14
<b>Figure 5 :</b> <i>Citrullus colcocynthis L</i> .....	15
<b>Figure 6 :</b> <i>Coccinia grandis L</i> .....	15
<b>Figure 7 :</b> <i>Mangifera indica L</i> .....	16
<b>Figure 8:</b> <i>Nerium oleander L</i> .....	16
<b>Figure 9 :</b> <i>Punica granatum L</i> .....	17
<b>Figure 10 :</b> <i>Aegle marmelos L</i> .....	17
<b>Figure 11 :</b> Schéma du palmier dattier .....	19
<b>Figure 12 :</b> Répartition géographique du genre Phoenix .....	20
<b>Figure 13 :</b> Carte de répartition du palmier en Algérie .....	21
<b>Figure 14 :</b> Morphologie de datte.....	23
<b>Figure 15 :</b> Photos de variétés de dattes : (a) Deglet-Nour (Absi, 2010) ; (b) Ghars (Midoun, 2012) ; (c) DeglaBeida.....	24
<b>Figure 16 :</b> <b>a-</b> Carte géographique de la région de Tolga <b>b-</b> Palmier dattier de notre cultivar .....	34
<b>Figure 17 :</b> <b>a-</b> Pulpes de dattes. <b>b-</b> Poudre de noyaux de dattes .....	35
<b>Figure 18 :</b> Organigramme représentatif du Protocol d'extraction aqueuse de pulpes et noyaux de dattes. ....	36
<b>Figure 19 :</b> Injection intrapéritonéale de la streptozotocine .....	38
<b>Figure 20 :</b> Prise journalière de solution par gavage gastrique .....	39
<b>Figure 21 :</b> Répartition des lots d'expérimentation.....	40

<b>Figure 22 :</b> Evolution pondérale durant huit semaines d'expérimentation. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD).....	49
<b>Figure 23 :</b> Evolution pondérale durant huit semaines d'expérimentation. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD).....	50
<b>Figure 24 :</b> Evolution pondérale durant huit semaines d'expérimentation. a : Période thérapeutique ; b : Période pré-thérapeutique ; c : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD).....	50
<b>Figure 25 :</b> Evolution pondérale durant huit semaines d'expérimentation. a : Période thérapeutique ; b : Période pré-thérapeutique ; c : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (*) Comparativement aux rats diabétiques (D) .....	52
<b>Figure 26 :</b> Consommation d'eau durant huit semaines d'expérimentation. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD).....	53
<b>Figure 27 :</b> Consommation d'eau durant huit semaines d'expérimentation. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD).....	53
<b>Figure 28 :</b> Consommation d'eau durant huit semaines d'expérimentation. a : Période thérapeutique ; b : Période pré-thérapeutique ; c : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (*) Comparativement aux rats diabétiques (D). .....	54
<b>Figure 29 :</b> Consommation d'eau durant huit semaines d'expérimentation. a : Période thérapeutique ; b : Période pré-thérapeutique ; c : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (*) Comparativement aux rats diabétiques (D). .....	55

<b>Figure 30 :</b> Mesure du taux de glucose durant huit semaines d'expérimentation. a : Période thérapeutique ; b : Période pré-thérapeutique ; c : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (*) Comparativement aux rats témoins (T). .....	56
<b>Figure 31 :</b> Mesure du taux de glucose durant huit semaines d'expérimentation. a : Période thérapeutique ; b : Période pré-thérapeutique ; c : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (*) Comparativement aux rats témoins (T). .....	57
<b>Figure 32 :</b> Mesure du taux de glucose durant huit semaines d'expérimentation. a : Période thérapeutique ; b : Période pré-thérapeutique ; c : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (*) Comparativement aux rats diabétiques (D) .....	58
<b>Figure 33 :</b> Mesure du taux de glucose durant huit semaines d'expérimentation. a : Période thérapeutique ; b : Période pré-thérapeutique ; c : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (*) Comparativement aux rats diabétiques (D). .....	60
<b>Figure 34:</b> Taux de glucose dans le sang central. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2), diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (*) Comparativement aux rats Témoins (T). .....	61
<b>Figure 35 :</b> Taux de glucose dans le sang central. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2), diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (*) Comparativement aux rats Témoins (T). .....	61
<b>Figure 36 :</b> Aspect microscopique du tissu pancréatique. T : rats témoins. D : rats diabétiques. ....	68

**Figure 37 :** Aspect microscopique du tissu pancréatique. T : rats témoins. D : rats diabétiques.  
EPD1 : rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg. EPD2 :  
rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 300mg/kg. ....70

**Figure 38:** Aspect microscopique du tissu pancréatique. T : rats témoins. D : rats diabétiques.  
END1 : rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg. END2 :  
rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 300mg/kg.....72

**Figure 39:** Aspect microscopique du tissu pancréatique. T : rats témoins. D : rats diabétiques.  
STD : rats diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg. ....77

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Classification botanique du palmier dattier .....	18
<b>Tableau 2</b> : Les dix principaux producteurs de dattes en 2013.....	22
<b>Tableau 3</b> : Production des dattes en Algérie de la campagne agricole (2000/2001), en quintaux .....	23
<b>Tableau 4</b> : Principales variétés de datte algérienne et leur aire de culture .....	25
<b>Tableau 5</b> : Teneur en eau de quelques variétés de dattes d'après.....	26
<b>Tableau 6</b> : Composition en acides gras de la datte Deglet-Nour, en % de matière grasse ....	27
<b>Tableau 7</b> : Composition chimique de noyau .....	29
<b>Tableau 8</b> : Teneur en composés phénoliques de quelques variétés de dattes Algériennes ....	32
<b>Tableau 9</b> : Test de toxicité des différentes doses choisies des deux extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes.....	48
<b>Tableau 10</b> : Profil lipidique ; Taux de cholestérol total (TC), triglycérides (TG), HDL et LDL. Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2), traités avec le Glibenclamide (STD). (*) : Comparativement aux rats témoins (T) .....	61
<b>Tableau 11</b> : Profil lipidique ; Taux de cholestérol total (TC), triglycérides (TG), HDL et LDL. Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2), traités avec le Glibenclamide (STD). (*) : Comparativement aux rats témoins (T) ; (#) : comparativement aux rats diabétiques (D).....	62
<b>Tableau 12</b> : Fonction hépatique (TGO, TGP). Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2), traités avec le Glibenclamide (STD). (*) : Comparativement aux rats témoins (T) ; (#) : comparativement aux rats diabétiques (D).....	63
<b>Tableau 13</b> : Fonction hépatique (TGO, TGP). Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2), traités avec le Glibenclamide (STD). (*) : Comparativement aux rats témoins (T) ; (#) : comparativement aux rats diabétiques (D).....	64

**Tableau 14 :** Fonction rénale (urée, créatinine). Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2), traités avec le Glibenclamide (STD). (\*): Comparativement aux rats témoins (T)....65

**Tableau 15 :** Fonction rénale (urée, créatinine). Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2), traités avec le Glibenclamide (STD). (\*): Comparativement aux rats témoins (T).....67

## Liste des abréviations

**ACD** : L'acidocétose diabétique

**ADA** : American diabetes association

**ADN**: Acide désoxyribonucléique

**ADO** : Antidiabétiques oraux

**ALAT** : Alanine aminotransférase

**ASAT** : Aspartate aminotransférase

**ATP** : Acide adénosine triphosphorique

**D** : Diabétiques

**DT1** : Diabète type 1

**DT2** : Diabète type 2

**DTI** : Dispositif de Terminaison Intérieur

**EP** : Extrait aqueux de pulpe

**EN** : Extrait aqueux de noyau

**EPD1** : Diabétiques traités avec extrait de pulpe 150mg/kg

**EPD2** : Diabétiques traités avec extrait de pulpe 300mg/kg

**END1** : Diabétiques traités avec extrait de noyau 150mg/kg

**END2** : Diabétiques traités avec extrait de noyau 300mg/kg

**FID** : Fédération international du diabète

**FAO** : Food and Agricultural Organization

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**HGPO** : Hyperglycémie provoquée par voie orale

**HTA**: Hypertension artérielle

**HNF**: Hepatic Nuclear Factor

**HPLC** : Chromatographie en phase liquide à haute performance

**HDL** : High Density Lipoprotein

**IP** : Injection intrapéritonéale

**LDL** : Low Density Lipoprotein

**MODY**: Maturity Onset Diabetes in the Young

**NO**: Oxyde nitrique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ROS** : Les espèces réactives oxygénées

**SHH** : Le syndrome hyperglycémique hyperosmolaire

**STD** : Diabétique Traités Standards

**STZ** : Streptozotocine

**T** : Témoin

**TC** : Taux cholestérol

**TG** : Triglycéride

**TAHINA**: Transition and Health Impact in North Africa

**TGO** : Transaminase glutamique-oxaloacétique

**TGP** : Glutamate pyruvate transaminase

# **Introduction générale**

## Introduction générale

Le diabète est une « pandémie mondiale » qui constitue une cause majeure de cécité, d'insuffisance rénale, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputation des membres inférieurs (**Géraldine, 2015**).

L'Organisation Mondiale de la Santé a estimé qu'en 2014, 8,5% de la population adulte (18 ans et plus) étaient diabétiques et que le diabète a été la cause directe de 1,6 million de décès dans le monde en 2015. Près de la moitié des décès dus à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7<sup>ème</sup> cause de décès dans le monde (**OMS, 2018**).

Le diabète est un groupe hétérogène de maladies métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion, d'action d'insuline, ou de ces deux anomalies. En plus des complications aiguës (hyperglycémie, Acidocétose, syndrome hyperosmolaire), l'hyperglycémie chronique engendre des complications dégénératives plus ou moins graves (**Bouxiid, 2012**).

Le traitement actuel du diabète repose sur l'utilisation des médicaments modernes, y compris l'insuline et les hypoglycémisants oraux (les biguanides, les sulfonylurées). L'administration régulière de ces médicaments engendre des effets indésirables (**Bailey, 2008**). Ces principaux effets indésirables sont : risque d'hypoglycémie, prise de poids, troubles digestifs, cutanés et hématologiques, et effet antabuse (**Domenzi, 2011**).

De nos jours, l'identification de nouveaux principes actifs et la découverte de nouvelles propriétés pharmacologiques, en balance avec les effets néfastes de certains médicaments de synthèse, ont contribué à faire de la phytothérapie une médecine à part entière et à faire comprendre que les plantes pouvaient être d'authentiques médicaments (**Bouzouita, 2016**).

Le domaine de la recherche sur les plantes médicinales a gagné une importance considérable au cours des dernières années et l'utilisation des produits naturels dans le traitement du diabète augmente dans le monde entier. La littérature actuelle montre qu'il y a plus de 400 espèces végétales pourvues d'une activité antidiabétique (**Grover et al., 2002**).

Il se distingue essentiellement pour ses sources d'énergie rapides et ses valeurs nutritives considérables, basée sur ses contenus diététiques. Mais pas seulement ; Le Fruit du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) possède également des propriétés thérapeutiques appréciables

telles que : des activités anti-inflammatoire, antibactérienne, antioxydante, antivirale, anticancérogène et antiallergique (**Packer, 2001 ; Hurst, 2008**).

L'intérêt de notre recherche est de contribuer à l'évaluation de l'activité antidiabétique de l'extrait aqueux de pulpes et de noyaux des dattes de la variété *Deglet Nour* originaire de Sahara Algérien (Biskra). A cet effet, un protocole expérimental *in vivo* sur les rats Wistar a été réalisé suivant les travaux décrits par **Furman (2015)**.

Cette présente étude met en évidence une première partie littéraire consacrée à une partie bibliographique composée de trois chapitres distincts ; un aperçu sur le diabète, des généralités sur le traitement et les plantes médicinales antidiabétiques et enfin une description du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.). La seconde partie illustre les matériels et méthode de notre travail, ainsi que des résultats qui sont renforcés par une discussion et une conclusion générale.

# ***Première partie***

## **Revue bibliographique**

# **Chapitre I**

## **Diabète**

## I.1. Introduction

Le diabète sucré est une maladie chronique grave qui se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (hormone régulatrice de la glycémie), ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. L'hyperglycémie, conséquence courante d'un diabète non maîtrisé, peut, au fil de temps, provoquer de graves lésions cardiaques, vasculaires, oculaires, rénales et nerveuses. (OMS, 2016).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le terme « diabète » comme étant un trouble métabolique à l'étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulinorésistance) (Romli, 2016).

De point de vue biologique, les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont :

- Une glycémie  $> 1,26$  g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- Ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux)  $> 2$  g/l (11,1 mmol/l) ;
- Ou une glycémie (sur plasma veineux)  $> 2$  g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO).
- Ou un taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée)  $\geq 6,5\%$  (11,1 mmol/l) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois. (Romli, 2016).

## I.2. Epidémiologie

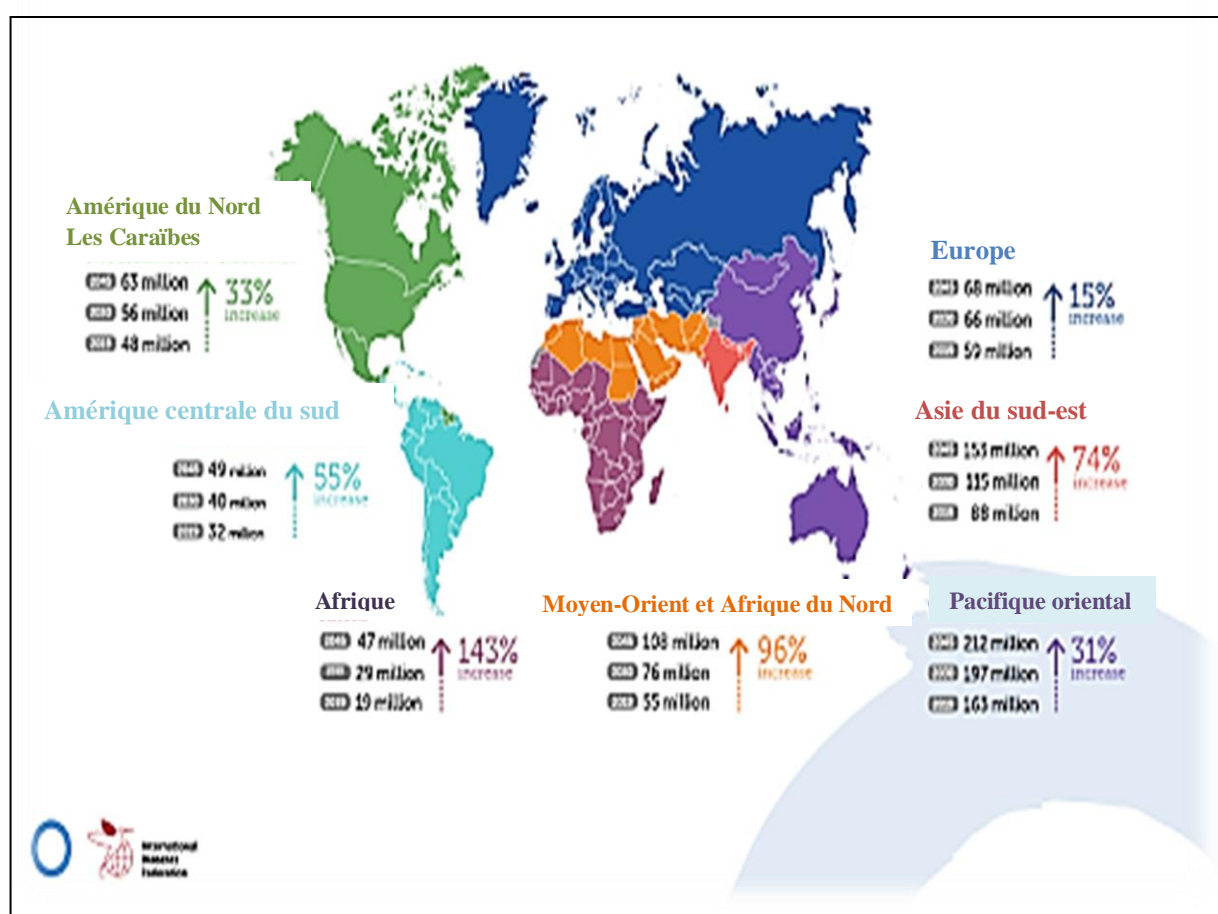
### I.2.1. La prévalence dans le monde

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), l'épidémie mondiale du diabète a explosé pour toucher en 2013, 382 millions de personnes, soit 8,3 % de la population adulte. Si cette tendance se poursuit, 550 millions de personnes environ, soit un adulte sur 10, seront atteintes de diabète d'ici 2030, ce qui représente près de 10 millions de nouveaux cas par an.

Notons de plus que la proportion de personnes atteintes du diabète mais non diagnostiquées est estimé à près de 46% soit environ 175 millions (FID, 2013).

En 2012 l'hyperglycémie avait causé 2,2 millions de décès et en 2015 le diabète a été la cause directe de 1,6 million de décès supplémentaires (OMS, 2018).

La prévalence mondiale du diabète a atteint 9,3 %, plus de la moitié (50,1 %) des adultes n'étant pas diagnostiqués. Le diabète de type 2 représente environ 90 % de l'ensemble des personnes vivant avec le diabète. (FID, 2019) (Fig 1).



**Figure 1** : Prévalence du diabète type 2 et sa répartition par continent (FID, 2019).

### I.2.2. L'incidence en Algérie

L'Algérie est en pleine transition épidémiologique, avec une recrudescence importante des dites chroniques non transmissibles dont le diabète sucré, qui pose en effet un problème de santé publique majeur avec des retombés socio-économiques importants (Djellouli, 2017).

L'Enquête Nationale Santé Algérie, **TAHINA** (transition and Health Impact in North Africa) menée en 2005 sur 16 wilayas tirées au sort avec un échantillon de 4818 ménages âgés de 35 à 70 ans, rapporte que 12,33 % de la population de l'échantillon souffrirait de diabète. Cette morbidité touche 13,6% de la population masculine et 11,39% de la population féminine. Cette pathologie chronique arrive en seconde position juste après l'HTA qui a touché 24,58 % des personnes enquêtées. (**Kaddad, 2017**).

Le pourcentage de la population des diabétiques en Algérie elle passe de 6,8% en 1990 (Institut National de Santé Publique.1990), 8% en 2001 et a plus de 14% en 2007. (**Djellouli, 2017**). Selon le FID, la prévalence mondiale du diabète en Algérie en 2015 est seulement estimée à 6,8% (**FID, 2015**).

### **I.3. Classification**

Il existe plusieurs types de diabètes dont certains sont plus fréquents que d'autres avec des origines différentes. En effet, d'après ADA (American diabète association), nous pouvons distinguer quatre grands types de diabète (**ADA, 2014**).

#### **I.3.1. Diabète de type 1**

Le diabète de Type 1 (dit diabète insulino-indépendante ou juvénile) est provoqué par une réaction auto-immune au cours de laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules  $\beta$  des îlots du pancréas qui produisent l'insuline. L'organisme devient alors incapable de produire l'insuline dont il a besoin, ou alors en quantité très faible, avec pour conséquence une déficience relative ou absolue en insuline. Les causes de ce processus destructeur ne sont pas totalement comprises, mais une susceptibilité génétique combinée à des facteurs déclencheurs environnementaux, tels qu'une infection virale, des toxines ou certains facteurs alimentaires, est impliquée, La maladie peut se développer à tout âge, mais le Type 1 apparaît le plus souvent à l'enfance ou à l'adolescence (**FID, 2017**).

##### **I.3.1.1. Physiopathologie et étiologie de Diabète type 1**

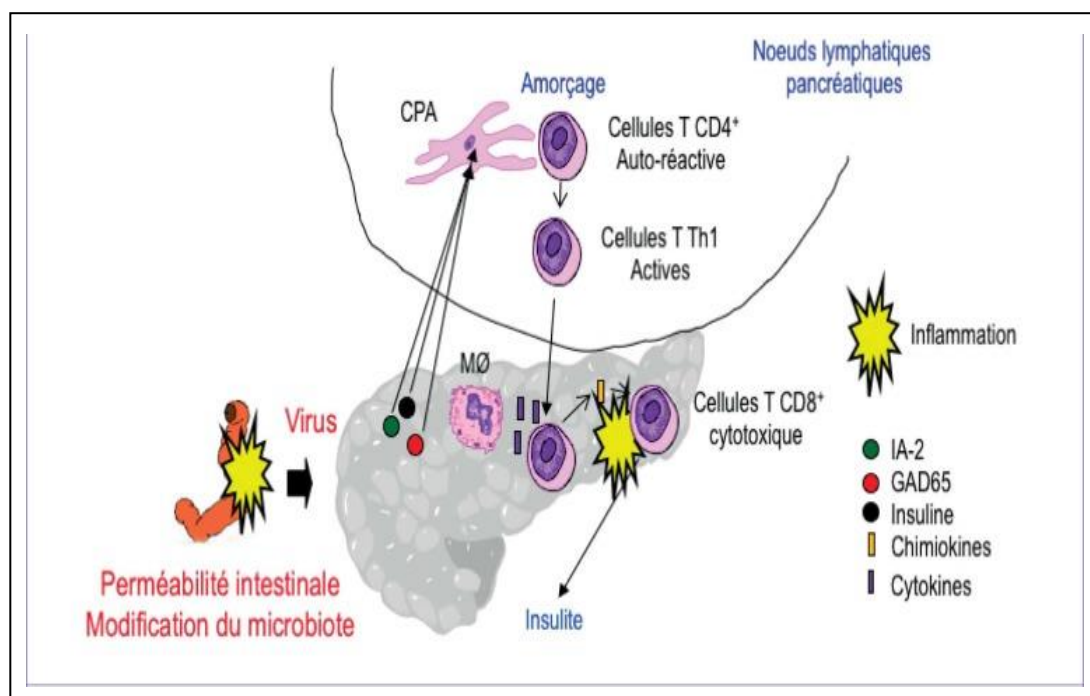
Le diabète de type 1 est la conséquence d'une destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par un processus auto-immune, survenant sur un terrain génétique de susceptibilité et conduisant à une carence absolue en insuline. L'histoire naturelle du diabète de type 1 est mal connue. Elle est classiquement décrite en trois phases : une phase de latence,

définie par la prédisposition génétique ; une phase préclinique, caractérisée par une activation du système immunitaire contre les cellules d'îlots, au cours de laquelle des auto anticorps et des lymphocytes T auto réactifs sont détectables ; une phase clinique, hyper glycémique, survenant lorsqu'environ 80 % des cellules  $\beta$  ont été détruites.

L'existence d'une phase préclinique, identifiable par la présence de marqueurs d'auto-immunité, permet de dépister des sujets à risque de développer la maladie et d'élaborer des thérapies à visée préventive. **(Dubois, 2017)**.

L'étiologie du diabète type 1 passe par plusieurs mécanismes :

- Susceptibilité génétique : Phase de latence avant le déclenchement de l'auto-immunité par un facteur extérieur, caractérisée par une susceptibilité génétique. La susceptibilité génétique est assez bien connue, même si dans 85% à 90% des cas il n'existe pas d'antécédents familiaux, car c'est une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique **(Gargory, 2017)**.
- Les facteurs environnementaux : Les facteurs environnementaux jouent un rôle central dans le développement de la maladie. Les virus en particulier, les entérovirus comme le coxsackie B4, comptent parmi les principaux suspects à pouvoir induire le DTI. Une augmentation de la perméabilité intestinale et les changements de la composition du microbiote intestinal pourraient contribuer à l'infection. **(Tenenbaum et al., 2018)**.
- L'auto-immunité : Le premier signe est l'insulinité, lésion inflammatoire des îlots de Langerhans caractérisée par une infiltration, autour puis à l'intérieur des îlots par des cellules mononucléées. Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes TCD8 dirigés contre des auto-antigènes des cellules  $\beta$  avec lesquels coexistent des lymphocytes TCD4, des lymphocytes 8 et des macrophages **(Tenenbaum et al., 2018)** **(Fig 2)**.



**Figure 2 :** Physiopathologie du diabète type 1 (Tenenbaum *et al.*, 2018).

### I.3.2. Diabète de type 2

Le diabète de Type 2 (diabète non insulino-dépendant ou diabète gras) est la forme la plus courante de la maladie et représente environ 90 % de tous les cas. Dans cette forme de diabète, l'hyperglycémie est le résultat d'une production inadéquate d'insuline et de l'incapacité de l'organisme à répondre pleinement à l'insuline, un état qualifié de résistance à l'insuline. L'insuline s'avère alors inefficace, ce qui déclenche dans un premier temps une hausse de la production de l'insuline pour réduire l'augmentation du taux de glycémie. Au fil du temps, une production inadéquate relative d'insuline peut toutefois se développer. Le diabète de Type 2 touche généralement des adultes plus âgés, mais est de plus en plus souvent observé chez des enfants, des adolescents et des adultes plus jeunes en raison de l'augmentation des taux d'obésité, de l'inactivité physique et de la mauvaise alimentation. (FID, 2017).

#### I.3.2.1. Physiopathologie et étiologie de Diabète type 2

La pathogenèse du diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies qui s'installent en deux temps :

- D'abord, une insulino-résistance avec normo-glycémie maintenue aux prix d'une hypersécrétion insulinique « compensatrice » ;
- Ensuite, basculement vers une insulino-déficience lorsque le pancréas n'arrive plus à produire la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie métabolique.

Le défaut de l'insulino-sécrétion est prédominant dans l'apparition du diabète de type 2 et dans son aggravation progressive dans le temps (**Fantbonne, 2014**).

L'insulinorésistance se caractérise par une surproduction de glucose par le foie et une réduction de l'utilisation du glucose par les muscles squelettiques. Elle résulte d'un défaut de la voie de signalisation de l'insuline, secondaire au dysfonctionnement du tissu adipeux. Le diabète de type 2 n'apparaît jamais tant que les cellules  $\beta$  du pancréas sont capables de compenser l'insulinorésistance par une sécrétion accrue d'insuline (état pré diabétique). (**Girard, 2006**).

L'insulino-déficience se caractérise par une réduction progressive de la sécrétion d'insuline parallèlement l'importance de l'hyperglycémie (glucotoxicité) et l'ancienneté de la maladie. Le diabète de type 2 s'accompagne d'un défaut quantitatif et qualitatif de la sécrétion d'insuline évoluant vers une réduction progressive de cette sécrétion sous-tendue par des phénomènes d'apoptose des cellules (**Racine, 2015**).

Classiquement, le diabète de type 2 évolue naturellement en 3 étapes :

- Une étape de pré diabète qui se caractérise par des anomalies de la glycorégulation avec une glycémie à jeun supérieure à la normale mais inférieure à 1,26 g/l [7,0 mmol/l] ;
- Une phase infra clinique asymptotique, relativement longue ( $\approx$  10 ans) et
- Une phase clinique avec symptômes et complications chroniques (**Romli, 2016**).

Le DT2 est une maladie complexe sur le plan de son étiopathogénie. En effet, les causes responsables de la survenue d'un DT2 sont multiples. On retrouve généralement une composante génétique importante (terrain de prédisposition) sur laquelle se greffent des facteurs environnementaux (**Scheen et Paqout, 2012**). L'obésité, surtout celle à répartition abdominale, est le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2 et près de 80 % des sujets diabétiques présentent un excès pondéral (**Féry et paqout, 2005**) (**Fig 3**).

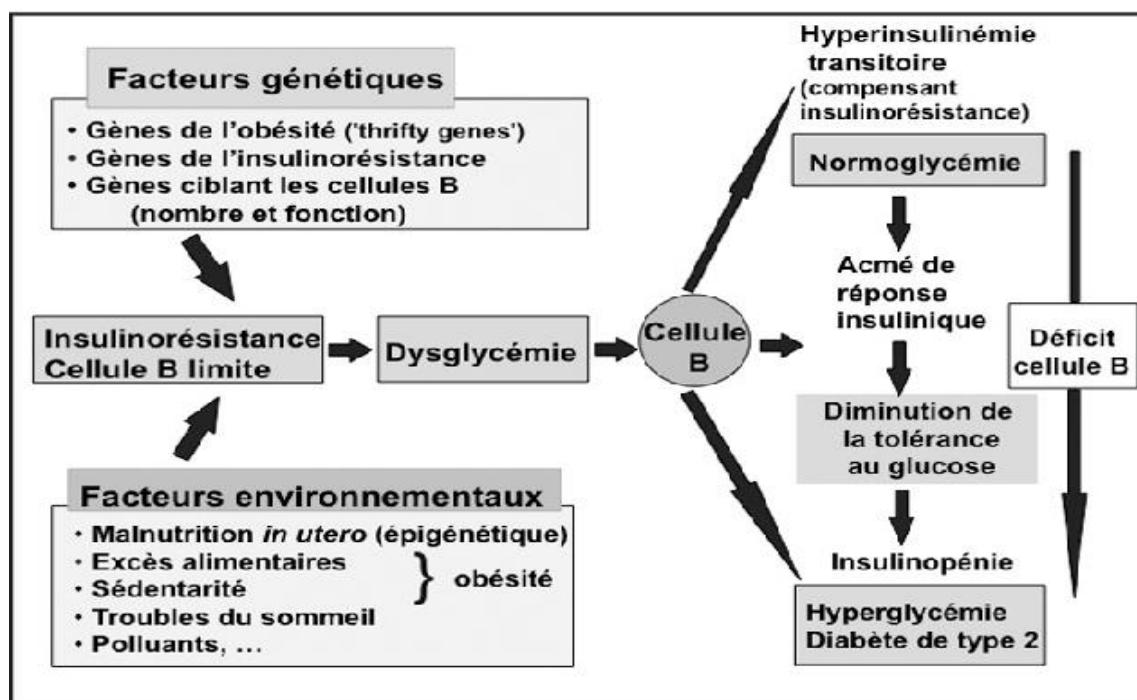


Figure 3 : Physiopathologie de diabète type 2 (Scheen et paquot, 2012).

### I.3.3. Diabète gestationnel

Il se définit comme n'importe quel degré d'intolérance de glucose avec une augmentation de l'insulinorésistance au cours de la grossesse. Ces diabètes peuvent être contractés au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et surviennent chez environ 4% des femmes enceintes mais, contrairement aux DT1 et DT2, ils disparaissent après l'accouchement. Cependant, il est essentiel de surveiller les cas de diabètes gestationnels car à long terme, les femmes ayant contracté cette maladie risquent de développer un DT2 (dans 15 à 60% des cas selon les groupes étudiés et la durée du suivi) et les enfants ont un risque plus élevé de souffrir d'obésité, ce qui constitue un facteur de risque de maladies cardiovasculaires et de DT2 (Buchanan *et al.*, 2012).

### I.3.4. Autres types de diabètes spécifiques

Il existe des diabètes dits secondaires correspondant à des formes plus rares de diabète. Ils sont dus à des défauts génétiques des cellules  $\beta$ -pancréatiques (tels que les diabètes de type MODY (maturity onset diabète of the young) ou de l'action de l'insuline (tels que le syndrome de rabson Mendenhallo le diabète lipoatrophique). De plus, ils peuvent être la conséquence des maladies du pancréas exocrines (telles que la pancréatite, le néoplasie, la

fibrose cystique ou en encore l'hémochromatose), des endocrinopathies (tels que l'acromégalie, l'hyperthyroïdisme, le syndrome de cushing), ou encore induits par des drogues, des produits chimiques ou des infections virales (**ADA, 2014**).

## **I.4. Complications**

Les deux types de diabète peuvent entraîner des complications au niveau de plusieurs parties du corps et peuvent augmenter le risque général de décès prématuré (**OMS, 2016**).

On distingue deux types de complications du diabète :

### **I.5.1. Complications aiguës**

Qui sont très répandus chez le diabète de type 1 et d'autres chroniques qui se trouvent surtout chez le diabète de type 2 (**Capet et al., 1999**). Les complications métaboliques aigus du diabète sont soit dues à des accidents hypoglycémiques, ou des trois complications hyperglycémiques du diabète : l'acidocétose diabétique (ACD), le syndrome hyperglycémique hyperosmolaire (SHH) et acidose lactique (**FID, 2017**).

### **I.5.2. Complications chroniques**

Les complications chroniques du diabète, aussi bien de type 1 que de type 2 comprennent deux composants : la microangiopathie et la macroangiopathie (**Djellouli, 2017**).

Le diabète est un facteur de risque vasculaire favorisant l'atteinte des gros vaisseaux au même titre que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, la sédentarité ou le surpoids. Les complications en lien avec l'altération de ces gros vaisseaux sont favorisées par le diabète et correspondent à ce que l'on nomme macroangiopathie. L'atteinte des petits vaisseaux de la rétine, des reins et des pieds est une spécificité du diabète car elle est en lien avec l'hyperglycémie chronique. Cette atteinte correspond à ce que l'on nomme microangiopathie (**Giroir, 2017**).

➤ Les complications macroangiopathiques : correspondent à une atteinte des vaisseaux de gros calibre par dépôt de plaques d'athérosclérose dans la lumière des artères. Ce dépôt est favorisé par l'hyperglycémie chronique. Le risque de ce type de complication est d'une part, la sténose qui réduit le diamètre des artères et celle-ci ne peuvent donc plus assurer un débit sanguin optimal et, d'autre part, le risque de thrombose par la formation d'un caillot

qui se détache dans le lit vasculaire et peut alors obstruer complètement le flux sanguin en aval (**Lecaque, 2017**).

- Les complications microangiopathiques : correspondent à une atteinte de la paroi des capillaires irréversibles caractérisée par une perturbation des échanges entre les capillaires et les tissus. Ce qui aboutit un ralentissement du flux sanguin. Les microangiopathie sont des atteintes spécifiques du diabète.
- Rétinopathie : Cette pathologie se développe petit à petit et pendant longtemps le patient ne perçoit pas le moindre symptôme. Sur le plan physiologique, on observe une atteinte privilégiée des vaisseaux capillaires rétiniens, par épaissement de la membrane basale, qui entraîne une fragilisation et une dilatation capillaire.
- La néphropathie diabétique : Est une atteinte microvasculaire du tissu rénal pouvant évoluer vers des complications graves comme une insuffisance rénale terminale et la dialyse.
- Neuropathie diabétique : Correspond à une atteinte des fibres nerveuses par altération la myéline. Son intensité est variable, mais de haute intensité elle peut être invalidante. Cette atteinte serait liée à la toxicité de l'hyperglycémie sur les fibres nerveuses (**Giroir, 2017**).

# **Chapitre II**

## **Traitement**

## II.1. Traitement

L'unique traitement du diabète de type 1 est l'apport d'insuline qui est indispensable à la vie. Il existe actuellement aucune intervention efficace pour prévenir le diabète de type 1 (**FID, 2017**).

Le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). En effet l'instauration des mesures hygiéno-diététiques chez un personne diabétique correspond à un régime alimentaire hypocalorique, surtout si le patient présente un surpoids (**Lecaque, 2011**).

L'activité physique consiste en des modifications réalistes du mode de vie quotidien et autant que possible repose sur trois heures par semaine d'activité plus intensive adaptée au profil du patient (**Bonnet et al., 2018**).

Les antidiabétiques oraux (ADO) font leur apparition à la moitié du XXème siècle. L'avènement de ces hypoglycémiant sous forme de comprimés a soulagé la souffrance des diabétiques non insulino-traités. L'effet hypoglycémiant de certains sulfamides antibactériens (antibiotiques) a permis de traiter entre autres des complications infectieuses observées chez les diabétiques dont la glycémie est mal équilibrée (**Romli, 2016**).

Parmi les médicaments qui sont nommés antidiabétiques oraux classiques destinées à normaliser la glycémie :

- Les biguanides (exemple : metformine, Glucophage, STAGID), augmenter la sensibilité de l'insuline au niveau des muscles et le foie, réduit néoglucogenèse hépatique et agissant par la sécrétion insulinique, ce sont des potentialisateurs d'effets de l'insuline (**Thulé, 2012**).
- Sulfamides hypoglycémiant (sulfonylurées), (exemple : Gimépiride AMAREL, Glibenclamide DAONIL, Gliclazide DIAMICRON), stimule la sécrétion de l'insuline au niveau des cellules  $\beta$  pancréatiques (**Lecaque, 2011**). L'effet hypoglycémiant de certains sulfamides antibactériens (antibiotiques) a permis de traiter entre autres des complications infectieuses observées chez les diabétiques dont la glycémie est mal équilibrée (**Romli, 2016**).
- Glitazones (exemple : Pioglitazones ACTOS (étude des effets indésirables en cours)), permet de diminution de l'insulinorésistance. Ils sont insulino-sensibilisateurs purs, Ils augmentent donc la captation musculaire de glucose, probablement grâce à une action directe sur le transporteur musculaire de glucose. Elles ont également, une action sur les

cellules graisseuses (adipocytes) en permettant une diminution des taux sanguins de triglycérides et d'acides gras libres (**Medjdoub, 2013**).

- Inhibiteurs des alpha glucosidases (exemple : Acarbose GLUCOR, Miglitol DIASTABOL), elle retarde l'hydrolyse des glucides complexes au niveau intestinal, entraînant une absorption plus tardive. (**Lecaque, 2011**).

L'utilisation des agents antidiabétiques oraux est souvent associée à des effets indésirables qui peuvent parfois être graves et peuvent imposer l'arrêt de ces antidiabétiques oraux. (**Ajdi et al., 2009**). A savoir, l'effet indésirable le plus grave est l'acidose lactique et aussi hypoglycémie ; des troubles digestives ; céphalées, anémies. (**Lecaque, 2011**).

La médecine actuelle s'est tournée vers plusieurs alternatives afin de contourner les effets indésirables résultant des médicaments chimiques ; entre autres la phytothérapie. Cette dernière est caractérisée par ses effets positifs avec moins d'effets secondaires. L'usage de la thérapeutique par les plantes est très répandu et rencontre une importance sanitaire et économique croissante (**OMS, 2002**).

## **II.2. Plantes médicinales ayant des propriétés antidiabétiques**

Les plantes médicinales étaient et restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments, elles sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments (**Maurice, 1997**). Cependant ces dernières années on remarque un regain d'intérêt pour la phytothérapie et des thérapeutiques plus « naturelles ».

Elles sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Il est peu fréquent que la plante soit utilisée entière, le plus souvent il s'agit d'une ou de plusieurs parties qui peuvent avoir chacune des utilisations différentes (**Grenez, 2010**).

Les plantes médicinales sont extrêmement complexes du point de vue de leur composition chimique. On estime qu'elles sont formées de plusieurs milliers de constituants différents, dont quelques-unes seulement (ou parfois un seul) sont (ou est) responsable(s) de l'effet thérapeutique ou de l'effet toxique. Il est donc indispensable de connaître les principes actifs des plantes médicinales afin d'étudier leur efficacité et leur mode d'action (**Massika, 2010**).

Les plantes médicinales sont employées pour le contrôle du diabète dans beaucoup de pays. L'inventaire et la sélection des plantes médicinales et des produits naturels utilisés dans la pharmacopée traditionnelle s'imposent afin de vérifier expérimentalement certaines indications thérapeutiques qui peuvent éventuellement présenter un intérêt pour la médecine moderne toujours sollicitant en matière de substances actives nouvelles (Amara et al., 2012)

En effet des études ont démontré et confirmé l'activité hypoglycémique de plusieurs plantes, en élucidant leurs molécules bioactives et leurs mécanismes d'action (Amara et al., 2012)

### II.2.1. *Catharanthus roseus* L.

Catharanthe Rose ou Pervenche de Madagascar, appartient à la famille des Apocynacées (Amini, 2008). Elle est signalée comme une plante antidiabétique, indication pour laquelle elle était très employée à Madagascar. Les alcaloïdes responsables de l'action antidiabétique ont été isolés et découvert dans les parties aériennes (feuilles) (Pousset, 2004). Son mode d'action est la stimulation de la sécrétion d'insuline (Nammi et al., 2003) (Fig 4).



Figure 4: *Catharanthus roseus* L (Mishram, 2017)

### II.2.2. *Citrullus colcocynthis* L (Coloquinte)

C'est une plante rampante herbacée, ces graines sont largement répandues dans la médecine traditionnelle, car elles possèdent diverses propriétés thérapeutiques telles que l'effets hypoglycémiant et anti- hyperglycémiant ; ou elle stimule la sécrétion de l'insuline (Nmila et al., 2002) (Fig 5).



**Figure 5 :** *Citrullus colocynthis L* (Chaouche, 2016)

### II.2.3. *Coccinia grandis L* (Courge écarlate)

De la famille des Cucurbitacées est l'un des légumes-feuilles bien connus. Les feuilles de *Coccinia grandis L* étaient couramment utilisés dans la médecine complémentaire et alternative par des patients atteints de diabète sucré (Attanayake, 2016). Elle stimule la glycogénèse hépatique (Bhowmik et al., 2009) (Fig 6).



**Figure 6 :** *Coccinia grandis L* (Forest, 2003)

### II.2.4. *Mangifera indica L* (Manguier)

Le fruit (la mangue) est une drupe qui peut être ronde, ovale ou réniforme à pulpe plus ou moins fibreuse selon les variétés. Il contient des caroténoïdes ( $\beta$ -carotène), polyphénols : (flavonoïdes et xanthonés : La mangiférine, tanins), les vitamines A, B1(thiamine), B2 (riboflavine), et C (acide ascorbique), des fibres (pectines), des glucides, des protéines et des oligoéléments

(Shah et al., 2010). Son action pharmacologique antidiabétique est la stimulation de la glycogénèse hépatique (Bhowmik et al., 1993) (Fig 7).



Figure 7 : *Mangifera indica* L (Lepecier, 2012)

#### II.2.5. *Nerium oleander* L (Laurier Rose)

Est un arbuste appartenant à la famille des Apocynacées (Hugues et al., 2012), il croît spontanément en région méditerranéenne sur les berges rocailleuses des rivières, parfois même dans les zones littorales (Bruneton, 1996). Le *Nerium oleander* est employé en médecine traditionnelle pour le traitement de nombreuses maladies et il fait partie de plusieurs pharmacopées locales (Almahy et al., 2006). Il est reconnu par plusieurs activités biologiques telle que : l'activité antidiabétique ; antibactérienne ; cardiotonique et antiinflammatoire (Fig 8).



Figure 8: *Nerium oleander* L (Boulouiz, 2016)

### II.2.6. *Punica granatum L* (Grenadier)

Le grenadier est un fruit comestible le plus ancien d'origine d'Iran et d'Afghanistan (Amouretti, 1991). Plusieurs recherches ont indiqué que les composés de *Punica granatum* possèdent des propriétés thérapeutiques, telles que antidiabétiques, antioxydant, anti-inflammatoire, anti-carcinogène, antiviral, antifongique (Madugula et al., 2017). Ben Abdennebi, (2012) a montré que l'extrait du grenadier possède un effet sur le niveau d'expression du transporteur GLUT-4, et activation de la voie de l'AMPK pour médier partiellement le transport de glucose dans les cellules musculaires (Fig 9).



Figure 9 : *Punica granatum L* (Achouche, 2010).

### II.2.7. *Aegle marmelos L* (fruit de Beli)

C'est l'une des plantes les plus importantes de l'Inde appartient à la famille des Rutacées. Diverses parties sont utilisées dans la médecine traditionnelle pour le traitement de diverses maladies y compris le traitement de diabète (Sawale, 2018). Le fruit de Beli stimule la captation du glucose par les cellules et il réduit la résistance à l'insuline (Sharma et al., 2007) (Fig 10).



Figure 10 : *Aegle marmelos L* (Azouzi, 2015)

# **Chapitre III**

**Palmier dattier**

**&**

**Dattes**

### III. Palmier dattier

#### III. 1. Généralité

Le palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) une plante monocotylédone appartenant à la famille des Acéracées. C'est une espèce dioïque avec des pieds mâles (dokkar) et des pieds femelles comme le précise son nom, appartient à une grande famille d'arbres à palmes et produit des dattes. Le palmier dattier et aussi "date palm" en Anglais, "nakhil" ou "tamr" en Arabe, mais dans tous les pays, il porte le même nom latin, "*Phoenix dactylifera*" (**Peyron, 2000**). Sa culture s'est développée dans les pays occidentaux d'abord en Espagne à partir de là, au dix-huitième siècle vers les autres pays de l'Europe et du nouveau monde (**Krueger, 1998**).

Le palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) a une grande importance économique pour beaucoup de pays aride et chauds, et il est considéré comme la composante principale de l'écosystème oasien. C'est la principale espèce cultivée du Sahara, celle qui fournit l'essentiel de la nourriture de la population et la seule qui donne lieu à un commerce d'exportation. (**Ozenda, 1991**).

#### III. 2. Taxonomie et classification systématique

Le palmier dattier a été dénommé *Phoenix dactylifera* par Linné en 1753. *Phoenix* dérivé de *Phoenix*, nom du dattier chez les grecs de l'antiquité qui le considéraient comme arbre des phéniciens ; *dactylifera* vient du latin *dactylus*, dérivant du grec *dactylos*, signifiant doigt (en raison de la forme du fruit), associé au mot latin *fero*, porté, en référence aux fruits (**Gourchala, 2014**).

La classification botanique du palmier dattier est précisée dans le tableau suivant (**Tab 1**).

**Tableau 1** : Classification botanique du palmier dattier d'après **Djerbi (1994)**

Groupe	Spadiciflores
Embranchement	Angiospermes
Classe	Monocotylédones
Ordre	Palmale
Famille	Palmacées
Genre	<i>Phoenix</i>
Espèce	<i>dactylifera</i> L.

### III. 3. Morphologie du palmier dattier

Le palmier dattier est une plante arborescente à un tronc cylindrique. Ce tronc élancé marqué par les vestiges des palmes reçoit le nom de stipe. L'élongation du stipe s'effectue dans sa partie coronaire par le bourgeon terminale ou phyllophore. Le stipe ne se ramifie pas, mais le développement des gourmands ou des rejets peut donner naissance à des pseudo-ramifications. Son système racinaire est fasciculé, les racines se ramifient peu et n'ont relativement que peu de radicelles (Munier, 1973) (Fig 11)

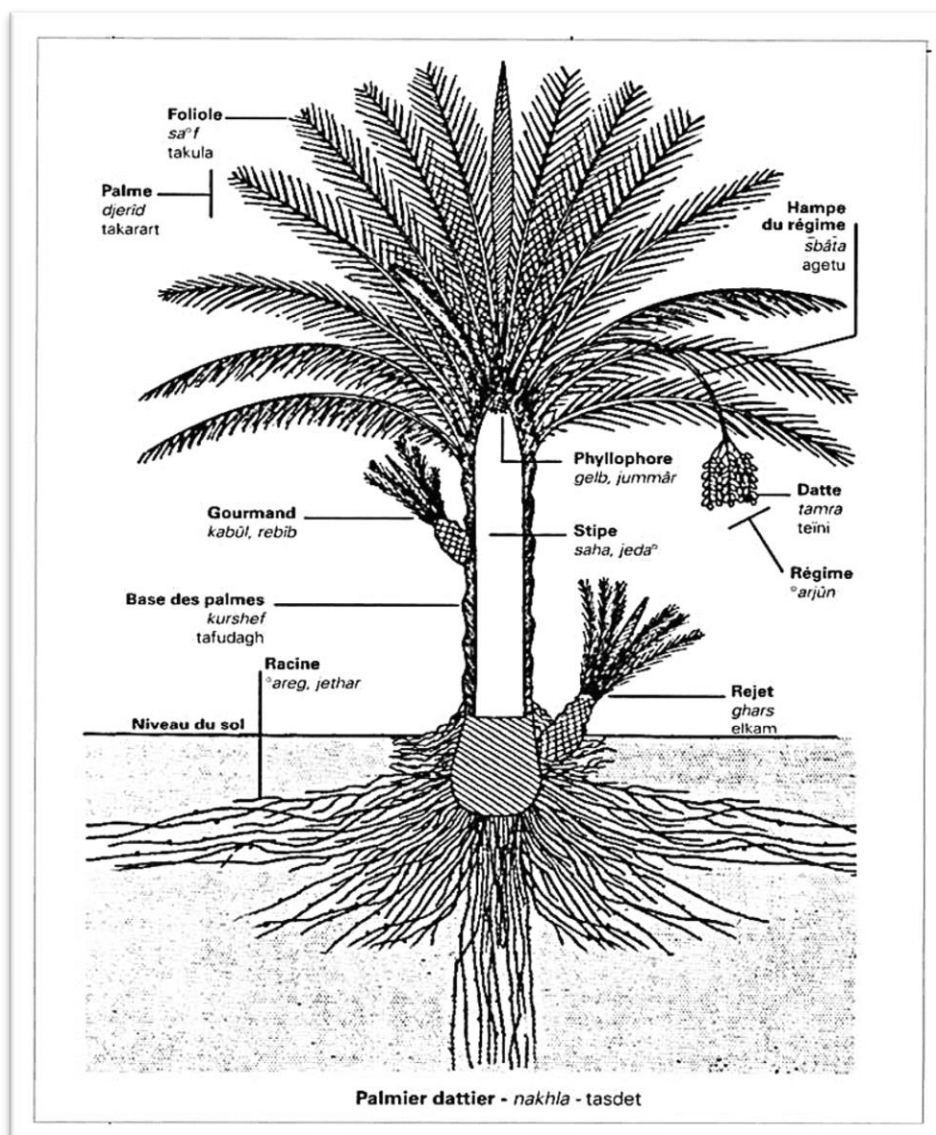


Figure 11 : Schéma du palmier dattier (Munier, 1973).

Chaque arbre du palmier ne porte que des inflorescences de même sexe (le pied mâle appelé localement "Dokkar" et le pied femelle "Nakhla" (Amorsi, 1975).

### III. 4. Répartition géographique

#### ➤ Dans le monde

L'espèce dactylifera est localisée en Europe méditerranéenne, en Afrique et en Asie occidentale (Oudejans, 1969). D'autre part, Il a été introduit en Australie (Fonteney et Fonteney, 1960) et aux Etats-Unis d'Amérique, notamment au sud de la Californie (Nixon, 1959).

Son aire de culture s'étale dans l'hémisphère Nord entre les parallèles 90 (Cameroun) et 390 (Elche en Espagne), ou il bénéficie d'une situation particulière lui permettant de murir ses fruits (Amorsi, 1975)

Les zones les plus favorables sont comprises entre 240 et 340 de latitudes Nord (Maroc, Algérie, Tunisie, Egypte, Irak). Aux Etats- Unis, la culture s'étale entre les parallèles 330 et 350 (Ben Abdallah, 1990) (Fig 12).

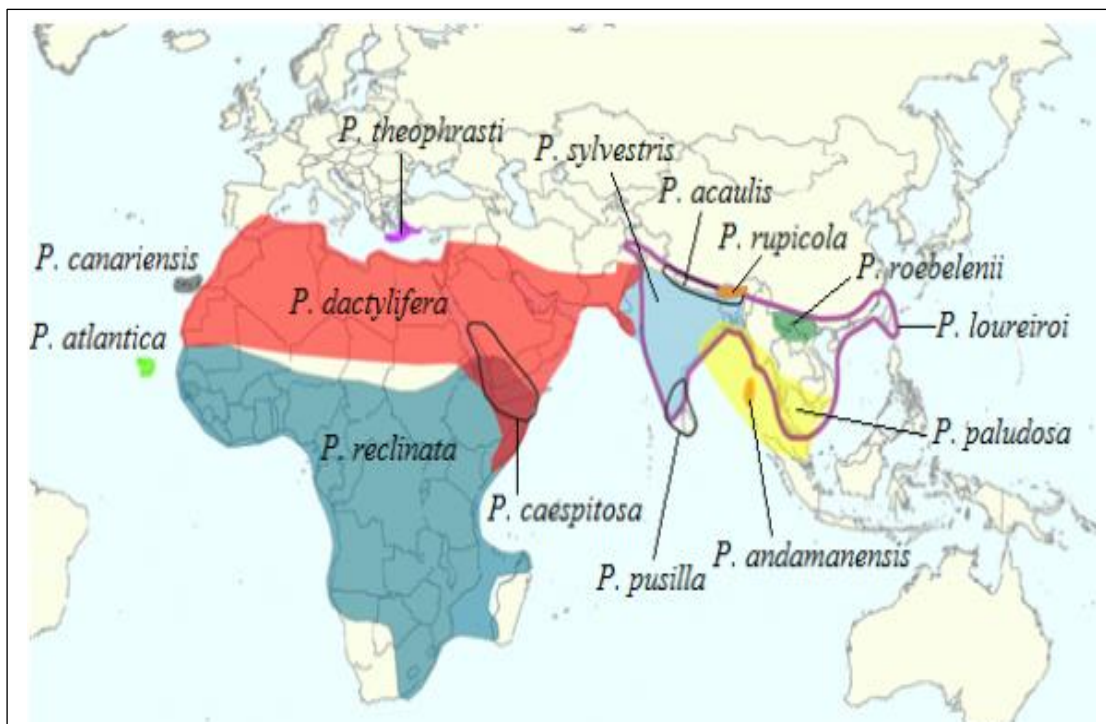
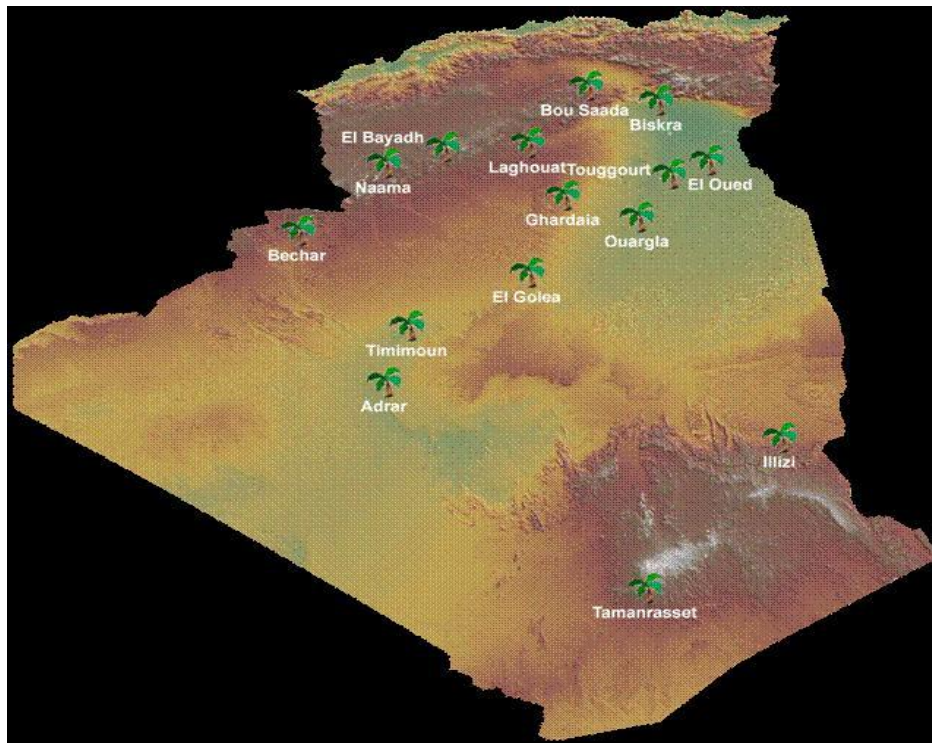


Figure 12 : Répartition géographique du genre *Phoenix* (Munier, 1973)

➤ **En Algérie**

L'Algérie est un pays phoenicicole classé au sixième rang mondial et au premier rang dans le Maghreb pour ses grandes étendues de culture avec 160 000 ha et plus de 2 millions de jardins et sa production annuelle moyenne de dattes de 500 000 tonnes (**Mrabti, 2018**).

Le palmier dattier en Algérie est établi en plusieurs oasis réparties sur le Sud du pays où le climat est chaud et sec (zone saharienne).sa culture s'étend depuis la frontière Marocaine à l'ouest jusqu'à la frontière tuniso-lybienne à l'est et depuis l'Atlas Saharien au nord jusqu'à Reggane (sud-ouest), Tamanrasset (centre) et Djanet (sud-est) (**Djouab, 2016**) (**Fig 13**).



**Figure 13 : Carte de répartition du palmier en Algérie (Belguedj, 2015)**

A l'est, le cultivar Deglet Nour, dont les dattes sont destinées à l'exportation vers les pays du Nord, continue à prendre de l'ampleur et frôle aujourd'hui les 50 % de la population des palmiers dattiers plantés. Les cultivars produisant des dattes sèches (Degla Beida, Tinnas) sont exportés vers les pays d'Afrique subsaharienne. (**Bougeoudoura et al., 2010**).

### III. 5. Production du palmier dattier

#### ➤ Dans le monde

La production mondiale de dattes, d'après les statistiques de la FAO, avait atteint en 2013 7627624,40 tonnes. Le plus grand producteur du monde est l'Égypte avec 1501799 tonnes suivi par l'Iran avec 1083720 tonnes, l'Arabie Saoudite 1065032,00 tonnes et l'Algérie avec 848199 tonnes, et d'autres pays qui ont une production considérable l'Iraq, Pakistan et le Soudan (Guettouchi, 2017) (Tab 2).

**Tableau 2 :** Les dix principaux producteurs de dattes en 2013 (FAO, 2013).

<b>Pays</b>	<b>Production en tonnes</b>
Egypte	150 1799
Iran	108 3720
Arabie Saoudite	106 5032
Algérie	848 199
Irak	662 447
Pakistan	537 204
Soudan	430 000
Oman	382 392
Emirates Arabes	255 182
Tunisie	199 000

#### ➤ En Algérie

En Algérie, la superficie occupée par la culture du palmier dattier couvre 160 000 ha qui représente plus de 18 millions de palmier, avec une production annuelle moyenne de dattes de plus de 500 000 tonnes. Les surfaces des palmeraies diffèrent d'une wilaya à une autre sachant que, La wilaya de Biskra vient en tête des 16 wilayas productives de dattes, avec une production de plus de 4,38 millions de quintaux, suivie des wilayas d'El Oued, avec plus de 2,6 millions de quintaux, puis Ouargla avec plus de 1,4 million de quintaux (Zehdi-Azouzi et al., 2015) (Tab 3).

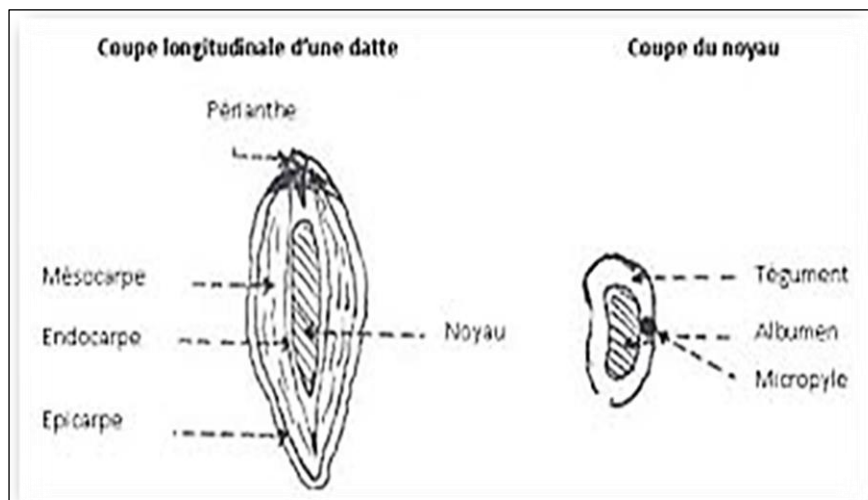
**Tableau 3 :** Production des dattes en Algérie de la campagne agricole (2000/2001), en quintaux (Anonyme, 2002).

Wilayas	Deglet-Nour	Ghars	Degla-Beida	Total
Adrar	0	0	572 000	572 000
Laghouat	350	1 990	2 070	4 410
Batna	210	1 430	4 870	6 510
Biskra	769 620	134 760	292 280	1 196 660
Bechar	0	0	94 890	94 890
Tamanrasset	0	0	47 930	
Tebessa	4 620	4 000	1 740	10 360
Djelfa	250	100	50	400
M'sila	0	0	50	400
Ouargla	434 110	207 760	66 740	708 610

#### IV. Fruit du palmier dattier (Dattes)

##### IV.1. Morphologie des dattes

La datte, fruit du palmier dattier, est une baie appelée « Datte, Tmar en arabe », généralement de forme allongée, ou arrondie. Elle est composée d'un noyau ayant une consistance dure, entouré de chair ou pulpe. Les dimensions de la datte sont très variables, de 2 à 8 cm de longueur et d'un poids de 2 à 8 grammes selon les variétés (Djerbi, 1994) (Fig 14).



**Figure 14 :** Morphologie de datte (Kasdi, 2010)

## IV.2. Variétés de dattes

La diversité des variétés de palmier dattier est très vaste, offrant des types de dattes très nombreux avec des qualités et des propriétés différentes, seulement quelques-unes ont une importance commerciale plus considérable que d'autres (**Benahmed, 2012**). Elles se différencient par la saveur, la consistance, la forme, la couleur, le poids et les dimensions (**Djerbi, 1994 ; Buelguedj, 2001**).

Parmi ces variétés de choix ; sont appelées d'ailleurs "variétés commerciales" à titre d'exemple de Deglet-Nour (Algérie), Mehjoul (Mauritanie) et Zahidi (Arabie Saoudite) (**Benahmed, 2012**).

### IV.2.1. Deglet-Nour

Est une variété de dattes qui représente 47% de la production nationale ; dont la qualité des dattes dépasse les frontières (**Ben abbesse, 2011**). A maturité la datte est d'une couleur brune ambrée avec un épicarpe lisse légèrement plissé et brillant, le mésocarpe présente une texture fine légèrement fibreuse (**Bouddrar et al., 1997 ; Kendri, 1999**).

### IV.2.2. Variétés communes

Ces variétés sont de moindre importance économique par rapport à Deglet-Nour (**Kendri, 1999 ; Masmoudi, 2000**). Cette catégorie de datte comprend les dattes sèches et les dattes molles ; la production de ce type de dattes est estimée à 53%, elle comprend trois variétés : Ghars, Degla Beida et Mech -degla (**Bulguedj, 2001**) (**Fig 15**).



**Figure 15** : Photos de variétés de dattes : (a) Deglet-Nour (**Absi, 2010**) ; (b) Ghars (**Midoun, 2012**) ; (c) DeglaBeida (**Becheraier, 2010**).

Le tableau suivant récapitule les principales variétés de dattes algériennes, leur consistance et leur aire de culture (**Tab 4**).

**Tableau 4** : Principales variétés de datte algérienne et leur aire de culture (**Favier et al., 1995**).

Variétés	Consistance	Aire de culture
Deglet-Nour	Demi molle	Bas Sahara Mzab
Ghars	Molle	Idem
Degla-Beida	Séche	Oued rhir
Tazerzait	Demi molle	Sud ouest
Ouarglia	Demi molle	Sud ouest
Mech-Degla	Séche	Ziban
Tatezuine	Demi molle	Ouargla Mzab
Tadala	Molle	Mzab Laghouat
Hmira	Demi molle	Touat, Saoura

### IV.3. Composition biochimique des dattes

#### IV.3.1. Composition biochimique de la partie comestible "Pulpe"

La pulpe est composée essentiellement d'eau, de sucre (saccharose, glucose et fructose) et de non sucre (protéine, cellulose, lipides, sels minéraux et vitamines) (**Bouaziz, 2015**).

##### ➤ Eau

La teneur en eau est en fonction des variétés, stade de maturation et du climat (**Maatallah, 1970**). Selon Booiij et al. 1992, l'humidité décroît des stades verts aux stades murs. D'une manière générale, la teneur moyenne en eau des dattes varie de 10 à 40% du poids frais (**Tab 5**)

**Tableau 5** : Teneur en eau de quelques variétés de dattes d'après **Noui (2007)**.

Variété	Consistance	Teneur en eau %
Deglet-Nour	Demi Molle	22,60
Mech degla	Séche	13,70
Ghars	Molle	25,40

➤ Sucres

Les sucres sont les constituants majeurs de la datte. L'analyse des sucres de la datte à révéler essentiellement la présence de trois types de sucres : le saccharose, le glucose et le fructose (**Estanove, 1990 ; Acourene et Tama, 1997**). Ceci n'exclut pas la présence d'autres sucres en faible proportion, tels que : le galactose, la xylose et le sorbitol (**Favier et al, 1993 ; Siboukeur, 1997**). La teneur en sucres totaux est très variable et dépend de la variété et du climat. Elle varie entre 60 et 80 % du poids de la pulpe fraîche (**Siboukeur, 1997**).

➤ Les fibres

La datte est riche en fibres, elle en apporte 8.1 à 12.7 % du poids sec, (**Al-Shahib et Marshall, 2002**). Selon **Benchabane (1996)**, les constituants pariétaux de la datte sont : la pectine, la cellulose, l'hémicellulose et la lignine. Les dattes fines, comme Deglet-Nour, ne contiennent qu'une faible proportion en cette substance, mais des proportions plus élevées atteignant parfois plus de 10 % dans le cas des dattes communes particulièrement fibreuses (**Munier, 1973**).

➤ Les protéines

Les dattes présentent des teneurs faibles en composés protidiques, généralement moins de 3% (MS) (**Khallil et al., 2002 ; Besbes et al., 2009**). La pulpe des variétés algériennes renferme une faible quantité de protéines variant entre 0.38 et 2.5% (**Noui, 2001**). **Favier et al., (1993)** ont noté la présence des acides aminés suivants dans la datte Isoleucine, Leucine, Lysine, Méthionine, Cystine, Phénylalanine, Tyrosine, Thréonine, Tryptophane, Valine, Arginine, Histidine, Alanine, Acide aspartique, Acide glutamique, Glycocolle, Proline, Sérine.

➤ Les acides gras

La datte renferme une faible quantité de lipides. Leur taux varie entre 0,43 et 1,9 % du poids frais (**Djouab, 2007**). Cette teneur est en fonction de la variété et du stade de maturation.

**Yahiaoui (1998)** a étudié la composition en acides gras qui se trouvent dans la variété Deglet Nour, celle-ci est comprise entre 7 et 13% (**Tab 6**).

**Tableau 6** : Composition en acides gras de la datte Deglet-Nour, en % de matière grasse  
D'après **Yahiaoui (1998)**.

Acides gras	Teneur en% de matière grasse
Acide linoléique (C18 : 3)	12,30
Acide linoléique (C18 : 2)	11,47
Acide oléique (C18 :1)	10,74
Acide stéarique (C18 : 0)	10,47
Acide palmitique (C16 : 0)	7,89
Acide myristique (C14 : 0)	8,66

➤ Les minéraux

La caractéristique la plus remarquable des dattes réside dans la présence de minéraux et d'oligoéléments particulièrement abondants dépassant nettement les autres fruits secs. (**Benchelah et Maka, 2008**). Elle contient essentiellement, le potassium, le magnésium, le phosphore et le calcium (**Benahmed djillali, 2012**).

➤ Les vitamines

La pulpe de dattes contient des vitamines en quantités variables avec les types de dattes et leur provenance. En général, elle contient des caroténoïdes et des vitamines du groupe B en quantités appréciables, mais peu de vitamine C (**Munier, 1973**).

➤ Les enzymes

Les enzymes jouent un rôle important dans le processus de conversion se produisant pendant le stade de formation et la maturation du fruit. La qualité de la datte est influencée par l'activité de :

- L'invertase : responsable de l'inversion du saccharose en fructose et glucose.
- La cellulase : Elle décompose la cellulose en chaînes plus courtes.
- La pectinmethylesterase : elle convertit les substances pectiques insolubles en pectine plus soluble qui ramollit le fruit.

- La polyphénoloxydase : Elle conduit au brunissement du fruit suite à l'oxydation des phénols (**Yahiaoui, 1998**).

➤ Constituants mineurs de la pulpe

Bien que 95% des constituants sont cités ci- dessus, il existe d'autres composés sous forme de traces tels que : les acides organiques : l'acide citrique, l'acide malique. Les substances volatiles : l'éthanol, L'isobutane, l'isopentanol. Les pigments : les caroténoïdes, la chlorophylle.... (**Benchabane, 1996**).

#### **IV.3.2. Composition biochimique de la partie non comestible "Noyau "**

Le noyau présente 7 à 30 % du poids de la datte. Il est composé d'un albumen blanc, dur et corné protégé par une enveloppe cellulosique. Les travaux de recherche menés sur la composition des noyaux de certaines variétés de datte ont démontré la présence de protéines, de glucides, de lipides, et de minéraux (K, P, Ca, Na, Fe, Mn, Zn, Cu). Le tableau 7 résume les teneurs des différents composés de noyau (**Ben Abbes, 2011**).

**Tableau 7** : Composition chimique de noyau (**Ben Abbes, 2011**).

Composition chimique	Teneur	Référence
Teneur en eau en%	7 à 19	Boudechiche et <i>al.</i> , 2009
Matière protéique en %	2,29	A-Farsi et <i>al.</i> , 2007
Matière grasse en %	13,2	Amellal, 2008 ; Djouab, 2007
Sucre en %	4,4 à 4,6	Lecheb, 2010
Fibre en %	70	Almana et <i>al.</i> , 1994
Polyphénol % (MS)	0,021 à 0,0526	Besbes (2004)
Minéraux (MS)		Devshony et <i>al.</i> , (1992)
• K	25,4 – 28,9	
• Ca	1.35 – 1,87	
• Mg	-	
• P	6.74 – 9,36	
• Na	0,38 – 1,48	
• Fe	0,22 – 1.68	
• Zn	-	
• Cu	0,07 – 0,2	
• Mn	0,06 – 0,09	

#### **IV.4. Composition phytochimique des dattes**

##### **IV.4.1. Les composés phénoliques**

Comme tous les produits végétaux frais ou transformés, la datte renferme des composés phénoliques. Selon **Henk et al. (2003)**, les polyphénols possèdent différentes vertus thérapeutiques considérables.

L'analyse qualitative des composés phénoliques de la datte a révélé la présence des acides cinnamiques, des flavones, des flavanones et des flavonols (**Mansouri et al., 2005**).

Ces composés contribuent à certaines propriétés organoleptiques majeures comme la couleur et l'arôme ; aussi, ils jouent un rôle déterminant sur le plan gustatif et tout particulièrement sur les sensations d'astringence et d'amertume (**Cheyrier et Sarni-Manchado, 2006**).

La teneur en composés phénoliques varie selon les variétés de dattes (**Retima, 2015**) (**Tab 8**).

**Tableau 8** : Teneur en composés phénoliques de quelques variétés de dattes Algériennes (**Favier et al., 1993**).

Variétés	Teneur en composés phénoliques
Tazizaout	2,49
Ougherouss	2,84
Akerbouche	2,55
Tazarzait	3,91
Tafiziouine	4,59
Deglet noir	6,73
Tantbouchte	8,36

#### **IV.4.1.1. Flavonoïdes**

L'analyse qualitative par HPLC des composés phénoliques des dattes révèle la présence de certains flavonoïdes tels que, les flavones, les flavanones et les flavonols (**Mansouri et al., 2005**). Selon **Daas amiour (2009)**, la teneur en flavonoïdes de la variété Deglet-Nour est de  $0.136 \pm 0.01$ , pour la variété Ghars est de  $0.143 \pm 0.01$  en mg d'équivalent de quercétine/100g de poids frais.

#### **IV.4.1.2. Tanins**

Les tanins sont des composés phénoliques ayant des poids moléculaires compris entre 500 et 3000. Selon la structure des molécules on distingue les tanins hydrolysables et les tanins condensés (**Ribereau-Gayoin, 1968**). La teneur en tanins est élevée au stade de Kimri, elle varié entre 1.8% et 2.5%. Elle se diminué avec la maturation de la datte jusqu'au stade Tamr avec 0.4% (**Al-Orf et al., 2012**).

#### **IV.4.2. Les terpènes**

##### **IV.4.2.1. Caroténoïdes**

Sont un groupe de pigments naturels rencontrées dans les dattes à des teneurs importante allant de 913 pour les dattes fraîches à 973  $\mu\text{g}/100 \text{ g}$  pour les dattes sèches (**Al-Farsi et Lee, 2008**). Les principaux caroténoïdes trouvés dans la datte fraîche sont le  $\beta$ carotène (3,3-146  $\mu\text{g}/100 \text{ g}$ ),

la lutéine (28-541 µg/100 g) et la néoxanthine (230-381µg/100g) (**Gross et al., 1983 ; Boudries et al., 2007**).

#### **IV.4.2.2. Saponosides**

Sont des terpènes glycosylés (**Berraghda, 2016**). **Daas Amiour (2009)** confirme la présence des saponosides dans les extraits butanolique et aqueux de la variété Ghars de la région de Tolga.

#### **IV.4.3. Les alcaloïdes**

Sont des molécules a bases azotées, le plus souvent hétérocyclique ; Leurs caractéristiques communes sont leurs solubilités dans l'eau, la présence d'au moins un atome d'azote et leur forte activité biologique (**Hopkins, 2003**). La présence de ce métabolite a été confirmé par des tests phytochimiques réalisée par **Gourchala (2015)** dans les variétés H'mira d'Adrar, Ghars et Deglet-Nour de Ghardaïa. D.

### **IV.5. Vertus thérapeutiques**

Les dattes sont considérées comme un aliment glucidique, riches en sucres, elles en contiennent de 40 à 88 % selon les variétés, avec une valeur énergétique de 213-314 Kcal /100 g de pulpe de dattes (**Al-Farsi et Lee, 2008**).

La pulpe de la datte est considérée comme antitussive, expectorant, adoucissant, laxatif, diurétique et fortifiant (**Baliga et al., 2011**).

Les dattes contiennent par ailleurs de la fluorine (0 .1 à 0.2 mg) qui prévient l'apparition des caries dentaires et du sélénium (0.1 à 0.3 mg) qui joue un rôle dans le maintien du système immunitaire (**Harrak et Boujnah, 2012**).

Quelques activités biologiques des dattes :

#### **IV.5.1. Activité protectrice gastro-intestinale**

Les dattes sont connues pour leurs activités contre les ulcères peptique à la suite de contenir les proanthocyanidines (**Iwasaki et al., 2004**), les flavonoides (**Mota et al., 2009**), la cyanidine 3-glucoside (**Li et al., 2008**), le βcarotène (**Garamszegi et al., 1989**), le β- sitostérol (**Xiao et al., 1992**) et le sélénium (**Parmar et al., 1988**) possèdent une activité protectrice contre les différents ulcères. Sachant que Plusieurs études montrent que l'extraits aqueux et éthanoliques

des dattes peuvent être efficaces en améliorant l'ulcération gastrique chez les rats (Saal et al., 2014).

#### IV.5.2. Activité anti-inflammatoire

La datte est un fruit riche en polyphénols qui sont capable d'assurer la protection des tissus contre les effets nuisibles comme la reproduction excessive des radicaux libres qui induit une activité inflammatoire dans les cellules leucocytes (Saal et al., 2014). Des études réalisées montrèrent que les extraits méthanoliques et aqueux de la pulpe de la datte et les extraits méthanoliques des noyaux de datte possèdent une activité anti-inflammatoire dans un modèle auxiliaire d'arthrite chez les rats (Saal et al., 2014). Ces extraits augmentent les niveaux antioxydants du plasma et diminuent les niveaux des peroxydes de lipide (Gescher, 2004).

#### IV.5.3. Activité anti-cancérogène

D'après Al-Qarawi et al (2003) Les extraits aqueux et éthanoliques de la datte ayant la capacité d'augmenter le passage gastro-intestinal chez les souris de 4 à 24% par l'intervention de fibre diététique présente dans la datte comparée aux souris non traitées. Pour augmenter l'indice d'immunité humorale et cellulaire qui est un mécanisme pour l'empêchement de cancer, avec assimilation des cellules anormales ou transformées et éliminé avant qu'elles pourraient établir une colonie de tumeur, une étude a été réalisée par Puri et al. (2000) sur les souris qui ont traité avec l'extrait de datte, après sept jours de traitement la fonction des plaques d'anticorps a été stimulé et les cellules qui se lie avec l'immunité humorale ont été formé comparés aux souris non traitée (Saal et al., 2014).

D'après ces études ; ils sont conclus que la datte offre des grandes possibilités intéressantes comme aliment médicinal pour la prévention contre le cancer (Saal et al., 2014).

#### IV.5.4. Activité antibactérienne

Plusieurs auteurs rapportent que la datte a des effets antibactériennes directs sur certaines bactéries tels que, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* et *Pseudomonas aeruginosa* (Soalmi et al., 2014). Les extraits de datte bloquent presque totalement la croissance de ces bactéries dans le milieu nutritif, ainsi que la germination des spores de *B. subtilis* (Sallal et Ashkenani, 1989).

#### **IV.5.5. Activité anti-hémolytique**

Les études in vitro ont montré que les extraits de datte modèrent la croissance des *Streptococcus pyogenes*. L'incubation des bactéries pendant 24 heures avec l'extrait de datte a conduit à une diminution de 30,8%, 64,7% et 88,5% de la densité microbienne en comparaison avec le groupe de témoins. A basse concentrations, l'extrait de datte neutralise l'activité hémolytique de *Streptococcus* exotoxine, le streptolysine O, probablement dû à la stabilisation de membrane d'érythrocyte et à l'inhibition de l'enzyme du streptolysine O (**Soualmi et al., 2014**).

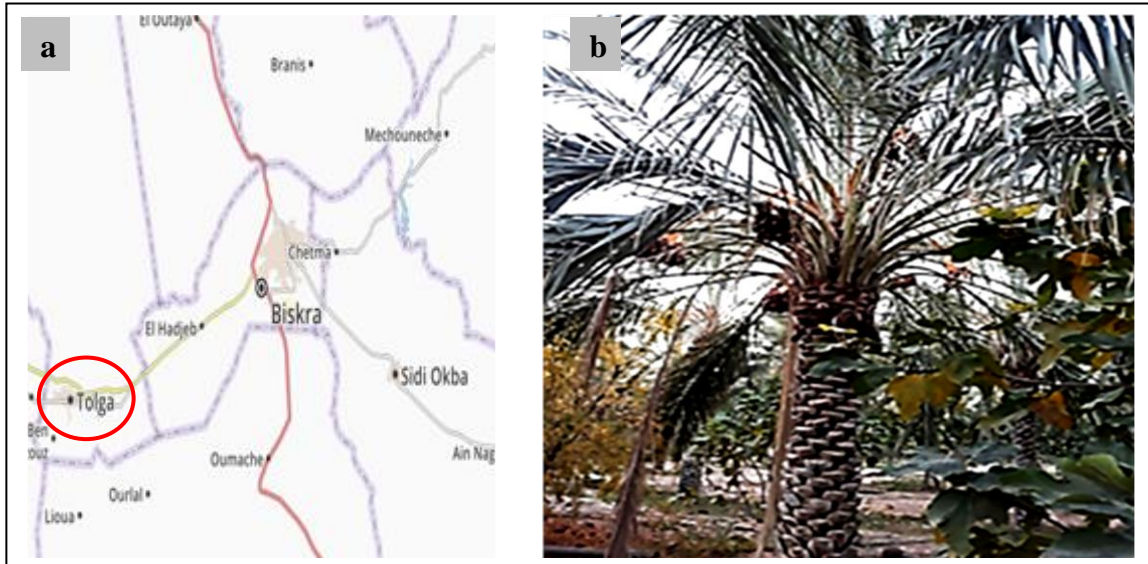
# ***Deuxième partie***

## **Etude expérimentale**

# **Matériels & méthode**

## I.1. Matériel végétale

Le matériel végétal choisi dans notre étude est le fruit de palmier dattier « *Phoenix dactylifera* L. » de la variété « Deglet Nour ». Les dattes sont récoltées en octobre 2018 à pleine maturité « stade tamar » de la région de Tolga, wilaya Biskra (**Fig 16**).

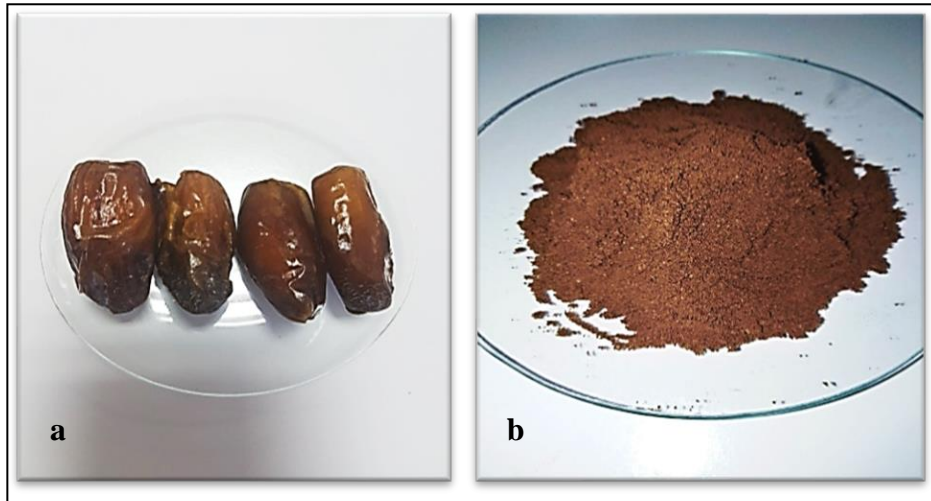


**Figure 16 : a-** Carte géographique de la région de Tolga (Michelin, 2018)

**b-** Palmier dattier de notre cultivar

### I.1.1. Préparation des extraits aqueux de dattes

Les dattes sont triées et lavées afin d'obtenir un produit final de bonne qualité hygiénique. Les noyaux sont ensuite séparés des pulpes puis séchés selon le protocole de **Diab (2012)** qui stipule un asséchement à l'étuve pendant 7 jours à 50°C. Une poudre fine est ensuite obtenue après le broyage mécanique des noyaux. Les pulpes quant à elles sont écrasées pour obtenir une pâte (**Fig 17**).



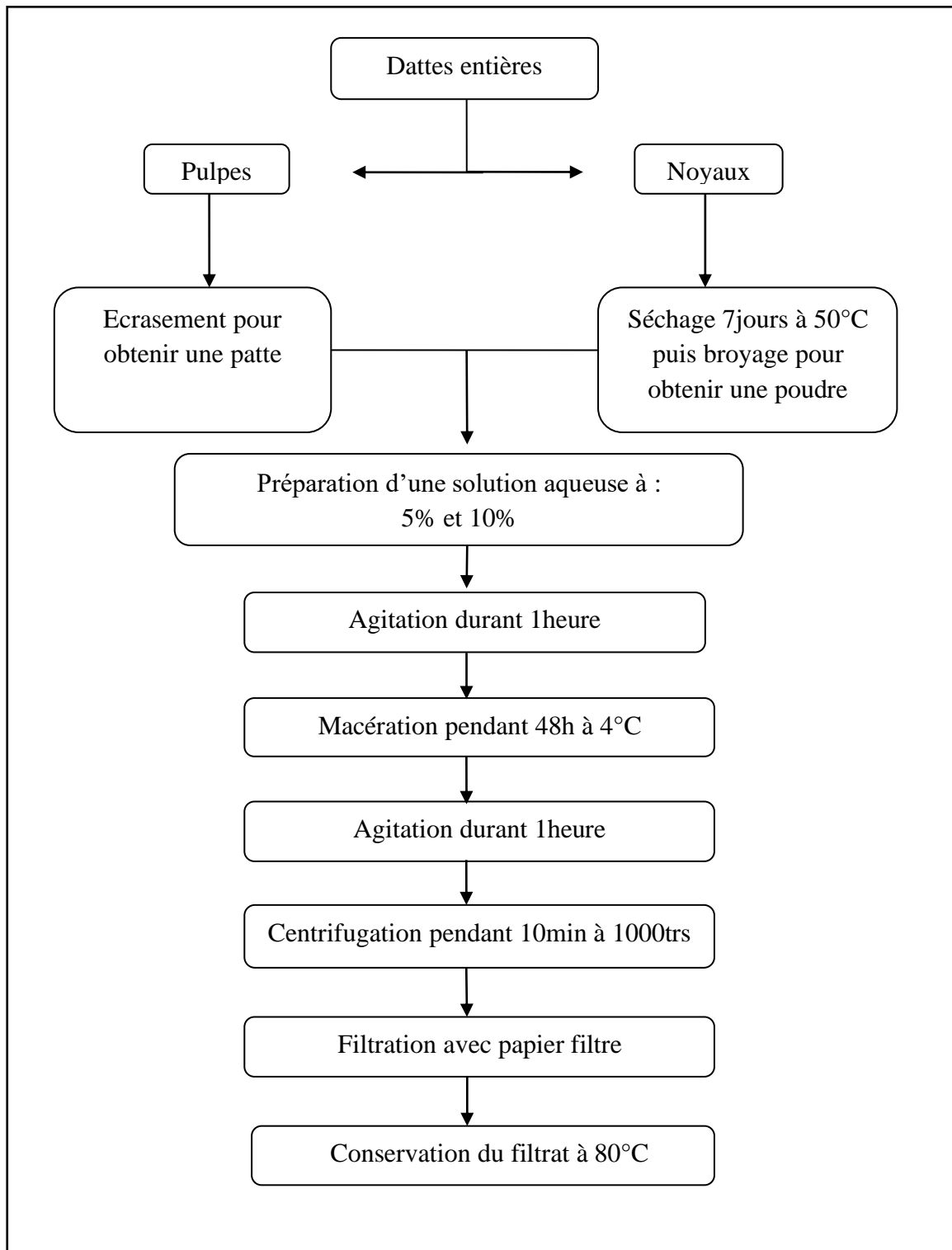
**Figure 17 : a-** Pulpes de dattes. **b-** Poudre de noyaux de dattes

Deux échantillons sont préparés à partir d'extraction par macération aqueuse : extrait aqueux de pulpe et extrait aqueux de noyau, suivant le protocole décrit par **EL Quarawi (2004)** avec quelques modifications selon **Al-Farsi (2007)**.

Afin d'évaluer l'activité antidiabétique de la pulpe et noyau de datte, on a choisi d'administrer deux doses différentes de 5 et 10% pour chaque échantillon. Cela consiste en la préparation de 25g de matière première (pulpe ou noyau) dans un flacon qui contient 500ml d'eau distillée, et 50g de notre produit (pulpe ou noyau) dans le même volume d'eau distillée respectivement.

Le mélange obtenu est mis sous agitation magnétique durant une heure, ensuite la macération aqueuse est maintenue pendant 48 heures à 4°C. Au dénouement de cette opération, une centrifugation est réalisée à 1000 tours pendant 10 min après une légère agitation du mélange durant une heure. Cette expérimentation est achevée par une filtration et le produit final est conservé à -80°C (**Vayalil, 2002**).

La Figure 18 représente un schéma récapitulatif de l'extraction aqueuse de pulpes et de noyaux de dattes suivant notre protocole expérimental.



**Figure 18 :** Organigramme représentatif du Protocol d'extraction aqueuse de pulpes et noyaux de dattes.

## **I.2 matériel animal**

Un effectif de 97 rats (49 rats males ; 48 femelles) de souche Wistar âgés entre 12 et 14 semaines est issus de reproduction et d'élevage au sein de l'animalerie de l'université Abdelhamid Ibn Badis –Mostaganem-. Ces animaux ont bénéficié d'un régime alimentaire standard et un accès libre à l'eau du robinet. Afin de respecter les conditions expérimentales au niveau de l'animalerie un rythme nyctéméral (cycle de 12h lumière /obscurité) a été adapté et une température ambiante favorable.

## **I.3. Test de toxicité**

Dans le but d'éviter toute éventuelle toxicité lors des tests biologiques, il est nécessaire de réaliser des tests de toxicité préalables.

L'étude de toxicité des extraits est établie selon la méthode d'écrite par l'organisation de la coopération économique et développement (OCDE, 2008) essai n°425. Le principe de ce test est d'observer l'apparition des signes de toxicité, changement de comportement (augmentation de l'activité, dénutrition, convulsion, coma) et mortalité. Ces signes sont observés régulièrement à partir 30 min, 24h, 48h jusqu'à 14 jours (**OCDE, 2008**).

Un effectif de 48 rats est reparti en deux groupes, représentant les deux extraits étudiés (pulpe et noyau). Trois doses sont choisies pour chaque groupe, qui correspondent à trois lots comportant huit rats chacun : 150mg/kg, 300mg/kg et dose limite de 1000mg/kg. L'administration des extraits est effectuée par gavage gastrique.

### **Groupe 1 : Extrait aqueux de pulpe (EP)**

Lot 01 (8 rats) : reçoit une dose de 150mg/kg

Lot 02 (8 rats) : reçoit une dose de 300mg/kg

Lot 03 (8 rats) : reçoit une dose limite de 1000mg /kg

### **Groupe 2 : Extrait aqueux de noyau (EN)**

Lot 01 (8 rats) : reçoit une dose de 150mg/kg

Lot 02 (8 rats) : reçoit une dose de 300mg/kg

Lot 03 (8 rats) : reçoit une dose limite de 1000mg /kg

## I.4. Evaluation de l'effet antidiabétique des extraits aqueux de dattes

Dans le but d'évaluer l'effet antidiabétique des extraits aqueux de pulpes et noyaux de dattes, on a suivi un modèle expérimental décrit par **Adewole et al. (2010)**.

### I.4.1. Induction du diabète

Le diabète est induit par injection intrapéritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ) à raison de 60mg/kg dissoute dans un tampon citrate de sodium (0.1M, pH= 4,6) à une dose unique (**Furman, 2015**). Dans notre étude, après huit heures de jeûne, Tous les rats d'expérimentation ont reçu l'injection IP de la STZ sauf les rats du lot témoin qui reçoivent le tampon citrate de sodium (**Fig 19**).



**Figure 19** : Injection intrapéritonéale de la streptozotocine

Soixante-douze (72) heures après l'injection de la STZ, une mesure de la glycémie est effectuée afin de confirmer l'état diabétique des rats d'expérimentation. Une fois le diabète induit (glycémie  $\geq 250$  mg/dl), les rats sont maintenus dans les mêmes conditions d'élevage pendant quinze (15) jours, dans le but de stabiliser l'état hyperglycémique des rats diabétiques avant d'entamer la thérapeutique.

### I.4.2. Répartition des lots d'expérimentation

Selon le protocole expérimentale (**Adewole et al., 2010**), Une période de 28 jours est établie afin d'évaluer l'activité hypoglycémiant des extraits aqueux de pulpe et de noyau de dattes. Un produit de référence, le Glibenclamide est choisi comme un antidiabétique standard

(Kumar Soni, 2018). La prise journalière de différentes solutions par gavage intragastrique est établie durant cette période (28 jours) (Fig 20).



**Figure 20** : Prise journalière de solution par gavage gastrique

La répartition des 49 rats est effectuée selon l'homogénéisation de leur poids corporel en sept (7) lots dont 7 rats chacun :

**Lot témoin (T)** : reçoit de l'eau distillée ;

**Lot diabétique (D)** : reçoit de l'eau distillée ;

**Lot diabétique standard (STD)** : reçoit du Glibenclamide (5mg/kg) comme produit de référence ;

**Lot diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpe (EPD1)** : reçoit l'extrait de pulpe à 150mg/kg ;

**Lot diabétique traité avec l'extrait aqueux de pulpe (EPD2)** : reçoit l'extrait de pulpe à 300mg/kg ;

**Lot diabétique traité avec l'extrait aqueux de noyaux (END1)** : reçoit l'extrait de noyaux à 150mg/kg ;

**Lot diabétique traité avec extrait aqueux de noyaux (END2)** : reçoit l'extrait de noyaux à 300mg/kg. (Fig 21)



**Figure 21** : Répartition des lots d'expérimentation

Après la période thérapeutique de 28 jours, on a prolongé une durée post thérapeutique de deux semaines (15 jours) suivant **Adewole et al., 2010**, afin d'observer l'évolution des variations des paramètres analysés.

### **I.4.3. Paramètres biologiques étudiés**

#### **I.4.3.1. Evolution pondérale**

Durant la période d'expérimentation (8 semaines), on a réalisé des mesures hebdomadaires du poids corporel pour chaque rat.

#### **I.4.3.2. Consommation d'eau**

Les mesures de la consommation d'eau ont été effectuées quotidiennement pour chaque lots pendant toute la période d'expérimentation (8 semaines).

#### **I.4.3.3. Mesure du taux de glucose dans le sang périphérique**

Tout le long de la période expérimentale, la glycémie a été mesurée chaque semaine. Le sang est prélevé de la veine caudale (périphérique) après un jeûne de 6 heures et le taux de glucose est mesuré avec un glucomètre (Vital Check®).

#### I.4.4. Analyses de quelques paramètres biochimiques

Après sacrifice les paramètres biochimiques sont analysés à partir de sang central et mesurés selon les méthodes de colorimétrie

##### I.4.4.1. Glycémie centrale

###### ➤ Mode opératoire

Après recueil du plasma qui est bien centrifugé, on introduit dans des tubes comme suit : blanc, témoin, échantillon et placer dans un cuve contenant 1ml de reactif. Agiter et incuber 10 minutes à 37°C . Après 60 minutes d'incubation, lire l'absorbance de : échantillon, témoin contre le blanc réactif à 500 nm.

###### ➤ Calcul

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

##### I.4.4.2. Profil lipidique

###### a- Cholestérolémie

###### ➤ Mode opératoire

Après recueil du plasma qui est bien centrifugé, mettre une goutte du mulieu a tester dans des tubes comme suit : blanc, témoin, échantillon et la placer dans une cuve contenant 1ml de reactif . rajouter une goutte d'étalon dans 0,01 d'eau distillée. Agiter et incuber 10 min à 37°C. Après 60 min qui d'incubation, déterminer l'absorbance de : échantillon , témoin contre le blanc réactif à 500 nm.

###### ➤ Calcul

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

**b- Triglycéridémie**➤ **Mode opératoire**

Après recueil du plasma qui bien centrifuge, tirer une goutte du milieu à tester dans des tubes comme suit : blanc, témoin, échantillon et la remettre dans une cuve contenant 1ml de reactif . importer une goutte de milieu : témoin et échantillon dans une cuve contenant 0.01 ml d'échantillon ou témoin. Installer une goutte d'étalon dans 0.01ml de l'eau distillée .

Agiter et incuber 10 minutes à 37°C. Après 60 minutes qui suivent, évaluer l'absorbance de : échantillon, témoin contre le blanc reactif à 500 nm.

➤ **Calcul**

$$\text{triglycerides } \left( \frac{mg}{dl} \right) = \frac{\Delta A \text{ Echantillon}}{\Delta A \text{ témoin}} \times \text{concentration d'échantillon } \left( \frac{mg}{dl} \right)$$

**c- HDL (Lipoprotéines de Haute Densité)**➤ **Mode opératoire**

Pipeter dans un tube 200ul de l'échantillon et 20ul du précipitant, laisser reposer pendant 10min à température ambiante, centrifuger pendant 4000 tours puis, collecte le surnageant. Pipeter respectivement dans des tubes à essai et étalon 10ul du surnageant, 10ul de standard y ajouter 1000ul de tampon cholestérol. Mélanger et incuber pendant 10 minutes à température ambiante. Après les 60 minutes qui suivent, mesurer l'absorbance de l'échantillon contre le blanc réactif à 500 nm (**Young, 2001**).

➤ **Calcul**

$$\text{cholesterol HDL} = \frac{DO \text{ Echantillon}}{DO \text{ étalon}} \times n$$

n=5.17 mmol, lorsque les valeurs sont exprimées en mmol.

n=2g /l, lorsque les valeurs sont exprimées en g/l.

**d- LDL (Lipoprotéines de Faible Densité)****➤ Mode opératoire**

La concentration de LDL stérique est déterminée par la méthode de différence selon l'équation de **Freidewarld et al. 1972**.

**➤ Calcul**

$$\text{Cholesterol LDL} = \text{cholesterol total} - \text{cholesterol HDL} - \text{triglycerides} / n$$

n=2, lorsque les valeurs sont exprimées en mmol.

n=5, lorsque les valeurs sont exprimées en mg/dl.

**I.4.4.3. Fonction hépatique****a- Taux d'aspartate-amino-transférase TGO (AZAT)**

l'aspartase-amino-transférase (AZAT) précédemment appelées glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO)

**➤ Mode opératoire****✓ Le substrat :**

Déposer 0.1ml de l'échantillon /calibrant dans des tubes , et mettre 1ml du reactif 1à 37°C . Melanger , incuber 5min puis ajouter 0.25ml du reactif 2. Agiter ensuite et evaluer l'absorbance apres 1min à 340nm. Déterminer l'absorbance a nouveau après 1,2,puis 3 minutes.

**✓ L'échantillon :**

Mettre 0 .01ml d'échantillon /calibrant dans des tubes , et ajouter 1ml d'un mono reactif. Mélanger et mesurer l'absorbance après 1minutes à 340nm. Mesurer l'absorbance a nouveau apres 1,2 puis 3minutes.

- **Calcul**
- ✓ **Avec facteur**

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

$$\frac{\Delta A}{\text{min}} \times \text{facteur} = \text{activité de ASAT} \left( \frac{\text{U}}{\text{L}} \right)$$

- ✓ **Avec calibrant**

$$\text{ASAT} \left( \frac{\text{U}}{\text{L}} \right) = \frac{\Delta A \text{ Echantillon}}{\Delta A / \text{min calibrant}} \times \text{concentration calibrant} \left( \frac{\text{U}}{\text{L}} \right)$$

### **b- Taux d'alanine-amino-transférase TGP (ALAT)**

- **Mode opératoire**

L'alanine-amino-transférase (ALAT), précédemment appelées glutamate-pyruvate-transaminase (TGP).

- ✓ **Le substrat**

Établir 0.1ml de l'échantillon dans une cuve, et ajouter 1ml du reactif 1 à 37°C. Mélanger, incuber 5minutes puis ajouter 0,25ml du reactif 2.

Agiter et lire l'absorbance apres 1minutes à 340 nm . Lire l'absorbance à nouveau après 1,2 puis 3 minutes.

- ✓ **L'échantillon :**

Déposer 0.01ml d'échantillon dans une cuve, et introduire 1ml d'un réactif de travail à 37°C. Mélanger, lire l'absorbance après 1minute à 340 nm. Lire l'absorbance a nouveau après 1,2 puis 3minutes .

- **Calcul :**

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

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

#### I.4.4.4. Fonction rénale

##### a- Urémie

###### ➤ Mode opératoire (méthode berthelot 1960)

Après recueil le plasma qui bien centrifugé , on introduit dans des tubes secs comme suit : blanc, échantillon, témoin dans d'une cuve renfermant 10ul d'échantillon et témoin . agiter après additionner le premier reactif (R1) et incuber les tubes pendant 5min à 37°C. après l'incubation ajouter le deuxième reactif (R2) puis agiter et incuber les tubes pendant 5min à 37°C. lire l'absorbance contre le blanc à 500nm .

###### ➤ Calcul

$$\text{Urée} = \frac{\text{DO Echantillon}}{\text{DO Etalon}} \times n$$

n= 0.5 lorsque les valeurs sont exprimées en g/l

n=8.325 lorsque les valeurs sont exprimées en mmol.,

##### b- Créatinémie

###### ➤ Mode opératoire

###### ✓ Le substrat

Récupérer une goutte du milieu à tester : blanc, témoin ,échantillon et la installer dans une cuve contenant 1ml du reactif. Agiter et incuber à 37°C pendant 5min puis rajouter 0.25ml du reactif 2. Mélanger puis lire l'absorbance (A1) après 1minutes à une longueur d'onde qui s'étale sur 490 à 510nm. Incuber 2minuts et lire l'absorbance (A2).

###### ✓ L'échantillon :

Déposer 0.01ml d'échantillon dans une cuve, et introduire 1ml du réactif de travail (hydroxyde de sodium+ acide picrique). Melanger, incuber 1minute à 37°C et lire l'absorbance (A1) à une longueur d'onde qui s'étale sur 490 à 510 nm

###### ➤ Calcul

$$\text{creatinine} \left( \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) = \frac{\Delta A / \text{min Echantillon}}{\Delta A / \text{min témoin/calibrant}} \times \text{concentration} \frac{\text{témoin}}{\text{cal}} \left( \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)$$

$$\Delta A = (A2 - A1)$$

## **I.5. Etude histologique**

Au dénouement de l'expérimentation, les rats sont sacrifiés et les organes tels que le pancréas, le foie et les reins sont prélevés. L'étude histologique est effectuée selon le manuel de technique d'anatomo-cytopathologie (Marck, 2010) au niveau du laboratoire de recherche de Pharmacognosie et Api phytothérapie. Université de Mostaganem.

### **I.5.1. Fixation**

Les organes prélevés sont conservés avec du formaldéhyde 40% dilué à 10%

### **I.5.2. Macroscopie**

Réalisation de fragments des tissus prélevés, ensuite mettre ces derniers dans des cassettes d'inclusion.

### **I.5.3. Imprégnation (circulation)**

L'imprégnation repose sur la substitution de l'eau contenue dans les tissus par une substance totalement hydrophobe et chimiquement inactive, telle que la paraffine.

Plusieurs étapes doivent être réalisées :

- Post fixation :
  - 1 bac de formol à 10%
- Déshydratation
  - 1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure
  - 1 bac d'éthanol 96% durant 1 heure
  - 1 bac d'acétone durant 2 heures
- Substitution
  - 1 bac de toluène / xylène durant 2 heures
- Imprégnation
  - 1 bac de paraffine à 70°C durant 1 heure

### **I.5.4. Inclusion**

La mise des fragments dans des moules en acier et leur enrobage avec la paraffine liquide, une fois les blocs préparés, ils sont stockés dans le congélateur (-20).

### I.5.5. Microtomie

Des coupes fines de 4 $\mu$ m sont réalisées à l'aide d'un microtome. Ces dernières sont ensuite collées sur lames en verre. Les lames sont mises sur plaque chauffante pour permettre un bon étalement et éviter la formation des plis.

### I.5.6. Coloration

- Déparaffinage des lames
  - 1 bac de toluène ou xylène pendant 10 min
- Réhydratation
  - 1 bac d'éthanol 70% pendant 5min
  - 1 bac d'éthanol 80% pendant 5min
  - 1 bac d'éthanol 96% pendant 5min
  - 1 bac d'eau pendant 10 min
- Coloration :
  - 1 bac d'hématoxyline de Harris pendant 10 min
  - 1 bac d'eau acidifiée
  - 1 bac d'eau basique
  - 1 bac d'éthanol 96%
  - 1 bac 7 d'éosine pendant 5min
  - 2 bacs d'acétone pendant 5min chacun
- Substitution :
  - 1 bac de toluène ou xylène jusqu'au montage.

### I.5.7. Montage des lames

Collage des lamelles sur les lames par une résine synthétique "EUKITT" dont l'intérêt est la conservation des tissus. Au terme de ces étapes consécutives les lames sont prêtes à être observées au microscope.

### I.5.8. Lecture microscopique

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

## I.6. Analyses statistiques

Les résultats obtenus dans cette étude sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM. Ensuite, ils ont été analysés par le test *t* de *student* en utilisant le logiciel XLstat.

# Résultats & Discussion

## II.1. Test de toxicité

L'administration des deux extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à 150, 300 et 1000mg/kg de poids corporel par gavage intragastrique n'a induit aucun signe de toxicité aux cours des 30 minutes, 24 et 48 heures jusqu'à 14 jours d'observation (**Tab 9**).

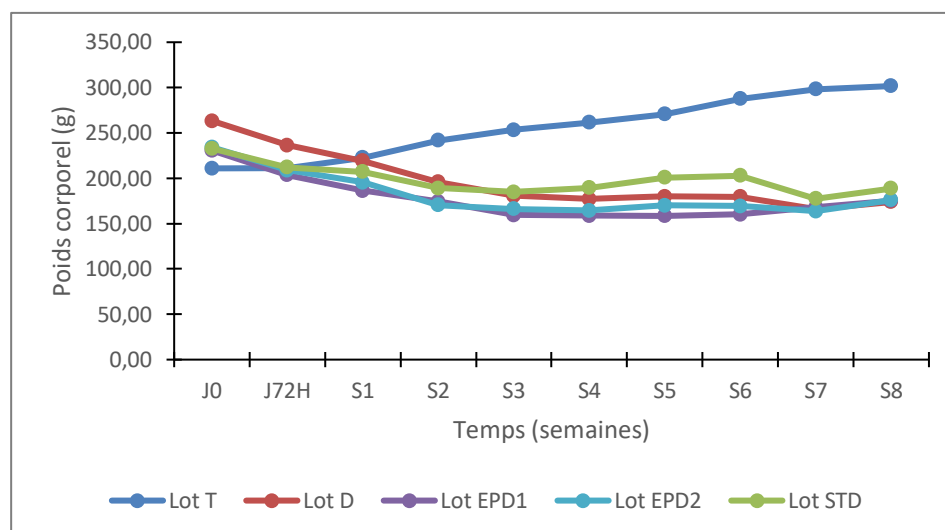
**Tableau 9** : Test de toxicité des différentes doses choisies des deux extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes.

Extraits	Doses	Augmentation de l'activité	Trouble de comportement	Dénutrition	Coma	Mort
Groupe 1 Extrait aqueux de pulpes	<b>Lot 1 : 150mg/kg</b>	—	—	—	—	—
	<b>Lot 2 : 300mg/kg</b>	—	—	—	—	—
	<b>Lot 3 : 1000mg /kg</b>	—	—	—	—	—
Groupe 2 Extrait aqueux de noyaux	<b>Lot 1 : 150mg/kg</b>	—	—	—	—	—
	<b>Lot 2 : 300mg/kg</b>	—	—	—	—	—
	<b>Lot 3 : 1000mg/kg</b>	—	—	—	—	—

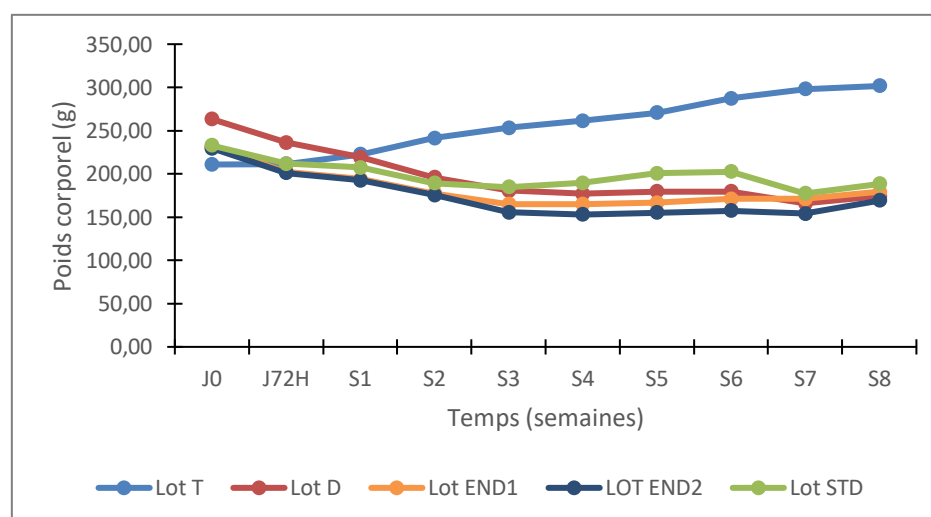
## II.2. Paramètres biologiques étudiés

### II.2.1. Evolution pondérale

Les résultats obtenus montrent une évolution pondérale croissante chez les rats témoins (T) tout le long de l'expérimentation (8 semaines). Contrairement aux rats diabétiques (D) et diabétiques traités avec les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes ainsi que le Glibenclamide qui manifestent une diminution de leur poids corporel durant cette période (**Fig 22, 23**).

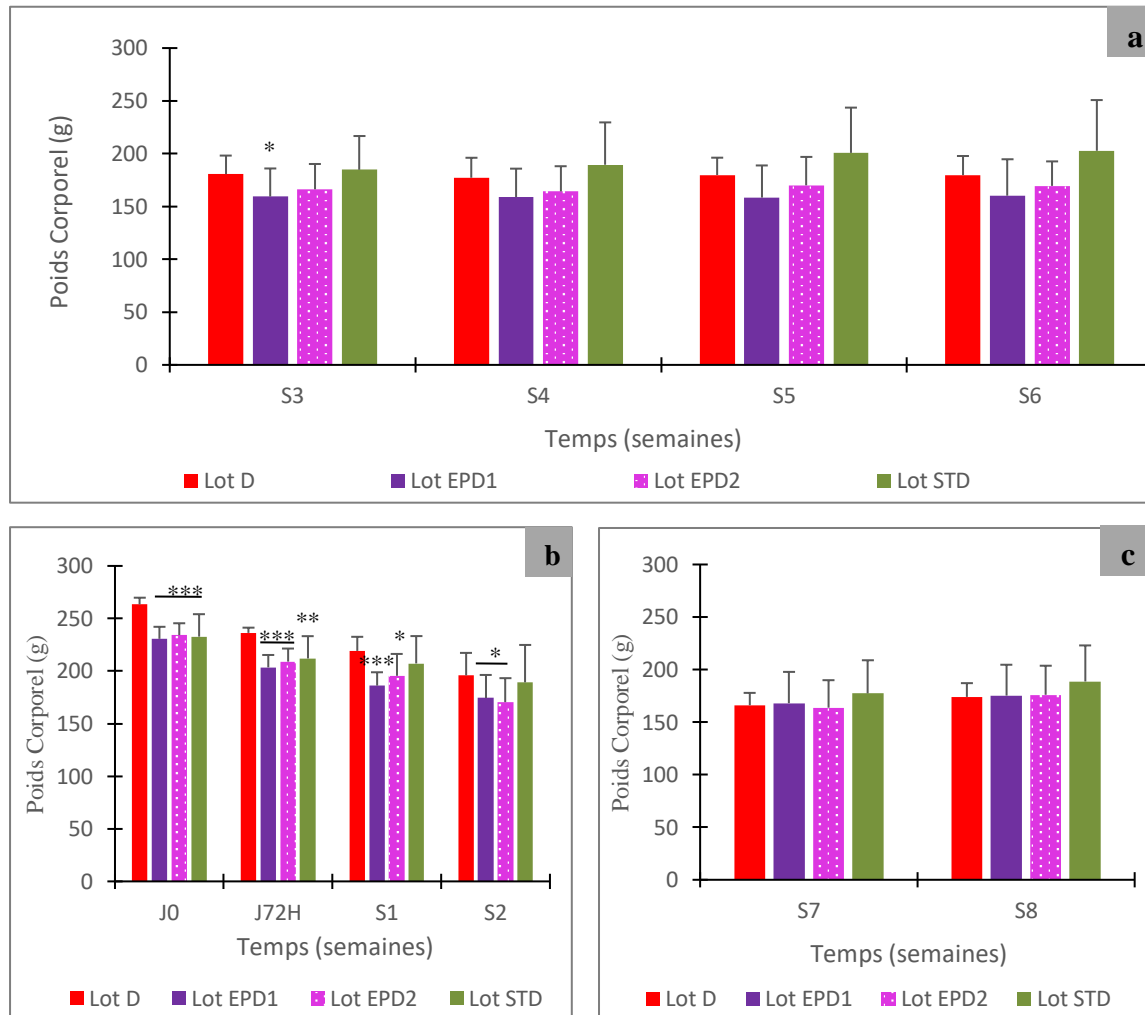


**Figure 22 :** Evolution pondérale durant huit semaines d'expérimentation. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD).



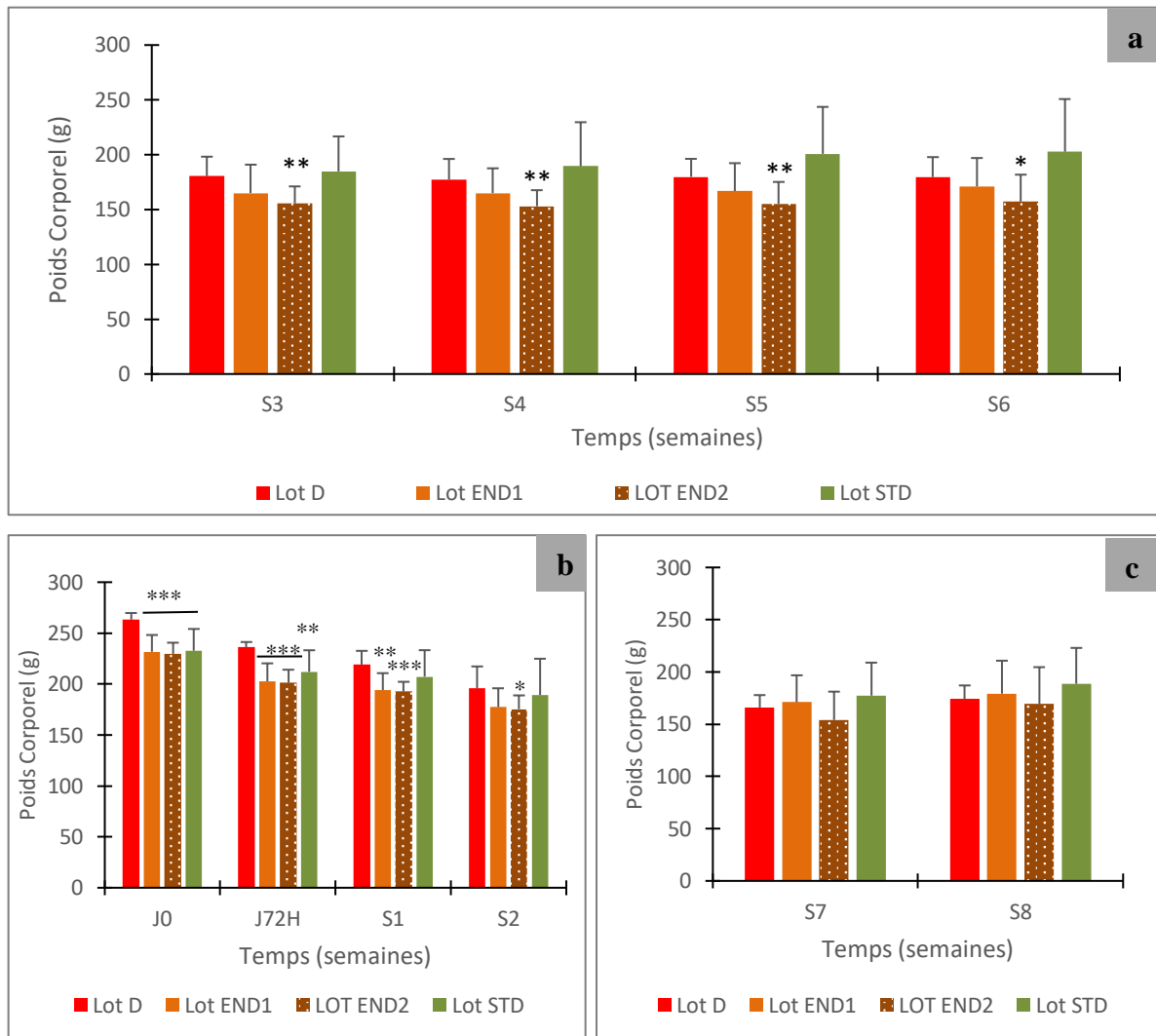
**Figure 23 :** Evolution pondérale durant huit semaines d'expérimentation. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD).

Concernant l'évolution pondérale chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EPD1, EPD2), elle rencontre une diminution durant J0 à S2, puis se stabilise pendant la période thérapeutique et post-thérapeutique. Contrairement aux rats diabétiques qui ne cessent de perdre du poids durant toute la période d'expérimentation (8 semaines) (**Fig 24**).



**Figure 24 :** Evolution pondérale durant huit semaines d'expérimentation. **a** : Période thérapeutique ; **b** : Période pré-thérapeutique ; **c** : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (\*) Comparativement aux rats diabétiques (D). P<0,05\*significatif, P<0,01\*\*très significatif, P<0,001\*\*\* hautement significatif.

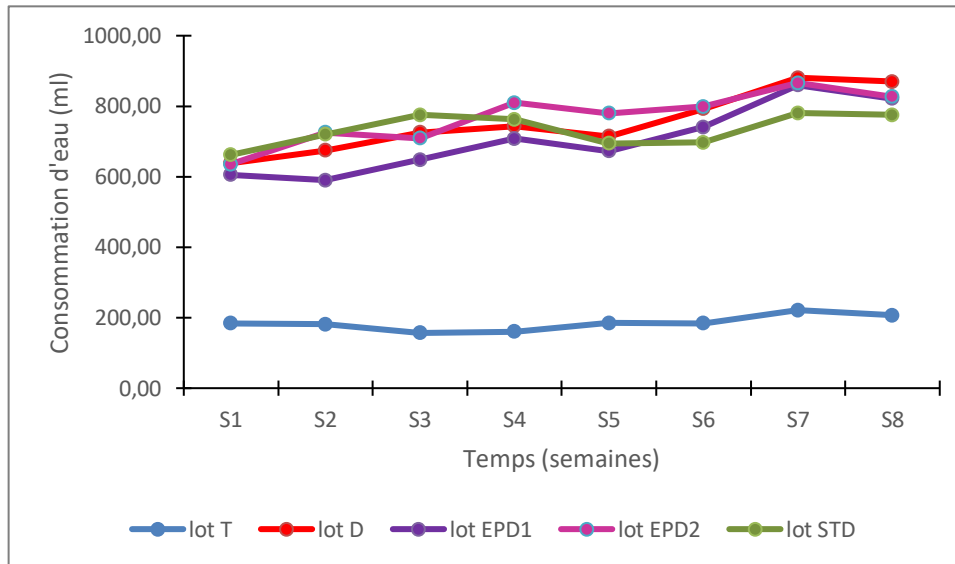
A propos des rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (END1, END2), On constate les mêmes manifestations observées chez ceux traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (Fig 25).



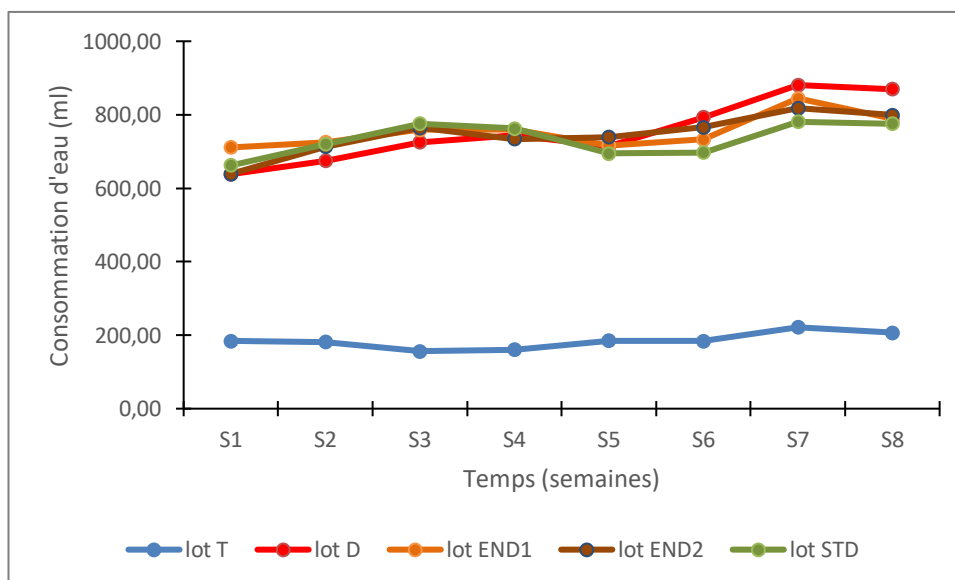
**Figure 25** : Evolution pondérale durant huit semaines d'expérimentation. **a** : Période thérapeutique ; **b** : Période pré-thérapeutique ; **c** : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (\*) Comparativement aux rats diabétiques (D). P<0,05\*significatif, P<0,01\*\*très significatif, P<0,001\*\*\* hautement significatif

### II.2.2. Consommation d'eau

La mesure de la consommation d'eau à partir de l'induction du diabète (S1) jusqu'à la fin de l'expérimentation (S8) montre que la quantité d'eau consommée par les rats diabétiques (D) et les diabétiques traités avec les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à 150, 300mg/kg ainsi que le Glibenclamide est largement important par rapport aux rats témoins (Fig 26, 27).

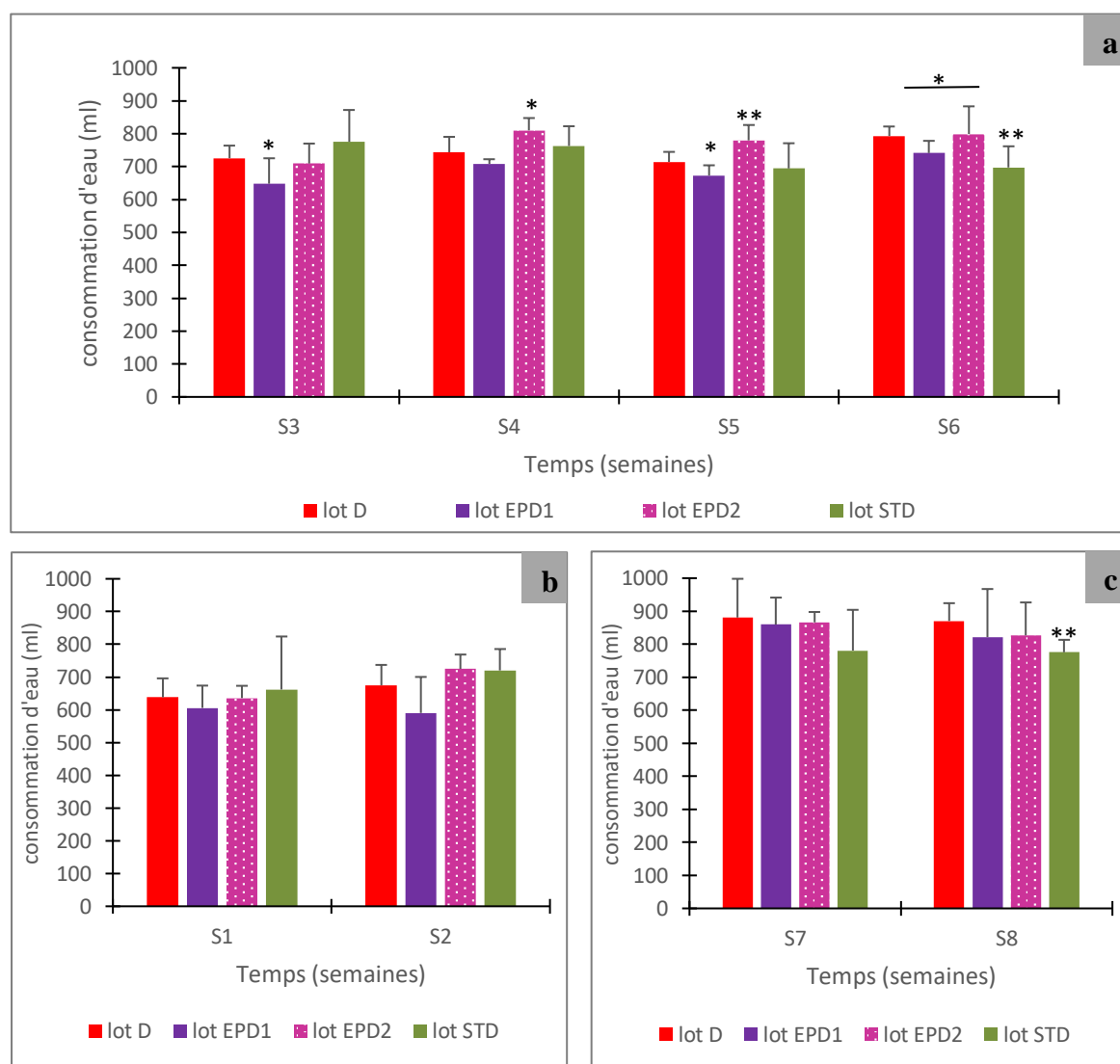


**Figure 26 :** Consommation d'eau durant huit semaines d'expérimentation. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD).



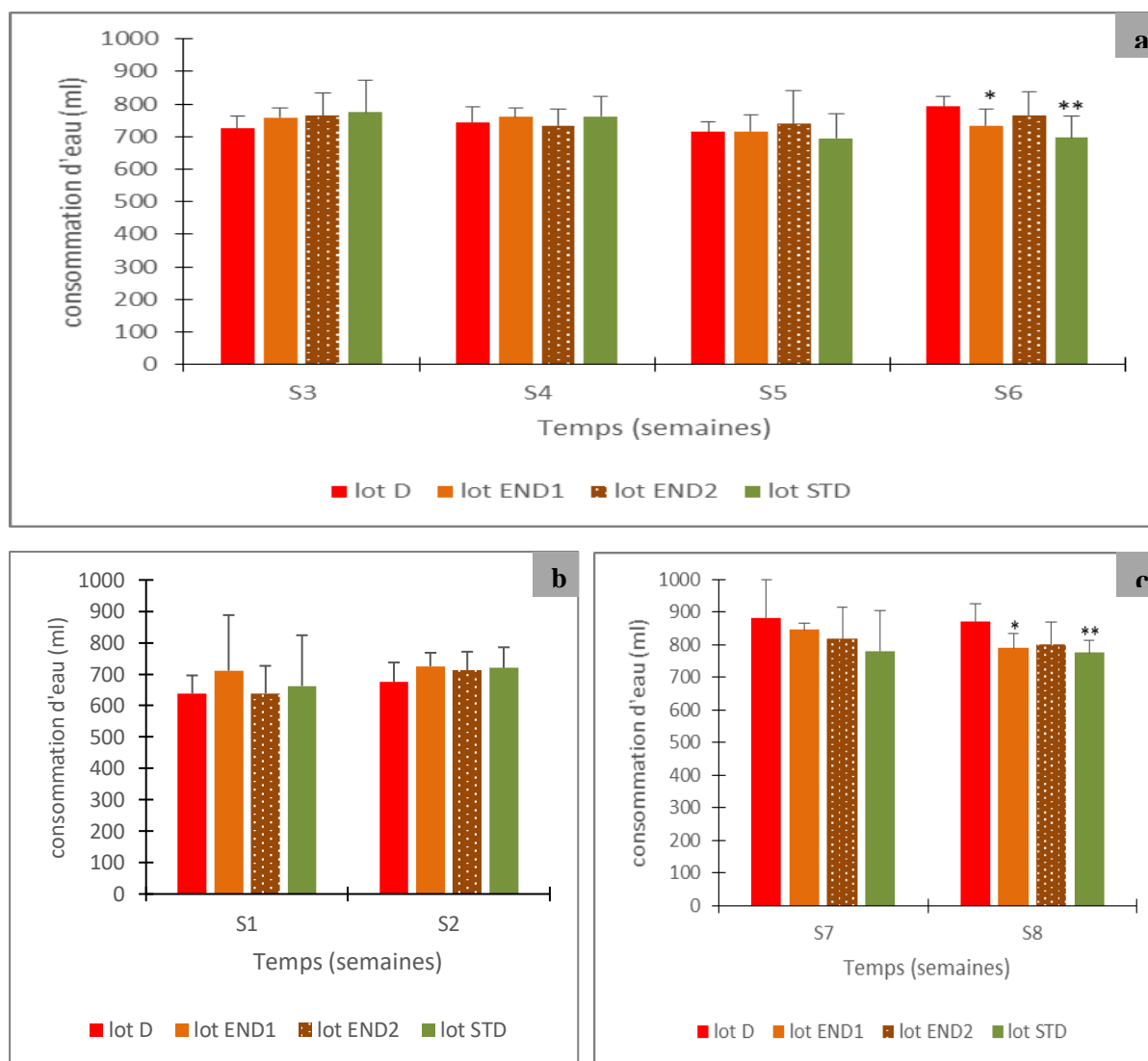
**Figure 27 :** Consommation d'eau durant huit semaines d'expérimentation. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD).

On constate que la quantité d'eau consommée par les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes à 150 mg/kg (EPD1) est significativement inférieure ( $p < 0,05$ ) à celle consommée par les rats diabétiques (D) pendant la période thérapeutique. Contrairement aux rats traités avec l'extrait aqueux de pulpes à 300mg/kg (EPD2) qui consomment une quantité d'eau significativement élevée comparativement aux rats diabétiques (D) durant cette même période. Cependant, les rats diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5 mg/kg (STD) boivent une quantité d'eau significativement inférieure ( $p < 0,01$ ) à la 6<sup>ème</sup> semaine (période thérapeutique) comparée aux diabétiques. Cette diminution significative continue durant la période post-thérapeutique (S8) (Fig 28).



**Figure 28** : Consommation d'eau durant huit semaines d'expérimentation. **a** : Période thérapeutique ; **b** : Période pré-thérapeutique ; **c** : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (\*) Comparativement aux rats diabétiques (D).  $P < 0,05$ \*significatif,  $P < 0,01$ \*\*très significatif.

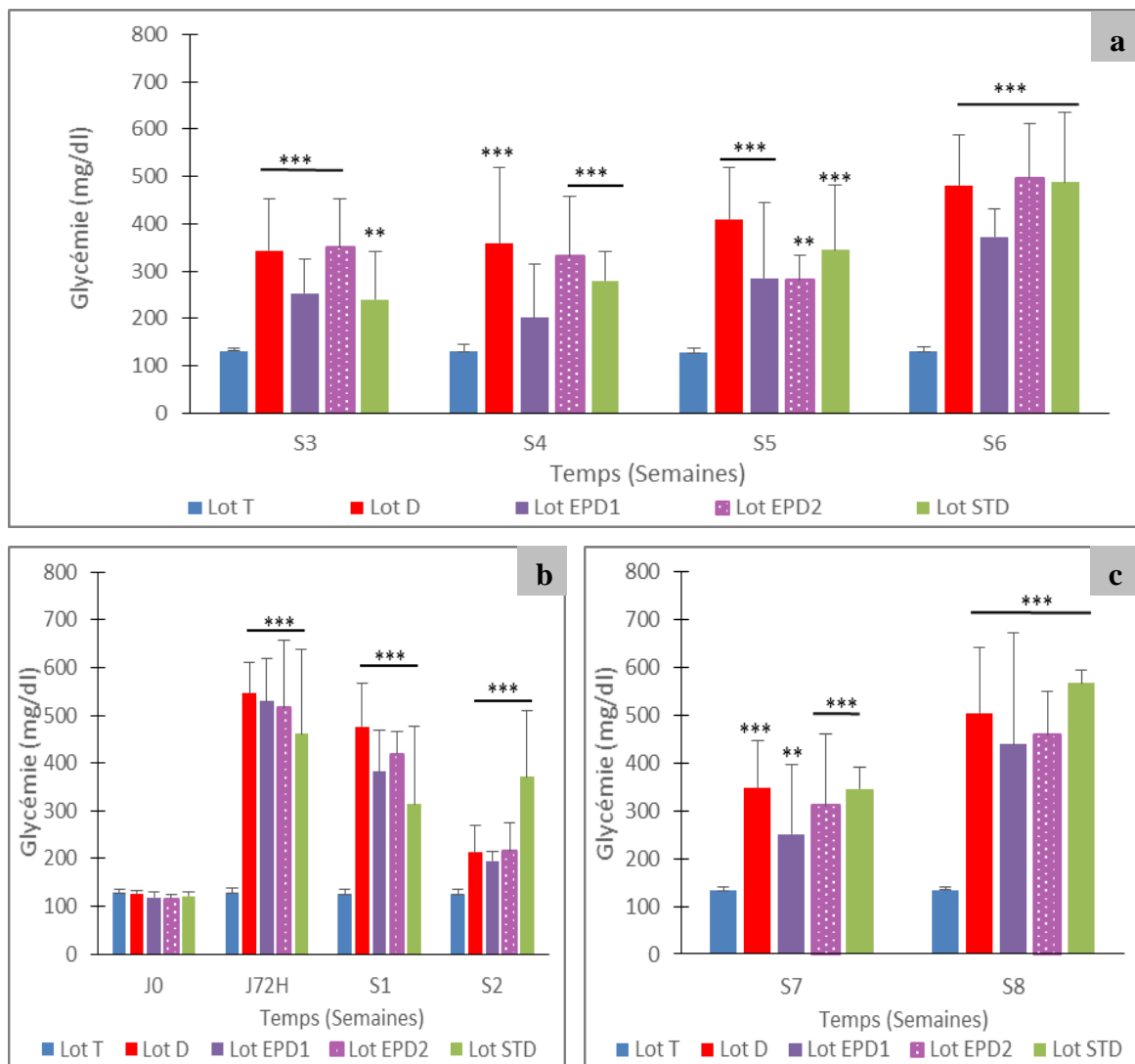
En revanche, on observe que les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux (EN), consomment un volume d'eau presque similaire à celui ingurgité par les rats diabétique (D) durant la période thérapeutique, à l'exception de la 6<sup>ème</sup> semaine qui démontre un volume significativement diminué ( $p < 0,05$ ) chez les diabétique traités avec l'extrait de noyaux à 150 mg/kg (END1) en comparaison au diabétique (D) (**Fig 29**).



**Figure 29** : Consommation d'eau durant huit semaines d'expérimentation. **a** : Période thérapeutique ; **b** : Période pré-thérapeutique ; **c** : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (\*) Comparativement aux rats diabétiques (D).  $P < 0,05$ \*significatif,  $P < 0,01$ \*\*très significatif.

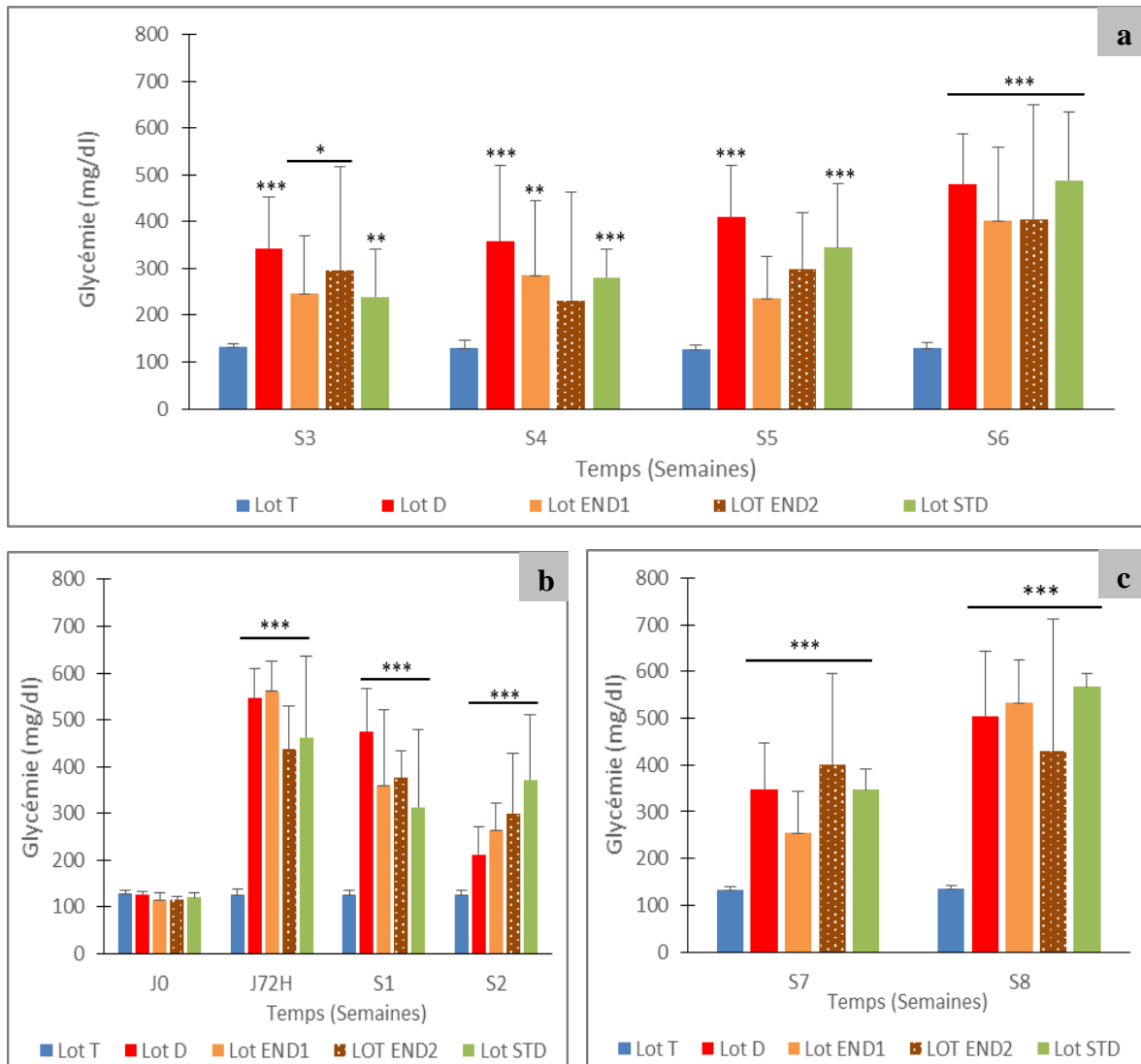
### II.2.3. Mesure du taux de glucose dans le sang

La mesure de la glycémie capillaire chaque semaine après induction du diabète (J72h) démontrent une augmentation hautement significative ( $p < 0.0001$ ) chez tous les rats diabétiques (D, EPD1, EPD2, STD) comparativement aux témoins durant la période pré-thérapeutique. Alors que les périodes thérapeutique et post-thérapeutique révèlent une hyperglycémie moins prononcée chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150 mg/kg (EPD1) (**Fig 30**).



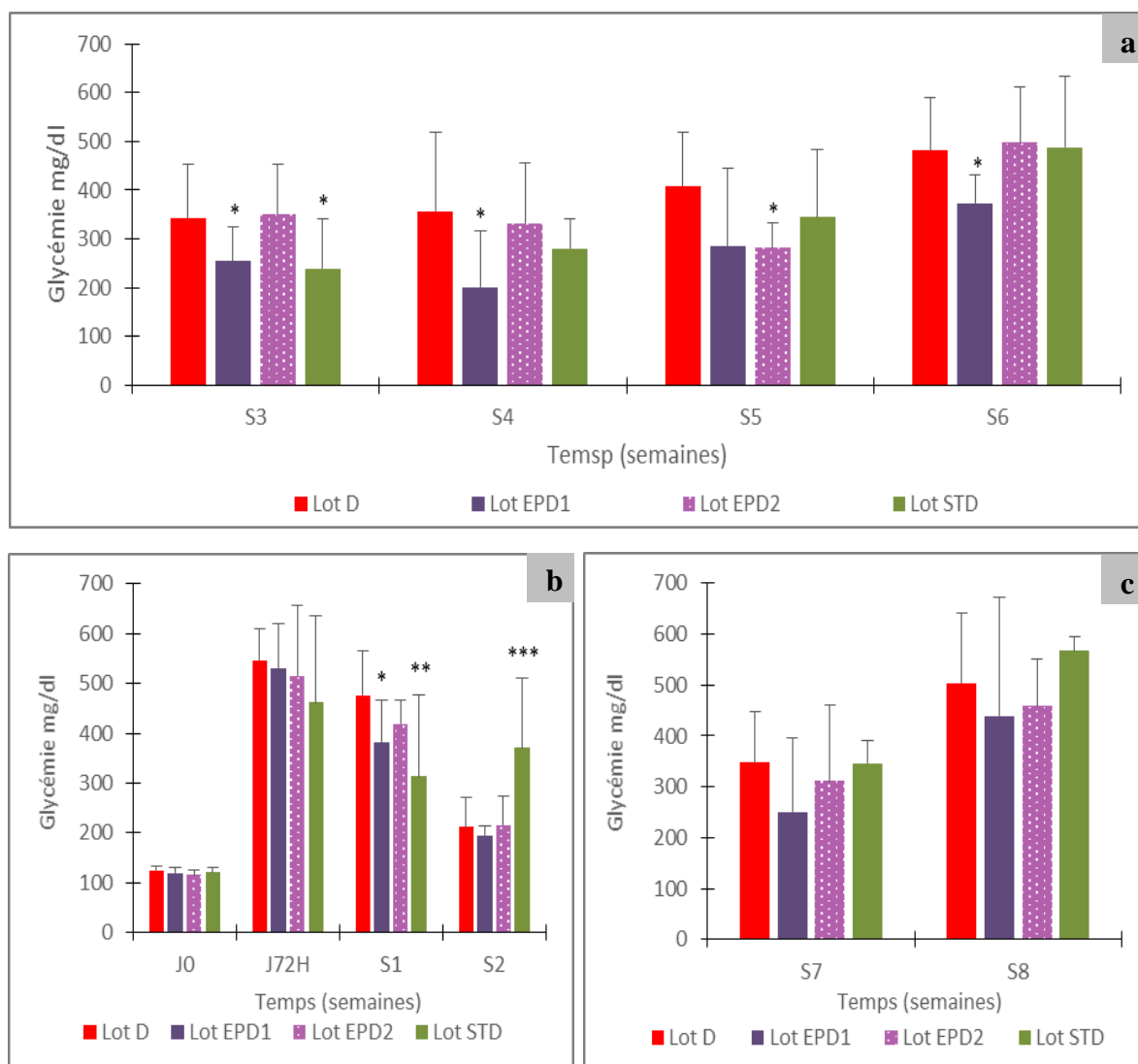
**Figure 30** : Mesure du taux de glucose durant huit semaines d'expérimentation. **a** : Période thérapeutique ; **b** : Période pré-thérapeutique ; **c** : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (\*) Comparativement aux rats témoins (T).  $P < 0,05$ \*significatif,  $P < 0,01$ \*\*très significatif,  $P < 0,001$ \*\*\*hautement significatif.

En ce qui concerne les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1) et 300 mg/kg (END2), ils présentent une hyperglycémie hautement significative ( $p < 0.0001$ ) comparée aux témoins pendant la période pré- thérapeutique et post- thérapeutique. En revanche cette élévation du taux de glucose dans le sang est moins accentuée durant la période thérapeutique (**Fig 31**).



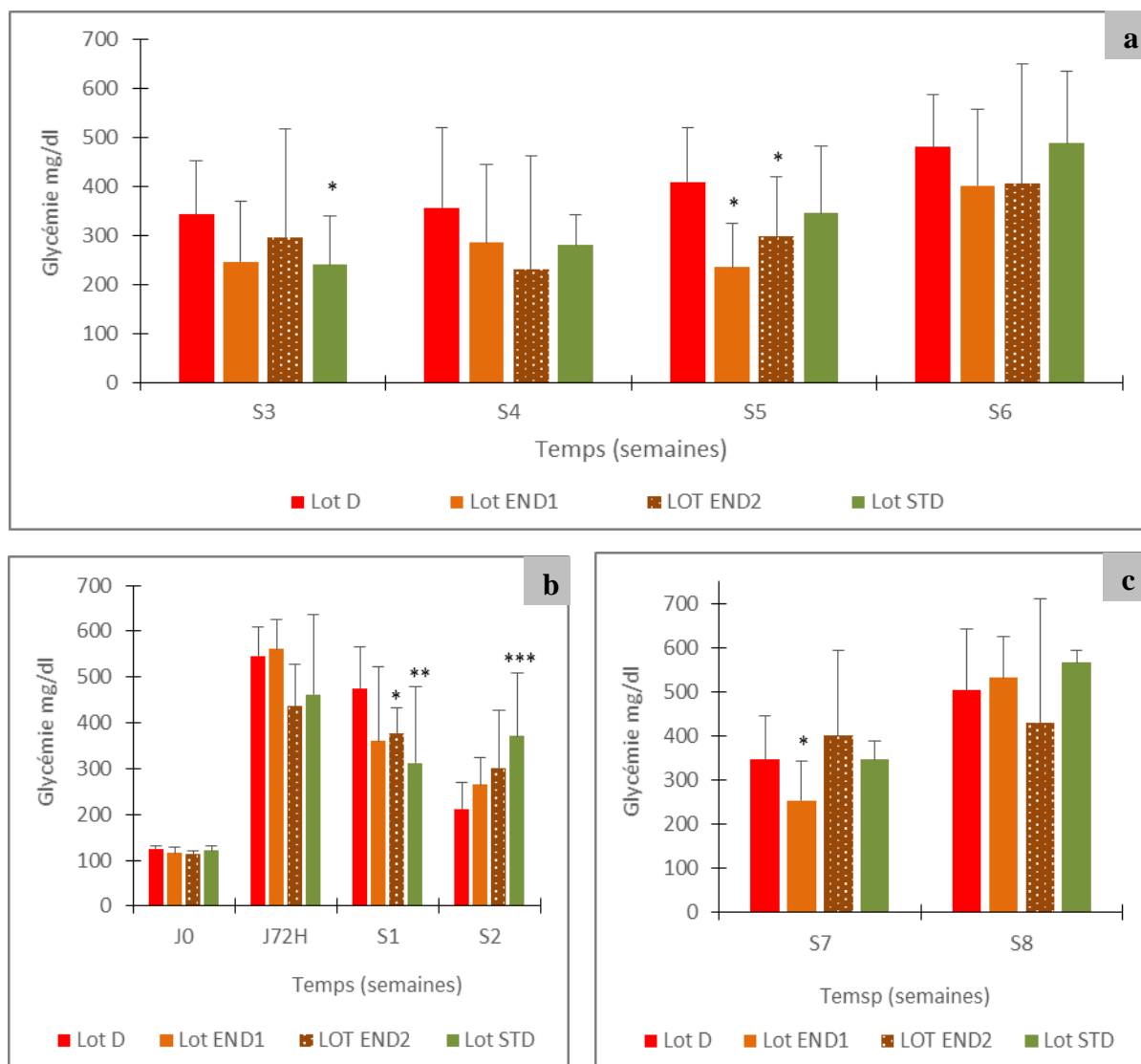
**Figure 31** : Mesure du taux de glucose durant huit semaines d'expérimentation. **a** : Période thérapeutique ; **b** : Période pré-thérapeutique ; **c** : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (\*) Comparativement aux rats témoins (T).  $P < 0,05$ \*significatif,  $P < 0,01$ \*\*très significatif,  $P < 0,001$ \*\*\*hautement significatif.

A propos des diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes (EPD1, EPD2) et le Glibenclamide (STD), les résultats révèlent une régression du taux de glucose dans le sang périphérique par rapport aux rats diabétiques (D) durant la période thérapeutique. En effet, les mesures de la glycémie chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe à 150mg/kg (EPD1) enregistrent une diminution significative ( $p < 0,05$ ) comparativement aux rats diabétiques (D) pendant la 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> semaine de l'expérimentation (Fig 32).



**Figure 32 :** Mesure du taux de glucose durant huit semaines d'expérimentation. **a :** Période thérapeutique ; **b :** Période pré-thérapeutique ; **c :** Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1), à 300mg/kg (EPD2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (\*) Comparativement aux rats diabétiques (D).  $P < 0,05$ \*significatif,  $P < 0,01$ \*\*très significatif,  $P < 0,001$ \*\*\*hautement significatif.

Les résultats de la glycémie chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN), quant à eux, semblent pratiquement semblables à ceux obtenus chez les diabétiques traités avec l'extrait de pulpe (EP). Effectivement, durant la période thérapeutique le taux de glucose dans le sang est plus faible chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de noyaux (END1, END2) comparé aux diabétiques (T) (**Fig 33**).



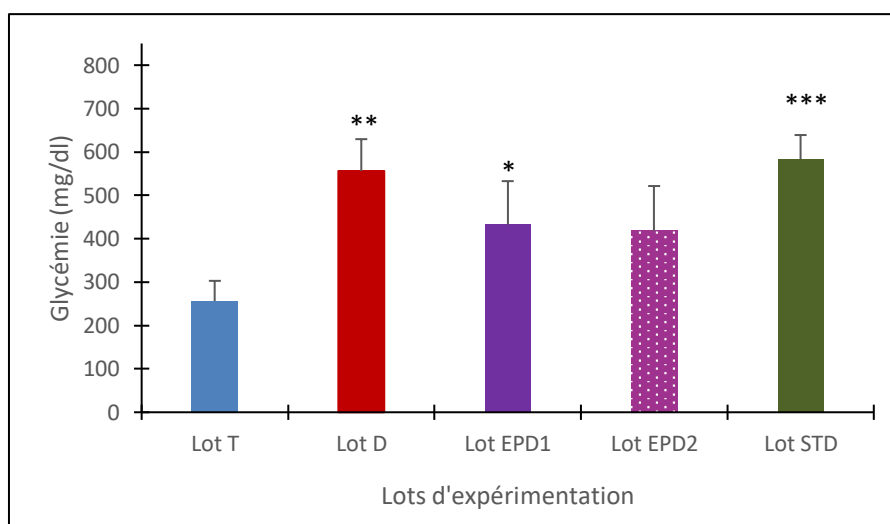
**Figure 33** : Mesure du taux de glucose durant huit semaines d'expérimentation. **a** : Période thérapeutique ; **b** : Période pré-thérapeutique ; **c** : Période post-thérapeutique. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1), à 300mg/kg (END2) et diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (\*) Comparativement aux rats diabétiques (D). P<0,05\*significatif, P<0,01\*\*très significatif, P<0,001\*\*\*hautement significatif.

## II.3. Analyse de quelques paramètres biochimiques

### II.3.1. La glycémie centrale

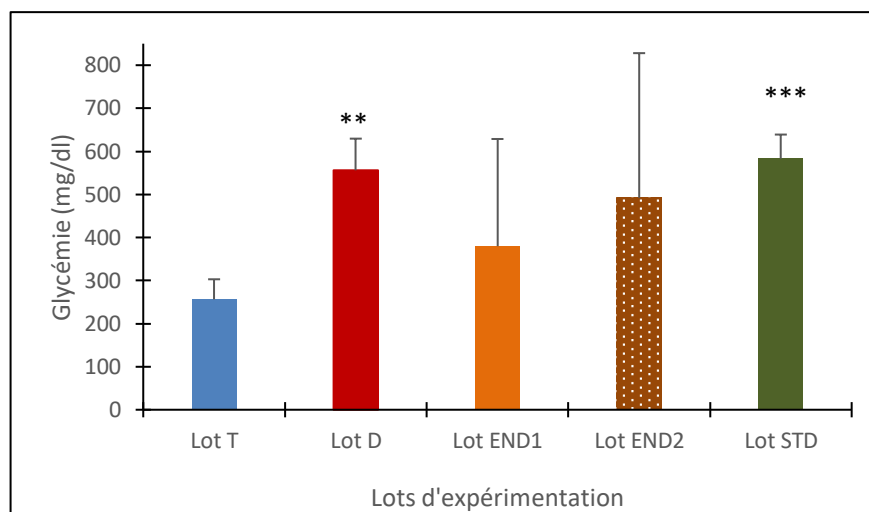
Selon les résultats obtenus après le prélèvement sanguin central, nous notons une augmentation très significative de la glycémie chez les rats diabétiques (D) ( $p < 0.01$ ) et hautement significative ( $p < 0.001$ ) chez les rats diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD) comparativement aux rats témoins (T).

A propos des rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 150mg/kg (EPD1), nous relevons également une augmentation significative du taux de glucose ( $p < 0.05$ ) par rapport aux témoins (T). Cela dit, cette élévation reste plus au moins modérée comparativement aux diabétiques (D) et diabétiques traités avec la référence (STD) (**Fig 34**).



**Figure 34:** Taux de glucose dans le sang central. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2), diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (\*) Comparativement aux rats Témoins (T).  $P < 0.05$  \*significatif ;  $P < 0.01$  \*\*très significatif ;  $P < 0,001$  \*\*\*hautement significatif.

En revanche, la glycémie centrale mesurée chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de noyaux à 150 mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2) affiche des valeurs moins élevées comparées aux diabétiques (D) et diabétiques standards (STD). Cependant, cette diminution reste moins marquée comparativement aux témoins (T) (**Fig 35**).



**Figure 35** : Taux de glucose dans le sang central. Rats témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2), diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD). (\*) Comparativement aux rats Témoins (T). P<0.01\*\*très significatif ; P<0,001\*\*\*hautement significatif.

### II.3.2. Le profil lipidique

Les résultats du taux de cholestérol total (TC) obtenus chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1) et le Glibenclamide (STD) démontrent de valeurs raisonnablement élevées par rapport aux rats témoins (T). Contrairement aux rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 300mg/kg (EPD2) qui présente un faible taux de cholestérol.

Concernant le taux des triglycérides (TG), les mesures affichées sont plus élevées chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 150 mg/kg (EPD1) et avec le Glibenclamide (STD) et légèrement plus faibles chez les rats diabétique (D) et diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 300mg/kg (EPD2) comparativement aux rats témoins (T).

A propos des variations de HDL et LDL ; les résultats révèlent que le taux de HDL chez les rats diabétiques et diabétiques traités (EPD1, EPD2, STD) est légèrement supérieur comparé aux témoins (T). Cela est confirmé pour le lot standard (STD) qui présente une différence très

significative ( $p < 0.01$ ). Contrairement au taux de LDL qui est plus élevé chez les rats diabétiques (D) et diabétiques traités avec l'extrait de pulpe (EPD1) et plus faible chez les diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 300mg/kg (EPD2) par rapport aux rats témoins (T). (Tab 10).

**Tableau 10** : Profil lipidique ; Taux de cholestérol total (TC), triglycérides (TG), HDL et LDL. Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2), traités avec le Glibenclamide (STD). (\*): Comparativement aux rats témoins (T) ; \*\*très significatif  $P < 0.01$ ,

Lots	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
T	51,33±3,30	45,33±9,53	19,67±0,47	23,00±1,41
D	65,67±10,34	38,00±15,56	27,00±4,24	32,00±4,55
EPD1	68,00±26,42	54,33±18,37	23,67±2,62	33,00±21,23
EPD2	47,67±14,52	43,00±22,86	22,33±6,60	17,00±6,38
STD	60,00±4,55	52,00±7,79	25,67±1,70**	23,67±4,19

En ce qui concerne les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes, la mesure du cholestérol total (TC) démontre un taux légèrement élevé chez les diabétiques traités avec l'extrait de noyaux à 150mg/kg (END1) et presque identique chez les traités avec l'extrait de noyaux à 300mg/kg (END2) comparé aux témoins (T).

En revanche, le taux des triglycérides (TG) est presque similaire chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de noyaux à 150mg/kg (END1) et relativement élevé chez les traités avec l'extrait de noyaux à 300mg/kg (END2) comparativement aux témoins (T).

La fraction des HDL, quant à elle, semble quasiment semblable chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de noyaux (END1, END2) par rapport aux témoins (T). Néanmoins, les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux à 300mg/kg (END2) présentent un taux de LDL significativement inférieur à celui des rats témoins ( $p < 0.01$ ) et des rats diabétiques ( $p < 0.05$ ) (Tab 11).

**Tableau 11** : Profil lipidique ; Taux de cholestérol total (TC), triglycérides (TG), HDL et LDL. Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2), traités avec le Glibenclamide (STD).

(\*) : Comparativement aux rats témoins (T) ; (#) : comparativement aux rats diabétiques (D).

\*\*très significatif  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$  # significatif.

Lots	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
T	51,33±3,30	45,33±9,53	19,67±0,47	23,00±1,41
D	65,67±10,34	38,00±15,56	27,00±4,24	32,00±4,55
END1	59,67±12,50	45,67±1,89	20,67±7,36	29,33±7,76
END2	50,00±16,31	54,00±36,04	22,00±9,90	17,67±0,47***#
STD	60,00±4,55	52,00±7,79	25,67±1,70**	23,67±4,19

### II.3.3. Fonction hépatique

Le taux d'aspartate-amino-transférase (TGO) révèle des valeurs augmentées chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 300mg/kg (EPD2) et avec le Glibenclamide (STD) et légèrement faibles chez les rats diabétiques (D) et diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 150mg/kg (EPD1) comparativement aux rats témoins (T).

En ce qui concerne le taux d'alanine-amino-transférase (TGP) chez les rats diabétiques et tous les rats diabétiques traités, il est relativement élevé par rapport aux rats témoins. En effet, les rats diabétiques (D) affichent un taux élevé de TGP hautement significatif ( $p < 0.001$ ), les rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 300mg/kg (EPD2) significativement supérieur ( $p < 0.05$ ) et les rats diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD) un taux augmenté très significatif ( $p < 0.01$ ) en comparaison aux témoins (T). Toutefois, le taux de TGP enregistré chez les rats diabétiques traités avec la référence (STD) révèle une diminution significative ( $p < 0.05$ ) par rapport aux diabétiques (D) (**Tab 12**).

**Tableau 12 :** Fonction hépatique (TGO, TGP). Rat témoins (**T**), rats diabétiques (**D**), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (**EPD1**) et 300mg/kg (**EPD2**), traités avec le Glibenclamide (**STD**). (\*) : Comparativement aux rats témoins (T) ; (#) : comparativement aux rats diabétiques (D). P<0.05\*significatif ; P<0.01\*\* très significatif ; P<0,001\*\*\* hautement significatif ; P<0.05# significatif.

Lots	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)
T	77,00±3,61	40,00±7,00
D	61,33±24,27	88,00±7,81***
EPD1	69,67±30,60	54,00±22,61
EPD2	109,33±26,69	70,67±17,21*
STD	94,00±36,04	67,00±7,00***#

A propos des rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 300mg/kg (END2), les résultats du taux de TGO affichent une augmentation significative (p<0.05) par rapport aux diabétiques (D). Cependant, le taux de TGP chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux à 150 mg/kg (END1) enregistre une différence significativement supérieur (p<0.05) par rapport aux témoins (T) (**Tab 13**).

**Tableau 13 :** Fonction hépatique (TGO, TGP). Rat témoins (**T**), rats diabétiques (**D**), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (**END1**) et 300mg/kg (**END2**), traités avec le Glibenclamide (**STD**). (\*) : Comparativement aux rats témoins (T) ; (#) : comparativement aux rats diabétiques (D). P<0.05\*significatif ; P<0,001\*\*\* hautement significatif ; P<0.05# significatif.

Lots	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)
T	77,00±3,61	40,00±7,00
D	61,33±24,27	88,00±7,81 ***
END1	78,00±8,00	77,00±19,70 *
END2	121,17±28,87 #	75,50±30,50
STD	94,00±36,04	67,00±7,00 ***#

### II.3.4. Fonction rénale

D'après les résultats obtenus, nous notons une augmentation de l'urée chez tous les lots de l'expérimentation par rapport au lot témoin qui représente le taux le plus bas. Effectivement l'urémie est hautement significative ( $p < 0.001$ ) chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe de dattes à 300mg/kg (EPD2), très significative ( $p < 0.01$ ) chez les rats diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD) et significative ( $p < 0.05$ ) chez les rats diabétique (D) et diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 150mg/kg (EPD1) comparativement aux témoins (T).

Concernant le taux de la créatinine dans le sang, nous observons un léger abaissement chez les rats diabétiques (D) et diabétiques traités (EPD1, EPD2, STD) comparativement aux témoins (T). Ceci est affirmé par une diminution très significative ( $p < 0.05$ ) chez les rats diabétiques (D), hautement significative ( $p < 0.001$ ) chez les diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe à 150mg/kg (EPD1) et significative ( $p < 0.05$ ) chez les diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 300mg/kg (EPD2) par rapport aux rats témoins (T) (**Tab 14**).

**Tableau 14 :** Fonction rénale (urée, créatinine). Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (EPD1) et 300mg/kg (EPD2), traités avec le Glibenclamide (STD). (\*): Comparativement aux rats témoins (T) ;  $P < 0.05$ \*significatif ;  $P < 0.01$ \*\* très significatif ;  $P < 0,001$ \*\*\* hautement significatif.

Lots	Urée (mg/dl)	Créatinine (mg/l)
T	29,33±4,51	6,47±0,09
D	71,00±17,52 *	5,84±0,14 **
EPD1	43,33±5,03 *	4,99±0,09 ***
EPD2	71,33±8,02 ***	5,80±0,38 *
STD	61,33±9,87 **	6,16±0,57

Les résultats de l'urémie chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1) et 300 mg/kg (END2) enregistrent un taux fortement significatif ( $P < 0.05$ ) comparé aux rats témoins (T). Alors que le taux de la créatinine apparaît légèrement faible par rapport aux témoins (T) (**Tab 15**).

**Tableau 15 :** Fonction rénale (urée, créatinine). Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2), traités avec le Glibenclamide (STD). (\*): Comparativement aux rats témoins (T) ;  $P < 0.05$ \*significatif ;  $P < 0.01$ \*\* très significatif.

Lots	Urée (mg/dl)	Créatinine (mg/l)
T	29,33±4,51	6,47±0,09
D	71,00±17,52 *	5,84±0,14 **
END1	87,00 ±23,52 *	5,88±0,97
END2	94,33 ±26,65 *	5,86±2,19
STD	61,33±9,87 **	6,16±0,57

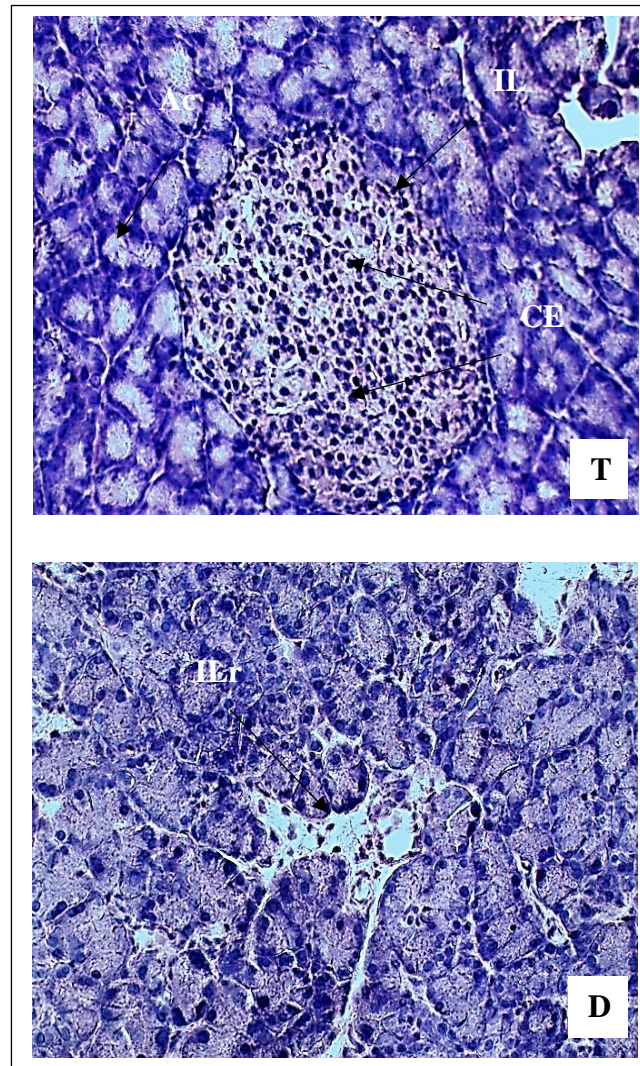
## II.4. Etude histologique

### II.4.1. Etude histologique du tissu pancréatique

#### II.4.1.1. Aspect microscopique du pancréas chez les rats témoins (T) et diabétiques (D)

L'histologie du pancréas chez les rats témoins (T) présente un aspect normal des îlots de Langerhans en taille et en nombre. Ces cellules glandulaires endocrines sont dispersées au sein du parenchyme exocrine pancréatique selon l'architecture physiologique.

Contrairement au tissu pancréatique chez les rats diabétiques (D) qui révèle à l'histologie une réduction du nombre ainsi qu'une diminution de la taille des îlots de Langerhans. En effet, la forme polygonale ou ronde de ces îlots est entièrement remaniée avec une raréfaction des cellules endocrines comparativement aux rats témoins. (**Fig 36**)

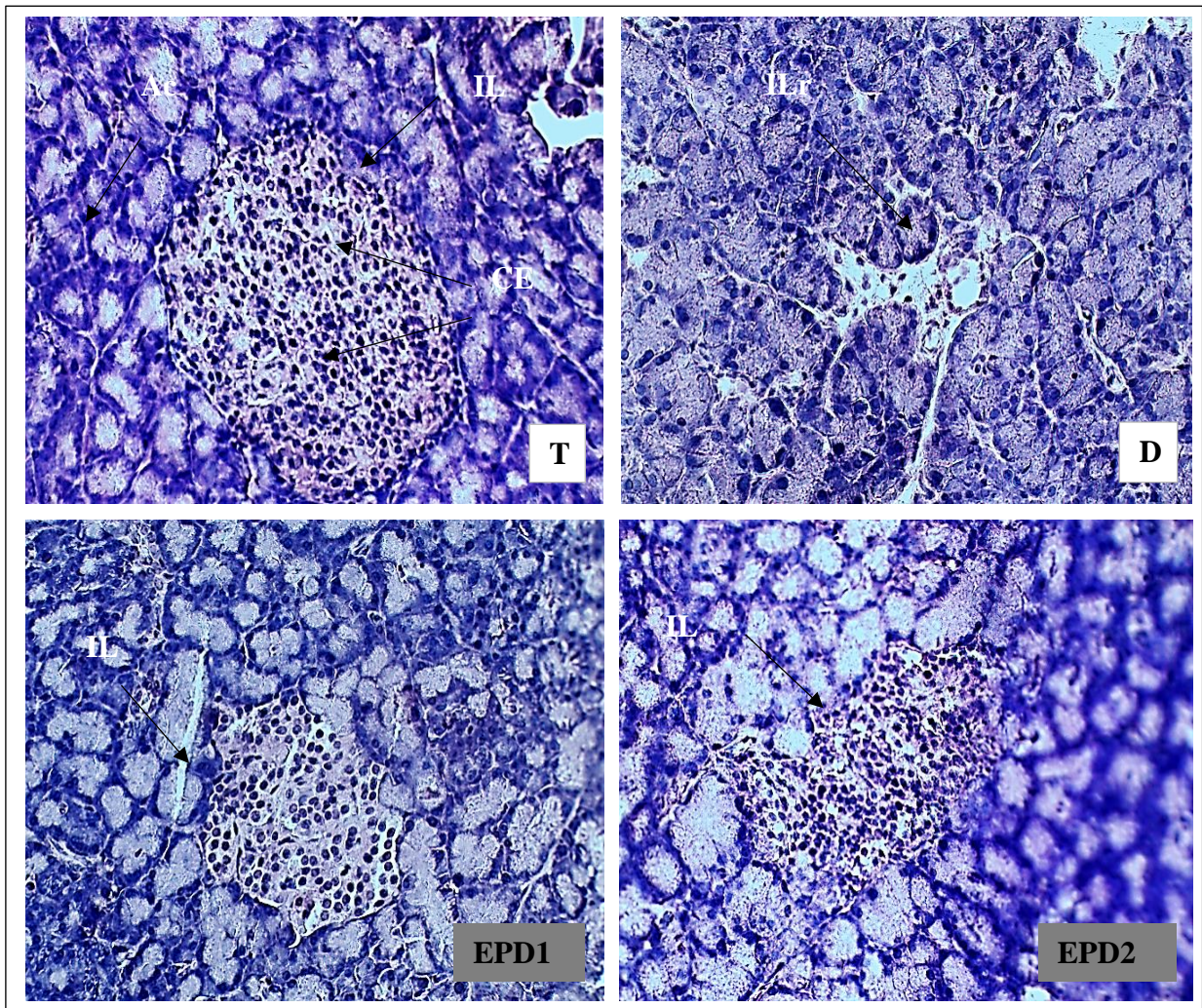


**Figure 36 :** Aspect microscopique du tissu pancréatique. **T** : rats témoins. **D** : rats diabétiques. (Coloration H/E : hématoxyline + éosine X40). IL : Ilots de Langerhans, CE : Cellules Endocrines, Ac : Acinus (cellules acineuses), ILr : Ilots de Langerhans remanié.

#### **II.4.1.2. Aspect microscopique du pancréas chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes (EP)**

L'histologie du tissu pancréatique chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe à 150mg/kg (EPD1) évoque un aspect proche de l'état physiologique (rats témoins). En effet, le nombre des îlots de Langerhans paraît plus élevé avec des formes arrondies ou polygonales bien délimitées. La présence des cellules endocrines est également assez conséquente.

Cependant les rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe de dattes à 300mg/kg (EPD2) présente un profil microscopique révélant quelques irrégularités par rapport à l'état physiologique. Ceci se manifeste par l'existence de certains îlots dismorphiques. (**Fig 37**)

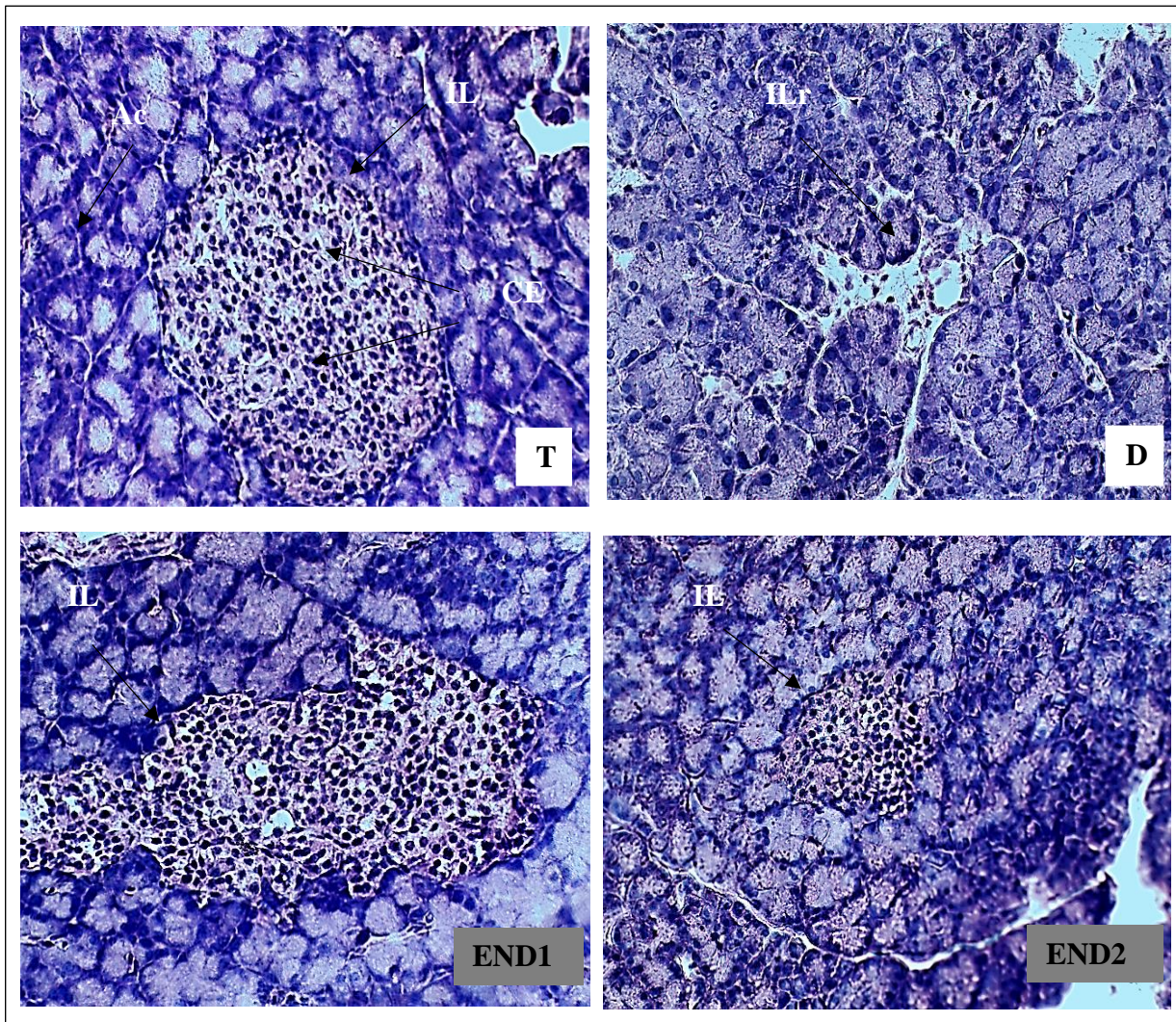


**Figure 37** : Aspect microscopique du tissu pancréatique. **T** : rats témoins. **D** : rats diabétiques. **EPD1** : rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg. **EPD2** : rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 300mg/kg. (Coloration H/E : hématoxyline + éosineX40). IL : Ilots de Langerhans, CE : Cellules Endocrines, AC : Acinus (cellules acineuses), ILr : Ilots de Langerhans remanié.

#### **II.4.1.3. Aspect microscopique du pancréas chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes (EN)**

Le profil microscopique du pancréas chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 150mg/kg (END1) affiche la présence abondante des îlots de Langerhans avec une taille et forme proche de l'état naturel (rats témoins). Le pancréas endocrine est également marqué par sa richesse en cellules  $\alpha$  et  $\beta$  majoritairement.

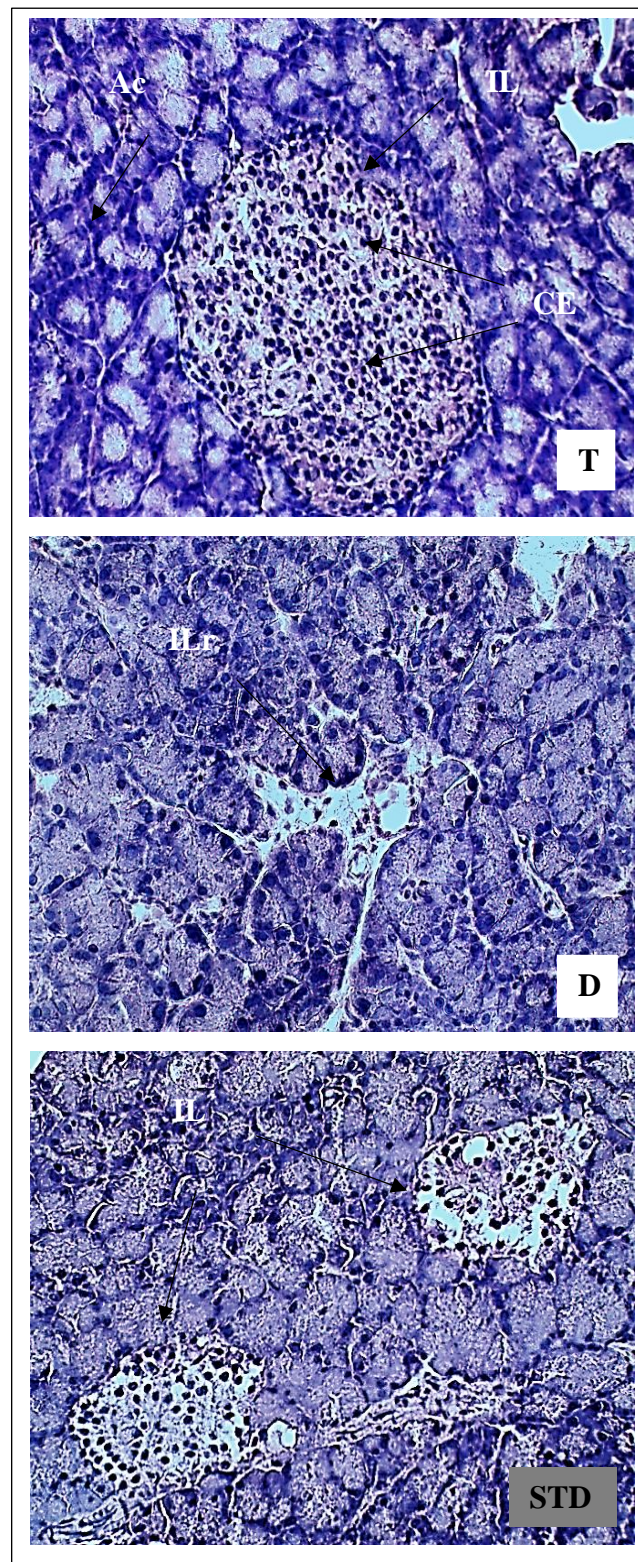
Tandis que l'histologie du tissu pancréatique chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de noyaux de dattes à 300mg/kg (END2) est caractérisée par une présence en quantité modérée et de tailles moyennes des îlots de Langerhans comparativement aux rats témoins. (**Fig 38**)



**Figure 38:** Aspect microscopique du tissu pancréatique. **T** : rats témoins. **D** : rats diabétiques. **END1** : rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150mg/kg. **END2** : rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 300mg/kg. (Coloration H/E : hématoxyline + éosineX40). IL : Ilots de Langerhans, CE : Cellules Endocrines, AC : Acinus (cellules acineuses), ILr : Ilots de Langerhans remanié.

#### **II.4.1.4. Aspect microscopique du pancréas chez les rats diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD)**

Les rats diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg (STD) présentent un aspect microscopique relativement discordant, vu que le pancréas endocrine évoque des îlots de Langerhans de structure normal et d'autres complètement détériorés (**Fig 39**).



**Figure 39:** Aspect microscopique du tissu pancréatique. **T** : rats témoins. **D** : rats diabétiques. **STD** : rats diabétiques traités avec le Glibenclamide à 5mg/kg. (Coloration H/E : hématoxyline + éosineX40).IL : Ilots de Langerhans, CE : Cellules Endocrines, AC : Acinus (cellules acineuses), ILr : Ilots de Langerhans remanié.

#### **II.4.2. Etude histologique du tissu hépatique et rénal**

Suite à la crise sanitaire rencontrée dans le monde et notre pays (COVID-19), notre travail au laboratoire de « Pharmacognosie et Api-Phytothérapie » de l'université Abdelhamid Ibn Badis- Mostaganem- a été interrompu (fermeture des laboratoires de recherches le 14 Mars 2020). Sachant que nous avons réalisé le protocole expérimental de l'étude histologique du foie et des reins, cependant la lecture microscopique de ces organes n'a pu être finalisée.

# Discussion

Le traitement des résultats obtenus a révélé un ensemble de résolutions concernant les analyses effectuées au cours de notre étude *in vivo* de l'activité antidiabétique du fruit dattier d'origine Algérienne.

L'administration par gavage gastrique des deux extraits aqueux de pulpes et noyaux de dattes aux rats de trois différentes doses 150, 300 et 1000mg/kg de poids corporel, n'a démontré aucun effet toxique (convulsion, dénutrition, coma) ni de mortalité après une observation de 30minutes, 24, 48heures jusqu'à 14 jours. Ce qui confirme que l'administration de nos extraits étudiés ne présente aucun risque de toxicité.

L'activité antidiabétique des dattes a été évaluée *in vivo* chez des rats Wistar normaux rendus diabétiques par la streptozotocine (STZ) ; c'est une molécule cytotoxique spécifique des cellules  $\beta$ -pancréatiques engendrant ainsi leur destruction. Ce produit chimique est très utilisé dans l'induction du diabète expérimental chez l'animal. La dose unique de la streptozotocine choisie dans notre protocole est une injection intrapéritonéale de 60mg/kg selon le modèle expérimentale décrit par **Furman (2015)**. Les rats considérés diabétiques présenteront une hyperglycémie ( $\geq 250$  mg/dl) après 72 heures de l'administration de la STZ. .

Les premières manifestations apparentes de cette insuffisance hormonale est l'hyperglycémie avec une très forte glycosurie, une polyurie (volume des urines très important), une polydipsie (soif intense), une polyphagie (alimentation excessive) et la perte de poids.

❖ Le poids corporel est l'un des paramètres fréquemment mesuré. Il nous renseigne sur l'apparition et l'évolution du diabète ; pour cela nous avons suivi cette variation durant toute la période d'expérimentation.

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré que l'injection de la STZ induit un diabète caractérisé par une perte de poids corporel chez les rats diabétiques. Cette diminution est clairement observée dès les 72heures après l'administration de la STZ puisque l'évolution pondérale des rats diabétiques passe de  $263,33 \pm 6,44$  g au début de l'expérimentation à  $174 \pm 13,09$  g à son dénouement. Contrairement aux rats témoins qui présentent une évolution pondérale croissante et régulière passant de  $210,86 \pm 9,89$  g à  $301,67 \pm 15,82$  g. Cette observation manifeste un des signes cardinaux du diabète.

Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Abdelaziz et al. (2015)**, ces auteurs ont constaté que, chez des rats mâles de souche Wistar, l'injection de STZ provoquait une diminution significative du poids corporel. Cette perte de poids des animaux est probablement

due à une hyperglycémie. En effet, de nombreuses études suggèrent que la perte de poids corporel chez les rats diabétiques peut être expliquée par une augmentation de la fonte musculaire et à la perte de protéines tissulaires, en raison de la destruction des cellules  $\beta$  ou une carence en insuline (**Abiola et al., 2018**).

Chez les rats diabétiques traités, l'administration intra-gastrique des deux extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à 150 et 300mg/kg, pendant la période thérapeutique, a permis de réduire la perte du poids corporel par rapport au groupe diabétique non traités. Ces résultats sont en accord avec ceux apportés par **Abdelaziz et al. (2015)**, qui stipulent que le traitement des rats diabétiques avec l'extrait aqueux de noyaux des dattes (*Phoenix dactylifera* L.) améliore significativement la croissance des rats traités par rapport aux diabétiques.

Il semble que la capacité de nos extraits à protéger les rats diabétiques de la perte massive du poids corporel, est probablement due au bon contrôle glycémique et donc à sa capacité de renverser la néoglucogenèse et de vérifier cette perte protéique. Les résultats sont similaires à ceux rapportés par **Marghoub (2016)** et **Abdelaziz et al. (2015)**. L'amélioration du poids corporel dans les groupes traités avec des extraits de datte pourrait être un reflet de l'amélioration de l'hyperglycémie et de l'hyperlipidémie (**Amani et al., 2016**).

❖ Durant les 8 semaines d'expérimentation nous avons mesuré quotidiennement la quantité de la solution consommée par les animaux dans chaque lot.

D'une façon générale, la consommation d'eau chez les rats témoins est restée relativement stable pendant toute la période d'expérimentation (183±12,06 ml à 206±14,52 ml). Cependant, chez les rats diabétiques, la solution consommée est devenue remarquablement importante après les 72 heures d'induction de diabète (638±57,82 ml à 870±54,10 ml) que celle observée chez les rats normaux (témoins). Une conséquence directe de l'effet du diabète expérimental (la polydipsie) prononcé chez les rats atteints de diabète.

D'après les résultats démontrés dans les figures 23 et 24 nous avons remarqué pendant la période thérapeutique ; chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 150mg/kg une diminution statistiquement significative ( $P < 0,05$ ) de la solution consommée comparativement aux rats diabétiques non traité. Par ailleurs chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 300mg/kg, nous avons noté une augmentation significative durant la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport aux rats diabétiques (D).

❖ L'hyperglycémie est la manifestation clinique clé du diabète sucré, deux mécanismes fondamentaux sont en cause lors de cette pathologie ; d'une part un mécanisme de surproduction (excès de la néoglucogenèse et la glycogénolyse) d'autre part la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (**Bouldjadj, 2009**).

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

Les résultats obtenus dans notre étude (Fig 25) ont montré que la STZ a provoqué après 72h une augmentation hautement significatif ( $p < 0,001$ ) de la glycémie chez les rats diabétiques ( $546,17 \pm 63,55$  mg/dl), diabétiques traités par Glibenclamide ( $461,75 \pm 175,22$  mg/dl), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe à 150 et 300mg/kg ( $529,33 \pm 90,07$  mg/dl et  $515,67 \pm 140,80$  mg/dl) et les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyau à 150 et 300 mg/kg ( $561,17 \pm 63,37$  mg/dl et  $436,83 \pm 91,73$  mg/dl) par rapport au lot des rats témoins ( $127 \pm 11,33$  mg/dl).

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

D'après les résultats démontrés dans la figure 26, nous avons constaté chez le groupe diabétique (D), que le taux de glucose dans le sang est resté élevé durant toute la période de l'expérience et il est arrivé à  $480,6 \pm 108,05$  mg/dl après 6 semaines d'induction du diabète. Nous notons également que l'administration par voie intra gastrique de l'extrait aqueux de pulpe à 150mg/kg (EPD1) pendant 28 jours de traitement a engendré une diminution statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) de la glycémie ( $372,8 \pm 59,02$  mg/dl) comparativement aux rats

diabétiques. Cependant cette abaissement reste relativement modéré pour l'extrait aqueux de noyaux à 150mg/kg ( $401,4 \pm 156,53$  mg/dl) et 300mg/kg ( $406 \pm 243,19$  mg/dl). Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par **Abdelaziz et al (2015)**.

**Marghoub et al**, ont constaté que la réduction de la glycémie pourrait être due à la capacité de l'extrait de noyau des dattes à potentialiser la sécrétion pancréatique d'insuline à partir des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, d'une manière similaire au Glibenclamide. Le médicament de référence, le Glibenclamide, est un inhibiteur des canaux  $K^+$  sensible à l'ATP utilisé pour traiter le diabète non insulino-dépendant. Ajoutant qu'il y a une autre raison qui pourrait être invoquée pour la capacité hypoglycémique de l'extrait de dattes qui est la richesse en ses constituants phytochimiques.

Plusieurs études précédentes ont démontré également que l'extrait aqueux de dattes, lorsqu'il est combiné avec l'insuline, a fourni un meilleur contrôle glycémique chez les rats diabétiques que l'insuline seule ; et cet effet peut être attribué à l'induction de la sécrétion d'insuline (**El-Fouhil et al., 2010, 2013**).

❖ A la fin de 8 semaines d'expérimentation, quelques paramètres biochimiques ont été mesurés après le sacrifice des rats.

Les résultats de la glycémie centrale ont révélés une augmentation très significative ( $P < 0,01$ ) du taux de glucose chez les rats diabétique (D) ( $556 \pm 73,51$  mg/dl) et hautement significative ( $P < 0,001$ ) chez les rats diabétiques traités avec le Glibenclamide (STD) ( $583 \pm 55,97$  mg/dl) comparativement aux rats témoins (T) ( $256,33 \pm 46,57$ ). Ces résultats sont en concordance avec ceux obtenus par **El-Mousalamy et al. (2016)**. **Shadab et al. (2017)** ont démontré également que le groupe traité avec le Glibenclamide présente des altérations significatives par rapport au groupe témoin.

La glycémie chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 150mg/kg (EPD1) indique une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) ( $432,66 \pm 100,06$  mg/dl) par rapport aux rats témoins (T) ( $256,33 \pm 46,57$ ). Cependant l'administration des extraits aqueux de pulpes à 300 mg/kg et de noyaux de dattes à 150 et 300 mg/kg a provoqué une diminution du taux de glucose comparativement aux rats diabétiques. Ces résultats sont en accord avec les données de **El-Mousalamy et al. (2016)**, qui affirment que le traitement avec l'extrait du fruit de *Phoenix dactylifera* L. a provoqué une diminution significative de la glycémie à jeun par rapport au groupe diabétique ( $p < 0,05$ ). Ces derniers se rapprochent relativement des conclusions issues des travaux dirigés par **Shadab et al. (2017)** qui affirment que les groupes traités avec l'extrait

du fruit du palmier dattier présentent une augmentation initiale significative du taux de glucose, suivie d'une baisse importante par rapport au groupe témoin.

En ce qui concerne le profil lipidique, Le diabète sucré modifie le métabolisme des graisses, ce qui apparaît dans les niveaux de TC et TG dans le sang et provoque une hyperlipidémie qui est associée à la sécrétion d'insuline. (**Farouk et al., 2019**).

Le taux de cholestérol total retrouvé chez les rats diabétiques (D) ( $65,67 \pm 10,34$  mg/dl), les diabétiques traités avec le Glibenglamide (STD) ( $60 \pm 4,55$  mg/dl), les diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 150mg/kg (EPD1) ( $68 \pm 26,42$  mg/dl) et les traités avec l'extrait de noyau à 150mg/kg (END1) ( $59,67 \pm 12,5$ mg/dl) est raisonnablement élevé comparativement aux rats témoins (T) ( $51,33 \pm 3,3$  mg/dl). Par contre les rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 300mg/kg (EPD2) et l'extrait de noyau à 300 mg/ kg (END2) présentent un léger faible taux de cholestérol ( $47,67 \pm 14,52$  ;  $50 \pm 16,31$  mg/dl respectivement).

A propos du taux des triglycérides, les mesures affichées sont modérément élevées chez les rats diabétiques traités (STD, EPD1, END2) ( $52 \pm 7,79$  ;  $54,33 \pm 18,37$  ;  $54 \pm 36,04$  mg/dl respectivement) et timidement plus faibles chez les rats diabétiques (D) et les diabétiques traités (EPD2, END1) ( $38 \pm 15,56$  ;  $43 \pm 22,86$  ;  $45,67 \pm 1,89$  mg/dl) par rapport aux rats témoins (T) ( $45,33 \pm 9,53$  mg/dl).

L'hyperlipidémie est une caractéristique courante du diabète qui est attribuée à une dérégulation de différentes voies métaboliques et représente un facteur prédisposant pour les maladies cardiovasculaires de complication diabétique (**Davidson, 1981**).

Cette caractéristique est confirmée dans notre étude, puisque les rats diabétiques et les diabétiques traitées présentent des perturbations de TC et TG. Cependant l'administration des extraits EPD2 et END2 régule l'hypercholestérolémie. La Triglycéridémie quant à elle, est régulé par l'administration des extraits EPD2 et END1. Ces résultats sont partiellement en accord avec ceux des travaux dirigé par **Abdelaziz et al. (2015)**. Ces auteurs ont apportés que l'administration de l'extrait aqueux de noyau de dattes a considérablement réduit le cholestérol total et les triglycérides par rapport au groupe diabétique. De mêmes pour les conclusions des travaux menés par **Melek et al. (2019)** qui confirment la régulation des taux sériques de TC et TG après administration orale de l'extrait de dattes (*Phoenix dactylifera* L.).

Ces mêmes observations ont été rapportées également par **El-Mousalamy et al. (2016)**. Qui révèle une augmentation significative des TG sérique ( $177.8 \pm 22.6$  mg/dl), TC ( $218.7 \pm 25.52$

mg /dl) chez les rats diabétiques par rapport au groupe Contrôle normal ( $p < 0,05$ ), cette élévation a été significativement atténuée dans les groupes traités par rapport au groupe diabétique ( $p < 0,05$ ).

A propos des variations des lipoprotéines HDL et LDL ; les résultats montrent que les rats diabétiques présentent le taux de HDL et LDL le plus élevés ( $27 \pm 4,24$  ;  $32 \pm 4,55$  mg/dl respectivement) comparativement aux autres lots d'expérimentation. Alors que l'administration intragastrique des extraits EPD2 et END2 a engendré une baisse importante du taux de LDL sérique ( $17 \pm 6,38$  ;  $17,67 \pm 0,47$  mg/dl) comparativement aux rats diabétiques ( $32 \pm 4,55$  mg/dl). Cette observation est partiellement en accord avec les résultats apportés par **El-Mousalamy et al. (2016)**, qui ont démontré que les rats diabétiques affichent une augmentation significative du LDL avec diminution significative du HDL sérique par rapport au groupe témoin ( $p < 0,05$ ). Cette élévation a été significativement atténuée chez les groupes traités par rapport au groupe diabétique ( $p < 0,05$ ).

Concernant la fonction hépatique, Le taux d'ASAT (TGO) montre des valeurs augmentées chez les rats diabétiques traités (STD, EPD2, END2) ( $94 \pm 36,04$  ;  $109,33 \pm 26,69$  ;  $121,17 \pm 28,17$  UI/l respectivement) et légèrement faibles chez les rats diabétiques (D) et les diabétiques traités (EPD1, END1) ( $61,33 \pm 20,5$  ;  $69,67 \pm 30,6$  ;  $78 \pm 8$  UI/l) respectivement comparativement aux rats témoins ( $77 \pm 3,61$  UI/l). Tandis que le taux d'ALAT (TGP) chez les rats diabétiques et tous les rats diabétiques traités est relativement élevé par rapport aux rats témoins. En effet, les rats diabétiques (D) affichent un taux élevé de TGP hautement significatif ( $p < 0,001$ ), les rats diabétiques traités par la référence (STD) un taux augmenté très significatif ( $p < 0,01$ ) et les rats diabétiques traités (EPD2, END1) significativement supérieur ( $p < 0,05$ ) à celui des rats témoins (T).

Cependant, l'évaluation des fonctions hépatiques constaté par les travaux de **Abdelaziz et al. (2015)** démontre que le diabète chez les rats induit par la STZ entraîne une insuffisance hépatique manifestée par des niveaux élevés d'AST et d'ALT par rapport aux rats témoins ( $p < 0,05$ ). Néanmoins, l'administration de l'extrait aqueux des dattes a restauré les valeurs ASAT et ALAT à la normale.

Ce qui concerne la fonction rénale, d'après les résultats obtenus nous notons une augmentation de l'urée chez tous les lots de l'expérimentation par rapport au lot témoin qui représente le taux le plus bas. Effectivement l'urémie est hautement significative ( $p < 0,001$ ) chez les rats diabétiques traités (EPD2), très significative ( $p < 0,01$ ) chez les rats diabétiques traités (STD) et

significative ( $p < 0.05$ ) chez les rats diabétique (D) et diabétiques traités (EPD1, END1, END2) comparativement aux témoins (T). Cependant le lot EPD2 représente le taux le plus bas comparativement aux rats diabétiques non traités et traités.

À propos du taux de la créatinine dans le sang, nous observons un léger abaissement de tous les lots diabétiques et diabétiques traités comparativement aux témoins. Ceci est affirmé par une diminution hautement significative ( $p < 0.001$ ) chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe à 150mg/kg par rapport aux rats témoins.

Ces observations reflètent une altération des fonctions rénales avec développement de néphropathie diabétique chez les rats diabétiques et les diabétiques traités. Seuls les rats traités avec l'extrait aqueux de pulpes de dattes à 150 mg/kg présente une éventuelle restauration de ces paramètres. Ces résultats sont partiellement conformes à ceux fournis par **Abdelaziz et al. (2015)**. Ces derniers démontrent des niveaux élevés d'urée et de créatinine chez les rats diabétiques par rapport au groupe témoin ( $p < 0.001$ ). Cependant, les extraits aqueux de *Phoenix dactylifera* L. ont considérablement amélioré les marqueurs de la fonction rénale par rapport au groupe diabétique. Ce qui suggère que la consommation des dattes peut diminuer les lésions rénales induites par le diabète (**Abdelaziz et al, 2015**).

D'autres études antérieures ont démontré également une augmentation significative de la créatinine plasmatique (**Ha et al., 1994 ; King et al., 2004**) et les taux d'urée sérique (**Dewanjee et al, 2001**) chez les rats diabétiques par rapport à la normale.

❖ Ce présent travail a été finalisé par une étude histologique du tissu pancréatique. Les résultats du profil microscopique des rats témoins (T) présentent un aspect histologique normal et des espaces inter-acini et interlobulaires normaux. De plus, les îlots de Langerhans sont de taille et de nombre physiologique ; montrant des cellules endocrines abondantes réparties uniformément dans les îlots. Contrairement aux pancréas des rats diabétiques (D) soumis à la Streptozotocine qui présentent des îlots de Langerhans d'une architecture et une structure histologique irrégulière avec un nombre réduit de cellules endocrines et une distribution désorganisée.

Des observations similaires sont rapportées par **Mehmet (2009)** et **Jamal Ali et al. (2013)**, qui propose que l'injection de la STZ provoque des changements dégénératifs et nécrotiques, avec rétrécissement des îlots de Langerhans.

Concernant l'histologie du pancréas chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1), nous remarquons un aspect presque similaire à celui décrit pour le pancréas des rats témoins avec des formes des ilots arrondies et bien délimitées ainsi que la présence accrue des cellules endocrines. Toutefois, le profil microscopique du pancréas des rats diabétiques traités avec l'extrait de pulpe à 300mg/kg (EPD2) présente des améliorations par rapport aux pancréas des rats diabétiques. Cette observation reste néanmoins restreinte comparativement à l'état physiologique.

Alors que l'histologie du tissu pancréatique chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyau à 150 mg/kg (END1) montre des ilots de forme proche de l'état physiologique (lot témoin) avec un nombre augmenté de cellules endocrines. Cette restauration reste relativement modérée chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de noyaux à 300mg/kg.

Ces résultats sont en accord avec l'étude de **Farouk et al. (2019)**, qui rapportent que l'administration de l'extrait aqueux de dattes a un effet hypoglycémique significatif et des activités antioxydantes présenter comme effets bénéfiques contre les modifications du pancréas chez le rat diabétique induit par STZ. L'étude de **Vishwakarma et al. (2018)** a également appuyé nos résultats.

**Conclusion  
&  
Perspectives**

Cette présente recherche contribue à l'évaluation de l'effet antidiabétique de pulpes et de noyaux de dattes en tant que produits naturels particulièrement riches en métabolites secondaires biologiquement actifs.

Le test de toxicité des deux extraits étudiés de dattes n'a révélé aucun signe de toxicité ou de mortalité pendant 14 jours d'observation. En effet, les animaux traités n'ont montré aucun changement ni de troubles dans leurs comportements.

Le protocole expérimental élaboré dans notre recherche afin d'évaluer l'effet antidiabétique de notre produit naturel est entamé par l'induction du diabète. Cette opération a été réalisée par injection intrapéritonéale unique de la streptozotocine (STZ) à raison de 60mg/kg chez tous les rats expérimentaux sauf les rats témoins. La durée établie dans notre expérimentation est de huit semaines au cours de laquelle des mesures de poids, de consommation d'eau et de glycémie ont été évaluées. Au dénouement de notre étude des paramètres biochimiques ont été mesurés tels que la glycémie, profil lipidique (cholestérolémie, triglycéridémie, HDL, LDL), fonction hépatique (TGO, TGP) et fonction rénale (créatininémie et urémie). Ainsi qu'une étude histologique du tissu pancréatique.

Après l'induction du STZ les résultats obtenus de l'évolution pondérale montrent une perte de poids distincte tout le long de l'expérimentation chez tous les rats diabétiques comparativement aux rats témoins (T). Cependant, cette diminution est considérée plus marquante chez les rats diabétiques (D) que les rats diabétiques traités.

Les résultats de la consommation d'eau quant à eux, affichent des valeurs inversées par rapport à l'évolution pondérale. Effectivement, ces mesures semblent considérablement croissantes chez les rats diabétiques (D) et les rats diabétiques traités comparativement aux témoins (T). Néanmoins, cette augmentation s'avère plus modérée chez les rats diabétiques traités avec les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à 150mg/kg (EPD1, EPN1).

Ces deux paramètres biologiques étudiés confirment les symptômes du diabète chez les rats ayant reçu l'injection intrapéritonéale de la streptozotocine notamment ; la perte de poids et la polydipsie.

La glycémie mesurée après 72heures de l'injection de la streptozotocine démontre une augmentation hautement significative (supérieure à 400mg/dl) chez les rats ayant reçu la STZ (rats diabétiques) comparativement aux rats qui ont reçu le tampon citrate (rats témoins). Ce

qui affirme l'effet hyperglycémiant de ce produit chimique (STZ). Cette observation est maintenue tout le long de l'expérimentation pour le lot des rats diabétiques (D).

Cependant, la période thérapeutique est marquée par un abaissement du taux de glucose dans le sang chez les rats diabétiques traités comparativement aux rats diabétiques (D). En effet, cette constatation est plus accentuée chez les rats diabétiques traités avec les extraits aqueux de pulpes à 150mg/kg (EPD1) et de noyaux à 150, 300mg/kg (END1, END2).

Le profil lipidique indique un taux de cholestérol total élevé chez les rats diabétiques (D) et les rats diabétiques traités avec les extraits aqueux de pulpe et de noyaux de dattes à 150mg/kg (EPD1, END1) comparativement aux rats témoins (T). Cette augmentation intéresse la portion LDL (mauvais cholestérol). Tandis que les rats diabétiques traités avec les extraits de pulpe et de noyaux de dattes à 300mg/kg (EPD2, END2) présentent un taux bas de cholestérol et de portion LDL par rapport aux rats diabétiques (D) et témoins (T).

Le dosage des transaminases révèle une insuffisance hépatique conséquente chez les rats diabétiques (D) et les rats diabétiques traités. Ceci se traduit par une augmentation significative de leur taux de TGP par rapport aux rats témoins (T). Néanmoins, les rats traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1) présente un taux de transaminases moins élevés que les rats diabétiques et les traités, témoignant d'une insuffisance hépatique modérée.

La fonction rénale quant à elle semble également déséquilibrée. Effectivement les résultats de l'urémie démontrent des valeurs significativement élevées chez les rats diabétiques (D) et les rats diabétiques traités en comparant avec les rats témoins (T). Ce paramètre décrit une néphropathie chronique due probablement au diabète. Par contre, les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150mg/kg (EPD1) révèlent un taux d'urée dans le sang le moins élevé comparativement aux rats diabétiques traités.

L'étude histologique réalisée dans notre étude présente un aspect microscopique du tissu pancréatique très altéré avec des îlots de Langerhans atrophiés et presque dépourvus de cellules endocrines chez les rats diabétiques (D) comparativement aux rats témoins (T).

Le profil microscopique du pancréas rencontré chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpes et de noyaux de dattes à 150mg/kg (EPD1, END1) semble le plus proche de l'état physiologique (rats témoins). Effectivement, les îlots de Langerhans présentent des formes polygonales développées et contiennent un grand nombre de cellules endocrines avec un parenchyme exocrine remarquablement circonscrit.

La contribution de notre présente étude *in vivo* nous amène à conclure que les extraits aqueux de pulpes et de noyaux de dattes possèdent un potentiel effet antidiabétique qui pourrait être considéré comme une éventuelle thérapeutique dans le traitement du diabète.

Ce travail est considéré comme une recherche préliminaire qui pourrait éventuellement être approfondie et développée dans le futur par plusieurs mesures et suggestions intéressantes, incluant par exemples :

- Des études de pharmacocinétique et pharmacodynamique des extraits de pulpe et noyaux de dattes.
- La réalisation d'une étude phytochimique quantitative et qualitative qui consiste à la détermination des teneurs et caractérisation des composés bioactifs de pulpes et noyaux de dattes.
- Prolonger la durée du traitement et élaborer d'autres voies d'administration.
- Doser d'autres paramètres biologiques et biochimiques tels que le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et établir l'histologie d'autres organes (foie, reins).
- Il serait souhaitable également de réaliser d'autres études *in vitro* pour confirmer nos résultats telles que le dosage de  $\alpha$ -amylase et  $\alpha$ -glycosidase.

# *Références bibliographiques*

(A)

- 1) **Absi R, 2013.** Analyse de la diversité variétale du Palmier Dattier (*Phoenix dactylifera* L) : Cas des Ziban (Région de Sidi Okba). Mémoire de Magister en sciences agronomiques. Université Mohamed Khider - Biskra.105p.
- 2) **Abiola T, Dibia DC, Akinwale OJ et Shomuyiwa OA. 2018.** Assessment of the Antidiabetic Potential of the Ethanolic Extract of Date Palm (*Phoenix Dactylifera*) Seed in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Journal of Diabetes and Metabolism*. .1000784. DOI : 10.4172/2155-6156.
- 3) **Abdelaziz D, Sahar A. et Mahmoud M. A. 2015.** *Phoenix dactylifera* seeds ameliorate early diabetic complications in streptozotocin-induced diabetic rats, *Pharmaceutical Biology*, 53 :6, 792-799, DOI : 10.3109/13880209.2014.942790.
- 4) **ADA (American Diabetes Association), 2014.** Diagnostic and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37 (1): S81-90.
- 5) **ADA (American Diabète Association), 1997.** Clinical Practice recommandations. *Diabetes Care*, 20 (1) : S1-70.
- 6) **Adewole S O et Caxton-Martins A E. 2006.** Morphological Changes and Hypoglycemic Effects of *Annona Muricata* Linn. (*Annonaceae*) Leaf Aqueous Extract on Pancreatic B-Cells of Streptozotocin-Treated Diabetic Rats. *African Journal of Biomedical Research*.Vol. 9. 1119 : 5096.
- 7) **Ajdi F , Khabbal Y et Amazian K. 2009.** Profils épidémiologiques des effets indésirables des antidiabétiques oraux. Elsevier Masson SAS, S7S (2009) S3-S59. Doi : 10.1016/j. respe.2009.02.021.
- 8) **Al-Qarawi A, Ali B H, Al-Mougy S A et Mousa H M. 2003.** Gastrointestinal transit in mice treated with various extracts of date (*Phoenix dactylifera* L). *Food and Chemical Toxicology*, 41(1): 37-39 p.
- 9) **AL-Orf S M, Ahmed M.H.M, AL- atawai N, AL zaidi H, Dehwah A et Dehwah S. 2012.** Nutritional Properties and Benefits of the Date Fruits (*Phoenix dactylifera* L.). *Bulletin of the National Nutrition Institute of the Arab Republic of Egypt*. June. (39): 97.
- 10) **Alejandro D. Bolzán., Martha S et Bianchi. 2002.** Genotoxicity of Streptozotocin. *Mutation Research*. Vol: 121–134.

11) **Amara N**, Benghanem F et Zoubir C. **2012**. Effet antidiabétique des plantes Médicinales. Université Abderrahmane Mira-Bejaia. Doi : 8481.

12) **Amrosi G.1975**. Le palmier dattier en Algérie. Ed Tlemcen .131p.

(B)

13) **Baily CJ. 2008**. Metformin : effect on micro and macrovascular complication in type 2 diabetes. 22 : 215-224.

14) **Ben Abbes F. 2011**. Etude de quelques propriétés chimiques et biologiques d'extraits de dattes « *Phoenix dactylifera L.* ». Mémoire de Magister Génie des procédés pharmaceutiques. Université Ferhat Abbas-Setif. 68p.

15) **Ben Ahmed Djilali A. 2012**. Analyse des aptitudes technologiques de poudres de dattes « *Phoenix dactylifera L.* » améliorées par la Spirulines : étude des propriétés rhéologiques, nutritionnelles et antibactériennes. Thèse de Doctorat en technologie alimentaire. Université M'hamed Bougara- Boumerdes. 118p.

16) **Belaid D.2015**. La culture du palmier dattier en Algérie. Ingénieur Agronome. 90p.

17) **Bouguedoura N. 1991**. Connaissance de la morphogenèse du palmier dattier. Etude in vitro du développement morphogénétique des appareils végétatifs et reproducteurs. Mémoire de doctorat. U.S.T.H.B. Alger. 201 p

18) **Bhowmik A**, Khan L.A, Akhter M, Rokeya B. **2009**. Studies on the antidiabetic effects of *Mangifera indica* stem-barks and leaves on nondiabetic, type 1 and type 2 diabetic model rats. Bangladesh J Pharmacol .4 :110-114.

19) **Belguedj M. 2001**. Caractéristiques des cultivars de dattes dans les palmerais du sud -Est Algérien. Revue Annuelle. INRAA. El-Harrach Alger, N°11.289 p.

20) **Ben Abdellah A .1990**. La phoeniciculture. Les systèmes agricoles oasiens, acte du colloque de Tozeur. Série A, séminaire méditerranéen, 11 : 105-120 p.

21) **Benchelah A C, Maka M .2008**. Les dattes intérêt et nutrition, 6 :117-121 p.

- 22) **Benchabane A. 1996.** Rapport de synthèse de l'atelier "Technologie et qualité de la datte". In Options méditerranéennes, série A, N° 28. Séminaires méditerranéens. Ed IAM, Zaragoza.
- 23) **Bouaziz D et Bordjiba I. 2015.** Contribution à l'étude des caractéristiques physico-chimiques et organoleptiques de quelques variétés des dattes algériennes. Mémoire de master. Université GUELMA. 50p.
- 24) **Boudrar C, Bouzid L et Nait larbi H .1997.** Etude des fractions minérale et glucidique de la datte Deglet-Nour au cours de la maturation. Mémoire d'Ingénieur. INA. El-Harrach Alger .60 p.
- 25) **Buchanan T A, Xiang AN H et Page K A .2012.** Gestational diabetes mellitus: risk and management during and after pregnancy. *Nat rev Endocrinol*, 8(11) :639-49. Doi : 10.1038/nrendo.2012.96.
- 26) **Bonnet F .2007.** Traitement médicamenteux du diabète de type 2 Recommandation de Bonne Pratique. *Diabetes & Metabolism*, 33 : (1-C2). 125p. Doi : DM-01-2007-32-1-C2-1262-3636-101019-200701911.
- 27) **Bouxi H .2012.** Les plantes médicinales et diabète de type 2. Thèse de doctorat en médecine. Université Sidi Mouhamed Ben Abdellah Fès. 106p.
- 28) **Bouzouita K .2016.** Phytovigilance : Enquête auprès des pharmaciens officinaux D'oudj. Université Mouhamed V Rabat. Thèse de doctorat en pharmacie. 108p.
- 29) **Boudries H, Kefalas P. et Hornero-Mendez D. 2007.** Carotenoid composition of Algerian date varieties (*Phoenix dactylifera*) at different edible maturation stages. *Food Chem.* 101(4) : 1372–1377.
- 30) **Bruneton J. 1996.** Plante toxique : Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. Tec Doc (Paris).

(C)

- 31) **Capet F, Debaille R, Tafforeau J et Van Oyen H .1999.** Diabète Etat des Connaissances en Belgique et apport d'éléments pour l'élaboration d'une politique de santé. Institut de santé Publique. Louis Pasteur, Services d'épidémiologie, EPISERIE N°19.
- 32) **Cheyrier V et Sarni-Manchado P. 2006.** Propriétés chimiques des polyphénols. Les polyphénols en agroalimentaire. Editions TEC et DOC. Lavoisier, Paris. pp 89-95.

## (D)

- 33) **Daas Amiore S. 2009.** Etude quantitatives des composés phénoliques des extraits de trois variétés de dattes (*Phoenix dactylifera* L.) et évaluation in vitro de leur activité biologique. Mémoire Magistère. Université Batna. 13p.
- 34) **Davidson MB. 1981.** Diabetes mellitus : Dignosis and Treatment. New-York : John wiley & Sons Inc.
- 35) **Daisy, P.** et Jeeva Kani, F.G. **2012.** Evaluation of antidiabetic activity of various extracts of *Cassia auriculata* Linn. Bark on streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 4, 312–318.
- 36) **Dewanjee S,** Maiti A, Sahu R, Dua TK et Mandal V. **2011.** Effective control of type 2 diabetes through antioxidant defense by edible fruits of *Diospyros peregrina*. *Evi Based Compliment Alter Med* 675397.
- 37) **Djouab A .2017.** Etude du pouvoir antioxydant de deux variétés de dattes du nord et du sud algérien : Possibilité d’incorporation dans une margarine allégée. Thèse de Doctorat en Technologie Alimentaire. Université M’hamed Bougara-Boumerdes. 20 p.
- 38) **Djerbi M .1994.** Précis de phoeniculture FAO. 192p.
- 39) **Djellouli H.2017.**étude des déterminants génétiques et environnementaux du diabète de type 2 : implications des gènes TCF7L2 et NPPB. Thèse de Doctorat en Génétique Moléculaire. Université Oran 1 Ahmed Ben Bella.193p.
- 40) **Dubois- Laforgue .2007.** Etiologie et physiopathologie du diabète de type 1. Elsevier, (10-366-C-10). Doi : 10.1016/S1155-1941(07)46585-4.

## (E)

- 41) **El Fouhil AF,** Ahmed AM, Atteya M **.2013.** Hypoglycemic effects of date seed extract. Possible mechanism of action, and potential therapeutic implications. *Saudi Med J* 34 :1125–32.
- 42) **El-Fouhil AF,** Ahmed AM, Darwish HH. **2010.** Hypoglycemic effect of an extract from date seeds on diabetic rats. *Saudi Med J* 31 :747–51.
- 43) **Estanove P .1990.** Note technique : valorisation de la datte. CIHAEM. Option médétéranniennes, série. A n°11, les systèmes Agricoles Oasiens.

- 44) **El-Mousalamy AMD**, Hussein AAM, Mahmoud SA, Abdelaziz A, Shaker G. **2016** Aqueous and Methanolic Extracts of Palm Date Seeds and Fruits (*Phoenix dactylifera*) Protects against Diabetic Nephropathy in Type II Diabetic Rats. *Biochem Physiol* 5 : 205. Doi : 10.4172/2168-9652.1000205.

(F)

- 45) **Farouk RM**, Dalia O S, Medhat M A, Farrag A H et al. **2019**. Antidiabetic And antioxydant activities of *Phoenix dactylifera* L. Seed Extract In Streptozotocin-induced diabetic rats. *Malaysian Journal of Biochemistry & Molecular Biology*. Vol 53 – 59.
- 46) **Favier J C**, Ireland R J, Laussucq C et Feinberg M .**1993**. Répertoire général des aliments. Table de composition des fruits exotiques, fruits de cueillette d’Afrique. Tome III, Ed ORSTOM, Lavoisier, INRA. 27-28 p.
- 47) **FID (Fédération International du Diabète)**. Atlas du diabète 6ème Edition .**2013**. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html> . Consulté le 02/03/2020.
- 48) **FID (Fédération International du Diabète)**. Atlas du diabète 9ème Edition.**2019**. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html> . Consulté le 20/02/2020.
- 49) **FID (Fédération International du Diabète)**. Atlas du diabète 7ème Edition.**2015**. [https://www.oedg.at/pdf/1606\\_IDF\\_Atlas\\_2015\\_UK.pdf](https://www.oedg.at/pdf/1606_IDF_Atlas_2015_UK.pdf) . Consulté le 20/02/2020.
- 50) **FID (Fédération International du Diabète)**. Atlas du diabète 8ème Edition.**2017**. [https://www.federationdesdiabetiques.org/sites/default/files/field/documents/idf\\_atlas\\_8e\\_fr.pdf](https://www.federationdesdiabetiques.org/sites/default/files/field/documents/idf_atlas_8e_fr.pdf) . Consulté le 03/03/2020.
- 51) **Fantbonne A**, Cesse E et carvalho E .**2014**. Prise en charge du diabète de type 2 par les soins primaires dans l’état de pernambouc au Brésil. Elsevier. 40(1) : A51.doi : 10.1016 /S1262-3636(14)72383-3
- 52) **Fery F**, Paquot N .**2005**. Ethiopatogénie et Physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 60 (5-6) :361- 368.
- 53) **Freidewald W**, Levy R et Fredrickson D .**1972**. Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 18:499-502.

54) **Furman, B.L. 2015.** Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 70:5.47.1-5.47.20. doi: 10.1002/0471141755.

55) **Fonteney U et Fonteney V.J. 1960.** Date growing in Australia. *J. Austr Inst Agr. Sci.*, 26: 246-257.

(G)

56) **Guettouchi A .2017.** Caractérisation Botanique et moléculaire du palmier dattier (*Phœnix dactylifera L.*) de la région de Bou-Sâada. Thèse de Doctorat en Biotechnologies végétales. Université Frères Mentouri- Constantine. 112p.

57) **Gourchala F .2015.** Caractérisation physicochimique, phytochimique et biochimique de cinq variétés de dattes d'Algérie, *Phoenix dactylifera L* (Deglet Noor, Ghars, H 'mira, Tamesrit et Tinissine), Effets de leur ingestion sur certains paramètres biologiques (Glycémie, profil lipidique, index glycémique et pression artérielle). Thèse de Doctorat en Biochimie appliquée. Université Badji Mokhtar- Annaba. 518p.

58) **Geraldine R .2015.** Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2 : Les inhibiteurs de la Dpp-4. Diplôme de doctorat en pharmacie. Université Toulouse III Paul sabatier. 191p.

59) **Girard J. 2006.** Physiopathologie du diabète de type 2-Roles respectifs de l'insulinorésistance et du deficit en insuline. *Journal Diabetologie Pratique.* Université Paris V.

60) **Gescher A .2004.** Polyphenolic phytochemicals versus non-steroidal anti-inflammatory drugs: which is better cancer chemopreventive agents. *Journal of Chemotherapy*, 16: 3-6 p

61) **Garamszegi M, Jávör T, Sütö G, Vincze A, Tóth G et Mózsik G .1989.** Effect of atropine, PGF2 alpha and cimetidine on the beta-carotene induced cytoprotection in ethanoltreated rats. *Acta Physiologica Hungarica*, 73: 221-224 p.

62) **Gargory F A .2017.** Modalité de prise en charge des enfants diabétiques au CHE de Marrakech. Thèse de Doctorat en Médecine et de Pharmacie, université Cadi Ayyad. Marrakach. 191p.

63) **Giroir M .2017.** Diabète de type II : vers une prise de charge globale pluridisciplinaire et personnalisée en ville. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Limoges. 189p.

- 64) **Grover J.K.**, Yadav S, et Vats V. **2002**. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J Ethnopharmacol*, 81 : 81-100.
- 65) **Gross J**, Haber O, et Ikan R. **1983**. The carotenoid pigments of the date. *Scientia Horticulturae*. 20(3) : 251–257.

(H)

- 66) **Harrak. H** et Boujenah M .**2012**. Valorisation technologique des dattes au Maroc. Institut National de la Recherche Agronomique. INRA : p34.
- 67) **Henk J**, Zwir E et Rik L .**2003**. Caroténoïdes et flavonoïdes contre le stress oxydatif. *Arômes Ingrédients Additifs*, 44 : 42-45.
- 68) **Ha H**, Yoon SJ, Kim KH. **1994**. High glucose can induce lipid peroxidation in the isolated rat glomeruli. *Kidney Int* 46: 1620-1626.
- 69) **Hopkins W**. **2003**. *Physiologie végétale*. 2<sup>ème</sup> édition de Boeck. Université Bruxelles. 495p.

(I)

- 70) **Iwasaki Y.**, Matsui T et Arakawa Y .**2004**. The protective and hormonal effects of proanthocyanidin against gastric mucosal injury in Wistar rats. *Journal of Gastroenterology*, 39 : 831-837 p.

(J)

- 71) **Jorite S** .**2015**. *La phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel*. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Bordeaux 2. 154p.
- 72) **Jamal Ali Hmza A.**, Omar E., Adnan A et Muhamed T. Osman. **2013**. Nigella sativa Oil Has Significant Repairing Ability of Damaged Pancreatic Tissue Occurs in Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *Global J. Pharmacol.* ; 7 (1) : 14-19.

(K)

- 73) **Kaddad A**.**2017**. *Epidémiologie du diabète dans le monde et en Algérie*. Pharmainvest. <https://pharmainvest.dz/epidemiologie-du-diabete-dans-le-monde-et-en-algerie/> . Consulté le 01/03/2020.

- 74) **Kendri S .1999.** Caractéristiques biochimiques de la biomasse "Saccharomyces cerevisiae" produite à partir des dattes "Variété Ghars". Mémoire d'Ingénierie en Département d'agronomie - Batna. 51 p.
- 75) **Khalil K E, Abd-El-Bari M S, Hafiz N, E et Ahmed E Y .2002.** Production, evaluation and utilization of date syrup Concentrate (Dibis). Egypt. J Food Sci, 30(2) : 179203.
- 76) **King GL, Loeken MR. 2004.** Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complication. Histochem Cell Biol 122 :333-338.
- 77) **Kumar Soni L, Dobhal M P, Arya D, Bhagour K, Parasher P et Gupta R S. 2018.** In vitro and in vivo antidiabetic activity of isolated fraction of *Prosopis Cineraria* against Streptozotocin- induced experimental diabetes : A mechanistic study .Biomedicine & pharmacotherapy. Elsevier Masson SAS. DOI : 10-1016. Vol 1015-1021.
- 78) **Krueger R. 1998.** Date palm germplasm : overview and utilization in USA. Proceedings, 1st international conference on Date palms. Alain, UAE.

(L)

- 79) **Lecaque J .2011.** Place de pharmacien d'officine dans les campagnes de dépistage du diabète de type 2 et dans l'éducation thérapeutique de patient diabétique. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Henri Poincaré-Nancy I.128p.

(M)

- 80) **Marghoob H et Abdelmarouf M. 2016.** In Vivo Evaluation of Anti Diabetic, Hypolipidemic, Antioxidative Activities of Saudi Date Seed Extract on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Journal of Clinical and Diagnostic Research. Vol-10(3) : FF06-FF12. DOI : 10.7860.
- 81) **Maurice N.1997.** L'herboristerie d'antan à la phytothérapie moléculaire du XXIe siècle. Ed Tec et Doc, Paris. France. Pp 12-14.
- 82) **Marck V .2010.** Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie théorie et pratique. Elsevier Masson SAS. ISBN : 978-2-294-70844-2. P 183.
- 83) **Mehmet K., Akpolat, M. & Aktas C. 2009.** Effets protecteurs de l'huile volatile des graines de *Nigella sativa* sur les dommages aux cellules  $\beta$  chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine : une étude au microscope optique et électronique. Journal of Molecular Histology 40, 379–385. Doi :10.1007.

- 84) **Munier P .1973.** Le palmier dattier. Maison neuve et larose, paris. 25-28-31-32-48-141-142-221-367p.
- 85) **Mansouri A,** Guendez E, Kokkalou E and Kefalas P. **2005.** Phenolic profile and antioxidant activity of Algerian ripe date palm (*Phoenix dactylifera*). Food Chem, 89 :411-420.
- 86) **Mota K S,** Dias G E, Pinto M E, Luiz-Ferreira A, Souza-Brito A R, Hiruma-Lima C A, Barbosa-Filho J M et Batista L M **.2009.** Flavonoids with gastroprotective activity. Molecules, 14: 979-1012 p.
- 87) **Mattalah S .1970.** Contribution à la valorisation de la datte Algérienne. Thèse d'Ingénieur. INA, El Harrach, 103p.
- 88) **Martin J .2017.** Les représentations sociales de la phytothérapie chez les patients en médecine générale. Thèse de doctorat en médecine. Université Francois-Rabelais, Tours. 75p.
- 89) **Medjdoub H .2012.** Contribution à la recherche d'éventuelles activités biologiques de *Zogyphyllum geslini* coss. Thèse de Doctorat en Biologie. Université Abou Bekr Belkaid.108p.
- 90) **Marles R J,** Farnsworth N R **.1994.** Plants as sources of antidiabetic agents. Econ Med Plant Res, 1994 (6):149-187.

(N)

- 91) **Noui Y .2007.** Caractérisation physico-chimique comparative des deux tissus constitutifs de la pulpe de datte Mech-Degla. Mémoire de Magister en génie alimentaire, Université de Boumerdès. 33p.
- 92) **Nixon R.W. 1959.** Growing dates in the United States. No. 207.U. S. Dept agric. Government Printing Office, Washington. 50 p.

(O)

- 93) **Oudjans J.H.M. 1969.** Date palm (*Phoenixdactylifera* L) in FERWERDA F.P and WIT F. Eds Outlines of perennial crop breeding in the tropics. Veenman&Zonen, Wageningen : 243-256 p.

- 94) **OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2016.** Rapport mondiale sur le Diabète. <https://www.who.int/diabetes/global-report/fr/>. Consulté le 01/03/2020.
- 95) **OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ,2018.** Rapport Mondiale sur le Diabète. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Consulté le 19/04/2020.
- 96) **OMS (Organisation Mondiale de la Santé).2002.** Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. <http://archives.who.int/tbs/trm/s2298f.pdf>. Consulté le 22/04/2020.
- 97) **Ozenda P .1991.** Flore et végétation du Sahara. Edition du CNRS, Paris. pp : 92-93.

(P)

- 98) **Puri A, Sahai R, Singh K L, Saxena R P, Tandon J S et Saxena K C. 2000.** Immunostimulant activity of dry fruits and plant materials used in Indian traditional medical system for mothers after child birth and invalids. Journal Ethnopharmacol, 71(1-2): 89-92 p.
- 99) **Peyron G. 2000.** Cultiver le palmier dattier. Ed. Gridao. Montpellier. pp: 11-67.

(R)

- 100) **Racine G .2015.** Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement diabète de type 2 : les inhibiteurs de la DPP-4. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier.206p.
- 101) **Retima L. 2015.** Caractérisation morphologique et biochimique de quelque Cultivars du palmier dattier (Phoenix dactylifera L.) dans la région de Foughala (Wilaya du Biskra). Mémoire de Magister. Université Batna. 101P
- 102) **Ribereau-Gayon P .1968.** Les composés phénoliques des végétaux. Ed Dunod Paris. 254p
- 103) **Romli H .2016.** Prise en charge et traitement de diabète type 2. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Mohammed V rabat .194p.

(S)

- 104) **Senoussi A, Babahani S et Sbihi A .2017.** Le palmier et la datte : Un arbre et un fruit à haute valeur ajoutée. Cas de la région d'Ouargla. January, V 02. P1-12.

- 105) **Siboukeur O .1997.** Qualité nutritionnelle, hygiénique et organoleptique du jus de dattes. Memoire de Magister. INA El-Harrach, Alger. 106 p.
- 106) **Szkudelski T. 2001.** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res.* 50 : 536-546.
- 107) **Sallal A K, Ashkenani A .1989.** Effect of date extract on growth and spore germination of *Bacillus subtilis*. *Microbios*, 59(240-241) : 203-210 p.
- 108) **Scheen A J, Paquot N .2012.** Le diabète de type 2 : voyage au cœur d'une maladie complexe. *Rev Med Liège*, 67(5-6) :326-331.
- 109) **Sharma P.C, Bhatia V, Bansal N, Sharma A. 2007.** A review on Bael Tree. *Natural Product Radiance* .6 : 171-178.

(T)

- 110) **Thulé P M .2012.** Mechanisms of current therapies for diabetes mellitus type 2. *Adv physiol Educ*, 36(4):275-83. Doi: 10.1152/advan.00094.2012.
- 111) **Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P et Abderrahmani A .2018.** Physiopathologie du diabète. Elsevier, 2018(502) :26-32. Doi : 10.1016/S1773-035X (18)3014X.

(V)

- 112) **Vishwakarma D Vikram S, Kesharwani R, Kumar Patel D et Kuma M. 2018.** Anti-Diabetic Effect of Aqueous and Ethanolic Extract of Dried Leaves of *Phoenix Dactylifera* in Alloxan Induced Hyperglycaemia Albino Rat. *Saudi Journal of Medical Pharmaceutical Sciences*. Vol 4. Iss-6: 674-678. DOI: 10.21276.

(X)

- 113) **Xiao M, Yang Z, You J et Xiao R .1992.** The antigestrourcerative activity of betasitosterol-beta-D-glucoside and its aglycone in rats. 23: 98-101 p.

(Y)

- 114) **Yahiaoui K .1998.** Caractérisation physico-chimique et évolution du brunissement de la datte « D-N » au cours de la maturation. Mémoire de Magister. INA El-Harrach. Alger.66p.

115) **Young D S .2001.** Effects of drugs on clinical laboratory tests. 4<sup>th</sup> edition AACCC press.

(Z)

116) **Zehdi-Azouzi, S., Cherif, E., Moussouni, S., Gros-Balthazard, M., Abbas Naqvi, S., Ludeña, B et Aberlenc-Bertossi, F. (2015).** Genetic structure of the date palm (*Phoenix dactylifera*) in the Old World reveals a strong differentiation between eastern and western populations. *Annals of Botany*, 116(1), 101–112. doi: 10.1093.

# *Annexes*

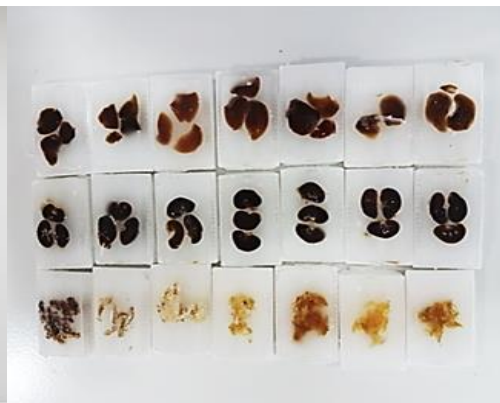
**Annexe 01 : Etapes de l'étude histologique**



**Etape 01 : Macroscopie**



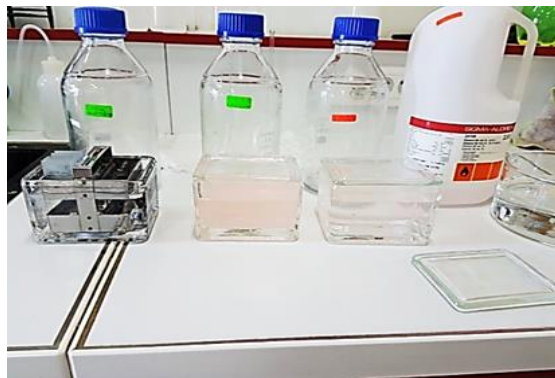
**Etape 02 : Circulation**



**Etape 03 : Inclusion**



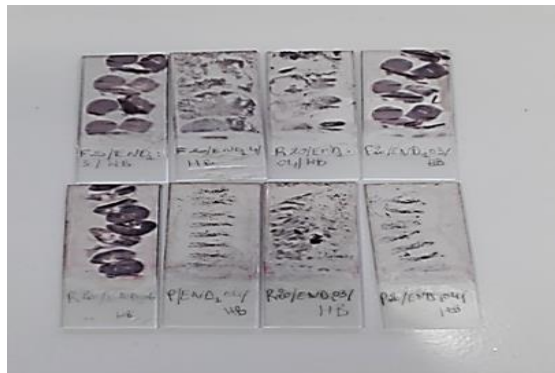
**Etape 04 : Microtomie**



**Etape 05 : Réhydratation**



**Etape 06 : Coloration**



**Etape 07 : Montage des lames**

**Annexe 02** : l'évolution pondérale chez les rats diabétiques (**D**), diabétiques traités par Glibenclamide (**STD**), l'extrait aqueux de pulpe avec les doses 150mg/kg (**EPD1**) ; 300mg/kg (**EPD2**), l'extrait aqueux de noyau avec les doses 150mg/kg (**END1**) ; 300mg/kg (**END2**) et les rats témoins (T) durant 8 semaines d'expérimentation.

	<b>T</b>	<b>D</b>	<b>STD</b>	<b>EPD1</b>	<b>EPD2</b>	<b>END1</b>	<b>END2</b>
J0	210± 9,89	263,33± 6,44	232,75± 21,36	230,67± 11,45	234,17± 11,30	231,67± 16,52	229,67± 10,97
J72 h	211,29± 11,60	236,33± 4,97	212,00± 21,21	203,5± 11,81	209,0± 12,43	202,67± 17,67	201,17± 12,92
S1	222,57± 8,06	219,17± 13,44	207,25± 26,03	186,17± 12,72	195,5± 20,8	194± 16,72	192,60± 9,63
S2	241,57± 8,96	195,83± 21,46	189,25± 35,59	174,4± 21,9	170,4± 22,88	177,40± 18,49	175,4± 13,46
S3	253± 10,06	180,6± 17,59	184,75± 31,95	159,4± 26,6	166,25± 23,99	165,0± 25,91	155,60± 15,50
S4	261,43± 11,69	177,2± 18,93	189,50± 40,12	158,8± 27,03	164,25± 23,87	165,0± 25,91	155,6± 15,50
S5	270,71± 13,23	179,6± 18,2	202,75± 48,00	160,2± 34,52	169,5± 23,19	171,0± 25,97	157,25± 24,55
S6	287,43± 15,99	179,6± 18,20	202,75± 48,0	160,2± 34,52	169,5± 23,19	171,0± 25,97	157,25± 24,55
S7	298,17± 16,70	166,0± 11,83	177,33± 31,53	168,0± 26,16	163,75± 26,16	171,0± 25,76	154,0± 27,14
S8	301,67± 15,82	174,0± 13,9	188,67± 34,31	175,25± 29,36	176,0± 27,68	179,20± 31,52	169,33± 35,23

**Annexe 03** : Analyse des variables (test de Student) de la période thérapeutique de l'annexe 02.

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD	D/EPD1	D/EPD2
P-value (bilatérale)	0,000≤ 0,0001	0,0001≤ 0,0001	0,0001≤ 0,0001	0,0001≤ 0,0001	0,013< 0,05	0,0001≤ 0,001	0,005< 0,001

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD	D/END1	D/END2
P-value (bilatérale)	0,0001<	0,0001<	0,0001<	0,0001<	0,013<	0,008<	0,0001<
	0,001	0,001	0,001	0,001	0,05	0,05	0,001

**Annexe 04** : analyse des variables (test de Student) de la période prés thérapeutique de l'annexe 02.

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD	D/EPD1	D/EPD2
P-value (bilatérale)	0,16>	0,000<	0,0001<	0,0001<	0,029<	0,0001<	0,001≤
	0,05	0,001	0,001	0,001	0,05	0,001	0,001

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD	D/END1	D/END2
P-value (bilatérale)	0,16>	0,0001	0,0001<	0,0001<	0,029<	0,0001<	0,0001<
	0,05	<0,001	0,001	0,001	0,05	0,001	0,001

**Annexe 05** : analyse des variables (test de Student) de la période poste thérapeutique de l'annexe 02.

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD	D/EPD1	D/EPD2
P-value (bilateral)	0,0001<	0,0001<	0,0001<	0,0001<	0,027<	0,787>	0,117>
	0,001	0,001	0,001	0,001	0,05	0,05	0,05

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD	D/END1	D/END2
P-value (bilatéral e)	0,0001<	0,0001<	0,0001<	0,0001<	0,027<	0,447>	0,117>
	0,001	0,001	0,001	0,001	0,05	0,05	0,05

**Annexe 06** : La solution consommée chez les rats diabétiques (**D**), diabétiques traités par Glibenclamide (**STD**), l'extrait aqueux de pulpe avec les doses 150mg/kg (**EPD1**) ; 300mg/kg (**EPD2**), l'extrait aqueux de noyau avec les doses 150mg/kg (**END1**) ; 300mg/kg (**END2**) et les rats témoins (**T**) durant la 8ème semaine d'expérimentation.

	<b>T</b>	<b>D</b>	<b>STD</b>	<b>EPD1</b>	<b>EPD2</b>	<b>END1</b>	<b>END2</b>
S1	183,75± 12,07	638,25± 57,83	662± 161,93	605,75± 68,2	635,75± 37,53	711± 177,09	639± 87,51
S2	181,14± 33,28	674,57± 62,58	720,14± 65,42	605,75± 110,07	724,86± 43,92	725,29± 42,84	712,7± 58,81
S3	156,57± 21,73	725,14± 38,52	775,29± 96,68	647,86± 77,34	709,14± 60,6	758,7± 30,61	764,7± 70,15
S4	160,43± 22,49	743,4± 46,94	762,57± 59,97	708,14± 14,17	809,86± 37,59	760,43± 25,83	733,57± 49,65
S5	185± 32,7	714,14± 30,50	694,29± 76,57	672,71± 31,1	779,5± 46,7	716± 51,72	738,71± 103,72
S6	183,8± 21,19	792,8± 30,5	697,29± 76,57	741,14± 37	798,4± 84,54	733± 49,9	765,71± 72,99
S7	221,4± 13,75	880,7± 117,31	780± 123,37	854,4± 81,74	866,14± 31,42	844,57± 20,45	817,86± 95,3
S8	206,43± 14,52	870,1± 54,1	775,57± 37,7	821,5± 145,55	826,5± 99,9	788,8± 44,9	799± 68,55

**Annexe 07** : analyse des variables (test de Student) de la période thérapeutique de l'annexe 06.

	<b>T/D</b>	<b>T/STD</b>	<b>T/EPD1</b>	<b>T/EPD2</b>	<b>D/STD</b>	<b>D/EPD1</b>	<b>D/EPD2</b>
P-value (bilatérale)	0,0001 <0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,515> 0,05	0,0001< 0,001	0,059> 0,05

	<b>T/D</b>	<b>T/STD</b>	<b>T/END1</b>	<b>T/END2</b>	<b>D/STD</b>	<b>D/END1</b>	<b>D/END2</b>
P-value (bilatérale)	0,0001< 0,001	0,0001 <0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,515> 0,05	0,877> 0,05	0,682>0, 05

**Annexe 08** : analyse des variables (test de Student) de la période prés thérapeutique de l'annexe 06.

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD	D/EPD1	D/EPD2
P-value (bilaterale)	0,0001< 0,001	0,0001 <0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,322> 0,05	0,066> 0,05	0,241> 0,05

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD	D/END1	D/END2
P-value (bilaterale)	0,0001 <0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,512>0 ,05	0,118> 0,05	0,412> 0,05

**Annexe 09** : analyse des variables (test de Student) de la période poste thérapeutique de l'annexe 06.

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD	D/EPD1	D/EPD2
P-value (bilaterale)	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,007< 0,01	0,317> 0,05	0,353> 0,05

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD	D/END1	D/END2
P-value (bilaterale)	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,007< 0,01	0,034< 0,05	0,045< 0,05

**Annexe 10** : Le taux de glucose chez les rats diabétiques (**D**), diabétiques traités par Glibenclamide (**STD**), l'extrait aqueux de pulpe avec les doses 150mg/kg (**EPD1**) ; 300mg/kg (**EPD2**), l'extrait aqueux de noyau avec les doses 150mg/kg (**END1**) ; 300mg/kg (**END2**) et les rats témoins (**T**) durant 8 semaines d'expérimentation.

	<b>T</b>	<b>D</b>	<b>STD</b>	<b>EPD1</b>	<b>EPD2</b>	<b>END1</b>	<b>END2</b>
J0	127,8± 8,4	125,17± 7,25	120,75± 10,37	118,83± 12,07	115,67± 9,44	115,67± 13,36	114,5± 6,89
J72 h	127± 11,33	546,17± 63,55	461,75± 175,22	529,33± 90,07	515,67± 140,8	561,17± 63,37	436,8± 91,73
S1	125,86± 9,19	476± 90,14	313,25± 164,41	381,67± 86,06	419,5± 46,22	360,4± 162,34	376,4± 37,7
S2	125,43± 10,98	212,5± 57,84	371,25± 138,8	194,6± 19,6	215,8± 58,28	265,6± 57,46	300,6± 127,73
S3	131,71± 5,94	342,8± 162,34	280± 60,79	201,6± 113,6	332± 125,12	285,2± 159,87	232± 231,4
S4	130,4± 15,09	342,8± 162,34	280± 60,79	201,6± 113,6	332± 125,12	285,2± 159,87	232± 231,4
S5	128± 8,5	409,2± 110,43	345± 137,3	284,4± 160	281,25± 51,58	235± 90,85	298± 121,06
S6	129,4± 11,4	480,6± 108,05	488± 146,74	372,8± 59,02	497,5± 114,16	401,4± 156,5	406± 243,13
S7	132,5± 8,12	347,75± 99,66	346,6± 43,88	251± 146,02	310,7± 149,16	255± 88,4	401,25± 193,1
S8	134,8± 6,31	504,5± 138,19	567,3± 28,29	439± 232,94	458,5± 92,16	532,6± 91,89	430,6± 280,31

**Annexe 11** : analyse des variables (test de Student) de la période thérapeutique de l'annexe 10.

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD	D/EPD1	D/EPD2
P-value (bilaterale)	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,042< 0,05	0,0001< 0,001	0,231> 0,05

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD	D/END1	D/END2
P-value (bilaterale)	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,042< 0,05	0,001≤ 0,001	0,01≤ 0,01

**Annexe 12** : analyse des variables (test de Student) de la période prés thérapeutique de l'annexe 10.

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD	D/EPD1	D/EPD2
P-value (bilatérale)	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,482> 0,05	0,466>0 ,05	0,686> 0,05

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD	D/END1	D/END2
P-value (bilatérale)	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,482> 0,05	0,932> 0,05	0,322> 0,05

**Annexe 13** : analyse des variables (test de Student) de la période poste thérapeutique de l'annexe 10.

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD	D/EPD1	D/EPD2
P-value (bilatérale)	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,377> 0,05	0,119> 0,05	0,293> 0,05

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD	D/END1	D/END2
P-value (bilatérale)	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,0001< 0,001	0,337> 0,05	0,493> 0,05	0,797> 0,05

**Annexe 14** : Taux de glucose dans le sang après sacrifice chez rats diabétiques (**D**), rats diabétiques traités par glibenclamide (**STD**), extrait de pulpe (**EP**) à 150, 300mg/kg, extrait de noyau (**EN**) à 150, 300mg/kg et rats témoins (**T**).

	(T)	(D)	(STD)	(EPD1)	(EPD2)	(END1)	(END2)
Glycémie (mg/dl)	256,3± 46,576	556,000± 73,512	583,000± 55,973	432,667± 100,062	418,000± 103,407	379,667± 249,023	492,000± 336,042

**Annexe 15** : Analyses des variables (test de student) de l'Annexe 14

	T / D	T/ STD	T/ EPD1	T /EPD2	T/END1	T/END2
P-value (bilatérale)	0,004< 0,001	0,001≤ 0,001	0,05≤ 0,05	0,069> 0,05	0,447> 0,05	0,295 > 0,05
	D/STD	D/EPD1	D/EPD2	D/END1	D/END2	
P-value (bilatérale)	0,639> 0,05	0,160> 0,05	0,133> 0,05	0,305> 0,05	0,763> 0,05	

**Annexe 16** : Profil lipidique ; Taux de cholestérol total (TC), triglycérides (TG), HDL et LDL. Rat témoins (**T**), rats diabétiques (**D**), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (**EPD1**) et 300mg/kg (**EPD2**), traités avec le Glibenclamide (**STD**).

Lots	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
T	51,33±3,30	45,33±9,53	19,67±0,47	23,00±1,41
D	65,67±10,34	38,00±15,56	27,00±4,24	32,00±4,55
EPD1	68,00±26,42	54,33±18,37	23,67±2,62	33,00±21,23
EPD2	47,67±14,52	43,00±22,86	22,33±6,60	17,00±6,38
STD	60,00±4,55	52,00±7,79	25,67±1,70**	23,67±4,19

**Annexe 17** : Analyses des variables (test de student) du TC de l'Annexe 16

	T /D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD
P-value (bilatérale)	0.135>0.05	0.095>0.05	0.426>0.05	0.745>0.05	0.517>0.05
	D/EPD1	D/EPD2			
P-value (bilatérale)	0.913>0.05	0.226>0.05			

**Annexe 18** : Analyses des variables (test de student) du TG de l'Annexe 16

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,473> 0,05	0,879> 0,05	0,842> 0,05	0,751> 0,05	0,319> 0,05
	D/EPD1	D/EPD2			
P-value (bilatérale)	0,392> 0,05	0,811> 0,05			

**Annexe 19** : Analyses des variables (test de student) du HDL de l'Annexe 16

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,072> 0,05	0,009< 0,01	0,101> 0,05	0,599> 0,05	0,701> 0,05
	D/EPD1	D/EPD2			
P-value (bilatérale)	0,398> 0,05	0,448> 0,05			

**Annexe 20** : Analyses des variables (test de student) du LDL de l'Annexe 16

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,056> 0,05	0,842> 0,05	0,543> 0,05	0,264> 0,05	0,129> 0,05
	D/EPD1	D/EPD2			
P-value (bilatérale)	0,951> 0,05	0,054> 0,05			

**Annexe 21** : Profil lipidique ; Taux de cholestérol total (TC), triglycérides (TG), HDL et LDL. Rat témoins (T), rats diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (END1) et 300mg/kg (END2), traités avec le Glibenclamide (STD).

Lots	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
T	51,33±3,30	45,33±9,53	19,67±0,47	23,00±1,41
D	65,67±10,34	38,00±15,56	27,00±4,24	32,00±4,55
END1	59,67±12,50	45,67±1,89	20,67±7,36	29,33±7,76
END2	50,00±16,31	54,00±36,04	22,00±9,90	17,67±0,47**#
STD	60,00±4,55	52,00±7,79	25,67±1,70	23,67±4,19

**Annexe 22** : Analyses des variables (test de student) du TC de l'Annexe 21

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,135> 0,05	0,095> 0,05	0,414> 0,05	0,915> 0,05	0,517> 0,05
	D/END1	D/END2			
P-value (bilatérale)	0,629> 0,05	0,315> 0,05			

**Annexe 23** : Analyses des variables (test de student) du TG de l'Annexe 21

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,473> 0,05	0,879> 0,05	0,469> 0,05	0,923> 0,05	0,319> 0,05
	D/END1	D/END2			
P-value (bilatérale)	0,527> 0,05	0,595> 0,05			

**Annexe 24** : Analyses des variables (test de student) du HDL de l'Annexe 21

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,072>0,05	0,009<0,05	0,857>0,05	0,756>0,05	0,701>0,05
	D/END1	D/END2			
P-value (bilatérale)	0,351>0,05	0,547>0,05			

**Annexe 25** : Analyses des variables (test de student) du LDL de l'Annexe 21

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,056>0,05	0,842>0,05	0,320>0,05	0,007>0,001	0,129>0,05
	D/END1	D/END2			
P-value (bilatérale)	0,697>0,05	0,011>0,01			

**Annexe 26** : Fonction hépatique (TGO, TGP). Rat témoins (**T**), rats diabétiques (**D**), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (**EPD1**) et 300mg/kg (**EPD2**), traités avec le Glibenclamide (**STD**).

Lots	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)
T	77,00±3,61	40,00±7,00
D	61,33±24,27	88,00±7,81
EPD1	69,67±30,60	54,00±22,61
EPD2	109,33±26,69	70,67±17,21
STD	94,00±36,04	67,00±7,00

**Annexe 27** : Analyses des variables (test de student) du TGO de l'Annexe 26

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,262> 0,05	0,462> 0,05	0,701> 0,05	0,106> 0,05	0,244> 0,05
	D/EPD1	D/EPD2			
P-value (bilatérale)	0,715> 0,05	0,069> 0,05			

**Annexe 28** : Analyses des variables (test de student) du TGP de l'Annexe 26

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,001<0,01	0,009<0,01	0,363>0,05	0,046<0,05	0,026<0,05
	D/EPD1	D/EPD2			
P-value (bilatérale)	0,070>0,05	0,187>0,05			

**Annexe 29** : Fonction hépatique (TGO, TGP). Rat témoins (**T**), rats diabétiques (**D**), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 50 mg/kg (**END1**) et 300mg/kg (**END2**), traités avec le Glibenclamide (**STD**).

Lots	TGO (UI/L)	TGP (UI/L)
T	77,00±3,61	40,00±7,00
D	61,33±24,27	88,00±7,81
STD	78,00±8,00	77,00±19,70
END1	121,17±28,87	75,50±30,50
END2	94,00±36,04	67,00±7,00

**Annexe 30**: Analyses des variables (test de student) du TGO de l'Annexe 29

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,262>0,05	0,462>0,05	0,853>0,05	0,058>0,05	0,244>0,05
	D/END1	D/END2			
P-value (bilatérale)	0,260>0,05	0,043<0,05			

**Annexe 31** : Analyses des variables (test de student) du TGP de l'Annexe 29

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2	D/STD
P-value (bilatérale)	0,001≤0,001	0,009<0,05	0,037<0,05	0,121>0,05	0,026<0,05
	D/END1	D/END2			
P-value (bilatérale)	0,419>0,05	0,529>0,05			

**Annexe 32 :** Fonction rénale (urée, créatinine). Rat témoins (**T**), rats diabétiques (**D**), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de pulpe de dattes à 150 mg/kg (**EPD1**) et 300mg/kg (**EPD2**), traités avec le Glibenclamide (**STD**).

Lots	Urée (mg/dl)	Créatinine (mg/l)
T	29,33±4,51	6,47±0,09
D	71,00±17,52	5,84±0,14
EPD1	43,33±5,03	4,99±0,09
EPD2	71,33±8,02	5,80±0,38
STD	61,33±9,87	6,16±0,57

**Annexe 33 :** Analyses des variables (test de student) du l'urée de l'Annexe 32

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2
P-value (bilatérale)	0,016>0,05	0,007<0,01	0,023<0,05	0,001≤0,001
	D/STD	D/EPD1	D/EPD2	
P-value (bilatérale)	0,452>0,05	0,058>0,05	0,978>0,05	

**Annexe 34 :** Analyses des variables (test de student) de la créatinine de l'Annexe 32

	T/D	T/STD	T/EPD1	T/EPD2
P-value (bilatérale)	0,003<0,01	0,406>0,05	0,0001<0,001	0,042<0,05
	D/STD	D/EPD1	D/EPD2	
P-value (bilatérale)	0,400>0,05	0,001≤0,001	0,873>0,05	

**Annexe 35 :** Fonction rénale (urée, créatinine). Rat témoins (**T**), rats diabétiques (**D**), diabétiques traités avec l'extrait aqueux de noyaux de dattes à 150 mg/kg (**END1**) et 300mg/kg (**END2**), traités avec le Glibenclamide (**STD**).

Lots	Urée (mg/dl)	Créatinine (mg/l)
T	29,33±4,51	6,47±0,09
D	71,00±17,52	5,84±0,14
END1	87,00 ±23,52	5,88±0,97
END2	94,33 ±26,65	5,86±2,19
STD	61,33±9,87	6,16±0,57

**Annexe 36 :** Analyses des variables (test de student) du l'urée de l'Annexe 35

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2
P-value (bilatérale)	0,016<0,05	0,007<0,01	0,014<0,05	0,014<0,05
	D/STD	D/END1	D/END2	
P-value (bilatérale)	0,452>0,05	0,398>0,05	0,274 >0,05	

**Annexe 37:** Analyses des variables (test de student) de la créatinine de l'Annexe 35

	T/D	T/STD	T/END1	T/END2
P-value (bilatérale)	0,003<0,01	0,406>0,05	0,351>0,05	0,655<0,05
	D/STD	D/END1	D/END2	
P-value (bilatérale)	0,400>0,05	0,951>0,05	0,988>0,05	