



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N° ...../SNV/2020

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**Kharroubi Yasmina**

**Ougab Assia**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : PHARMACO-TOXICOLOGIE**

THÈME

Effet Antidiabétique et cicatrisant  
du miel de la région de Djelfa  
« Étude *in vivo* »

Soutenue publiquement le ...../...../2020

DEVANT LE JURY

Président(e) : Mme. Missoun Fatiha

M-C-A U.Mostaganem

Encadreur : Mr. Djebli Noureddine

Professeur U.Mostaganem

Examinatrice : Mme. Amari Nesrine

M-C-B U.Mostaganem

*Thème réalisé au Laboratoire de Pharmacognosie et Api Phytothérapie  
2019-2020*

## *Remerciements*

*Avant tout, on remercie Allah de nous avoir donné la volonté afin d'arriver à la finalité.*

*Recevez, Monsieur Djebli Professeur au département de biologie, de l'Université de Mostaganem, nos plus sincères remerciements d'avoir accepté de nous encadrer ainsi qu'accueillies dans votre laboratoire sans vous ce travail n'aurait pas abouti. Nous tenons également à vous exprimer toute notre reconnaissance pour ces années que nous avons passées avec vous. Au cours de ces années, votre disponibilité, votre rigueur scientifique, votre enthousiasme et vos précieux conseils nous ont permis de travailler dans les meilleures conditions. La confiance que vous nous avez accordée ainsi que nos nombreuses discussions nous ont permis de progresser et de mieux appréhender les différentes facettes. Soyez assuré, Monsieur, de toutes nos estime et de notre profond respect.*

*Un grand remerciement à la Doctorante Mlle. Rabia Eladaouia Taleb, qui nous a assisté tout au long de notre expérimentation, d'avoir consacré autant d'heures à nous guidé avec patience, encouragé, conseillé et suivi tout au long de notre travail; nous ne pouvons, Madame, que sincèrement vous exprimer notre respect et notre gratitude.*

*Nous remercions également la Doctorante Mme. Chenini Hadjer, pour nous avoir aidés et conseiller tout au long de notre pratique au niveau du laboratoire.*

*À notre jury de soutenance pour avoir accepté d'apprécier et de juger ce travail :*

*Mme. Missoun Fatiha Maître de Conférences, au département de Biologie, de l'Université de Mostaganem qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury.*

*Mme. Amari Nesrine Maître de Conférences, au département de Biologie, de l'Université de Mostaganem d'avoir acceptée avec grande gentillesse d'examiner ce mémoire.*

*Un remerciement au Docteur Bensmaine Mohamed qui nous a ouvert les portes de son laboratoire d'analyse médicale et permit d'y établir nos analyses biochimiques, pour son aide, accueillie, gentillesse et disponibilité.*

*Nos sincères remerciements et gratitude s'adressent à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation de licence et de master au sein de notre faculté.*

## الملخص

الداء السكري هو اضطراب استقلابي يتميز بوجود ارتفاع نسبة السكر في الدم بسبب انخفاض إفراز الأنسولين أو ضعف عمل الأنسولين أو كليهما .

تم استخدام العسل في الطب التقليدي لفترة طويلة ، ولكن تم شرح الفوائد الصحية في العقود الأخيرة عندما أصبح العالم العلمي مهتمًا باختبار العسل وبالتالي شرح فوائد العسل .تظهر دراسات مختلفة دورها في مرضى السكر .

يعتمد عملنا على تقييم تأثير عسل السدر - منطقة الجلفة - على الداء السكري وإلتنام الجروح حيث تمت الدراسة التجريبية على فيران خضعت للحقن بمادة سترابتوزوسين بجرعة واحدة 65ملغ/كغ للنشاط المضاد لمرض السكري و60 ملغم /كغم من أجل نشاط إلتنام الجروح عبر الطريق اللفافي و هذا من أجل جعلها مصابة بالداء السكري

خلال 28 يومًا من العلاج بعسل السدر بجرعات مختلفة (5% ، 10% و 20%) لاختبار النشاط المضاد لمرض السكر على الفئران المصابة بداء السكري ولمدة 13 يومًا من العلاج بعسل السدر لنشاط إلتنام الجروح على الفئران المصابة بداء السكري والفئران الغير المصابة بالسكري .

قبل تحريض الداء السكري ، لوحظ استقرار السكر في الدم لدى جميع الفئران ، وبعد تحريض الداء السكري ، تم الكشف عن ارتفاع جد محسوس في نسبة السكر في الدم لدى الجرذان المصابة بداء السكري (48 ساعة بعد حقن مادة سترابتوزوسين) ، وارتفاع في استهلاك الماء وانخفاض وزن الجسم مقارنة بالفئران غير المصابة بالسكري .

فيما يتعلق بالنشاط المضاد للداء السكري ، فإن النتائج التي تم الحصول عليها تظهر تأثيرًا أكثر فعالية للعسل وتقدم علاجًا طبيعيًا يحتوي على خصائص نقص السكر في الدم ونقص الكوليسترول في الدم وكذلك تحسين النشاط الإنزيمي أي الإنزيمات الناقلة للأمين التي لديها إمكانية علاج مرض السكري ومضاعفاته ، من ناحية أخرى ، أظهر العلاج بدواء الميتفورمين تأثيرات ضارة على الكبد مما يؤدي إلى زيادة في الإنزيمات الناقلة للأمين (TGO و TGP) .

فيما يتعلق بنشاط إلتنام الجروح نرى تحسناً في استخدام العسل كعامل شفاء للجروح لدى مرضى السكري .تشبه هذه النتائج بشدة تلك النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام دواء الماديكاسول .

**الكلمات المفتاحية:** عسل سدر ، ميتفورمين ، نشاط مضاد لمرض السكري ، نشاط إلتنام الجروح ، في الجسم الحي .

## Résumé

Le diabète est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à une réduction de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline, ou les deux.

Le miel a été utilisé en médecine traditionnelle depuis longtemps, mais les avantages pour la santé ont été expliqués au cours des dernières décennies, lorsque le monde scientifique était préoccupé par les tests et expliquait ainsi les avantages du miel. Différentes études démontrent son rôle chez les patients diabétique.

Notre travail est basé sur l'évaluation de l'effet anti-diabétiques et effet cicatrisant du miel du Sidir de la région de Djelfa « étude *in vivo* » chez des rats rendus diabétiques par la Streptozotocine (STZ), 60mg/kg pour l'activité cicatrisante et 65 mg/kg pour l'activité antidiabétique par voie intrapéritonéale (IP) à une seule dose.

Trois différentes doses (5, 10, 20%) à base de miel ont été choisis comme traitement pendant 28 jours chez des rats diabétiques. La durée de l'effet cicatrisant du miel (Sidir) sur des rats diabétiques et non diabétiques était 13 jours.

Après l'induction du diabète on a révélé une augmentation significative de la glycémie chez les rats diabétiques (48h après de l'injection de STZ), une augmentation de la consommation d'eau et une diminution de poids corporel, en comparaison avec les rats témoins non diabétique.

Les résultats obtenus durant l'activité antidiabétique montrent un effet plus efficace du miel et présente un traitement naturel possédant des propriétés hypoglycémiantes et hypocholestérolémie ainsi que l'amélioration de l'activité enzymatique à savoir les transaminases qui ont la possibilité de traiter le diabète et ses complications, par contre le traitement par la Metformine® a montré des effets indésirables sur le foie qui se traduit par l'augmentation des transaminases (TGO et TGP).

Les résultats de l'activité cicatrisante montre une amélioration d'utilisation du miel comme cicatrisant chez les diabétiques. Ces résultats ressemblent fortement à celle des résultats obtenus par le Madécassol®.

**Mots clés :** Miel du Sidir, Metformine, Activité Antidiabétique, Activité Cicatrisante, *In Vivo*.

## Abstract

Diabetes is a metabolic disorder characterized by the presence of hyperglycemia due to reduction in insulin secretion or insulin action, or both.

Honey has been used in traditional medicine for a long time, but the health benefits have been explained in recent decades, when the scientific world was concerned with testing and thus explained the benefits of honey. Different studies prove its role in diabetic patients.

Our work is based on the evaluation of the anti-diabetic effect and wound healing activity of Sidir honey from the Djelfa region "*in vivo* study" in rats made diabetic by Streptozotocin (STZ), 60 mg / kg for the wound healing activity and 65 mg / kg for antidiabetic activity by a single dose intraperitoneal (IP) route.

During 28 days of the honey-based treatment at different doses (5, 10 and 20%) for the test of the antidiabetic activity on diabetic rats and for 13 days for the wound healing effect of honey (Sidir) on diabetic and non-diabetic rats.

Before diabetes induction, there was a stable blood sugar level in all rats. After the induction of diabetes there was a significant increase in blood glucose in diabetic rats (48h after injection of STZ), and a decrease in body weight, in comparison with non-diabetic control rats.

Concerning the antidiabetic activity, the results obtained show a more effective effect of honey and presents a natural treatment with hypoglycemic and hypocholesterolemia properties as well as the improvement of the enzymatic activity, namely the transaminases, having the possibility of treating diabetes and its complications, on the other hand treatment with Metformin® has shown undesirable effects on the liver which results in increased transaminase (TGO and TGP).

Regarding the wound healing effect of honey we see an improvement in the use of honey as a wound healing agent in diabetics. These results strongly resemble that of the results obtained with Madécassol®.

**Keywords:** Sidir honey, Metformin®, Antidiabetic activity, wound healing effect, *In Vivo*.

# SOMMAIRE

- Liste des figures
- Liste des tableaux
- Liste des abréviations
- **Introduction générale**

## Première partie : Revue bibliographique

### Chapitre I : Diabète et traitement

1. Introduction.....	1
2. Epidémiologie.....	1
3. Classification.....	2
3.1. Diabète bronzé.....	2
3.2. Diabète insipide.....	3
3.3. Diabète rénal.....	4
3.5. Diabète gestationnel.....	4
3.4. Diabète sucré. ....	4
3.4.1. Diabète de type 1.....	4
3.4.1. Diabète de type 2.....	5
4. Altération de la tolérance au glucose et de la glycémie à jeun.....	5
5. Sécrétion et mécanisme d'action de l'insuline.....	6
6. Physiopathologie.....	7
7. Complications du diabète.....	9
7.1. Macroangiopathie.....	10
7.2. Susceptibilité aux infections.....	10
7.3. Microangiopathie.....	10
7.3.1. Rétinopathies diabétique.....	10
7.3.2. Néphropathies diabétiques.....	10
7.3.3. Neuropathies diabétiques.....	10
8. Traitements du diabète.....	11
8.1. Traitements pharmaceutiques.....	11
8.2. Traitements médicamenteux.....	12
8.3. Traitements naturels.....	12

## **Chapitre II : Cicatrisation**

1. Peau.....	15
2. Structure de la peau.....	15
2.1. Épiderme.....	16
2.2. Derme.....	16
2.3. Hypodermes.....	17
3. Fonction de la peau.....	17
4. Plaies.....	17
5. Cicatrisation.....	18
5.1. Phase inflammatoire.....	18
5.2. Phase de prolifération.....	19
5.3. Phase de remodelage.....	19
6. Mode de cicatrisation.....	19
6.1. Cicatrisation normale de première intention.....	19
6.2. Cicatrisation normale de deuxième intention.....	20
7. Altérations pathologiques du phénomène de cicatrisation.....	20
7.1. Cicatrisation excessive.....	20
7.2. Cicatrice rétractile.....	20
7.3. Retard de cicatrisation.....	20
8. Physiopathologie de la cicatrisation chez le patient diabétique.....	21
9. Traitement des plaies.....	21

## **Chapitre III : Miel**

1. Miel.....	23
2. L'utilisation du miel au fil des siècles.....	23
2.1. Miel dans le système indien d'un L'ayurvéda.....	24
2.2. Miel dans l'Égypte ancienne.....	24
2.3. Miel dans la Grèce antique.....	24
2.4. Miel dans la médecine prophétique.....	24
3. De la fleur à la ruche, l'élaboration du miel.....	25
3.1. A partir du nectar.....	25
3.2. A partir du miellat.....	26
4. Variétés de miels.....	27

4.1. Miels monofloraux.....	27
4.2. Miels polyfloraux.....	27
5. Composition et caractéristiques physico-chimiques du Miel.....	27
5.1. Composition chimique du miel.....	27
5.1.1. Eau.....	28
5.1.2. Sucre.....	28
5.1.3. Vitamines.....	29
5.1.4. Oligo-éléments.....	29
5.1.5. Autres.....	29
5.2. Caractères physico-chimiques du miel.....	30
5.2.1. Viscosité.....	30
5.2.2. Coloration.....	30
5.2.3. Saveur.....	30
5.2.4. Conductibilité thermique.....	30
5.2.5. Conductibilité électrique.....	30
5.2.6. Degré d'hygroscopie.....	31
5.2.7. Le Ph.....	31
6. Propriétés thérapeutiques de Miel.....	31
6.1. Activité antioxydante.....	31
6.2. Action antibactérienne.....	31
6.3. Activité anti-inflammatoire.....	32
6.4. Action énergétique.....	32
6.5. Action antiparasitaire.....	32
6.6. Action cicatrisante.....	32
6.7. Effet antidiabétique.....	33
7. Utilisation thérapeutique de miel.....	33
7.1. Usages externes.....	33
7.2. Usages internes.....	33
7.3. Usages vétérinaires.....	34

## **Deuxième partie : Partie expérimentale**

### **Matériels et méthodes**

1. Matériel biologique.....	36
-----------------------------	----

2. Répartition des rats.....	36
3. Test de toxicité.....	37
4. Test de l'activité antidiabétique.....	37
4.1 Induction du diabète.....	37
4.2. Paramètres biochimiques étudiés.....	38
4.3. Etude histologique.....	39
5. Test du pouvoir cicatrisant.....	40
5.1. Induction du diabète.....	40
5.2. Provocation des plaies.....	41
5.3. Calcule de pourcentage de contraction des plaies.....	42
6. Analyse statistique.....	43

## **Résultats et discussion**


1. Test de toxicité.....	44
2. Activités antidiabétiques.....	44
2.1. Evolution pondérale.....	44
2.2. Consommation d'eau.....	50
2.3. Taux de glycémie durant l'expérimentation.....	52
2.4. Paramètres biochimiques étudiés après le sacrifice.....	60
2.4.1. Bilan lipidique.....	60
2.4.2. Bilan rénale.....	60
2.4.3. Bilan hépatique.....	62
2.5. Etude Histopathologie.....	63
2.5.1. Aspect microscopique du pancréas chez les rats témoins (T) et diabétiques (D).....	63
2.5.2. Aspect microscopique du pancréas chez les rats traités par le miel a des doses (5,10 et 20 %).....	64
2.5.3. Aspect microscopique du pancréas chez les rats témoins (T), diabétiques (D) et les rats diabétiques traités avec la metformine.....	65
3. Résultats de l'activité cicatrisante.....	66
3.1. Poids corporel.....	66
3.2. Volume d'eau consommée.....	66

3.3. Mesures de la Glycémie.....	67
3.4. Mesure de la surface des plaies.....	69
Discussion générale.....	74
<b>- Conclusion générale</b>	<b>79</b>
- Références bibliographiques	
- Annexes	

## Liste des figures

- ✚ **Figure 01** : Prévalence du diabète. Données 2019 répartition par continent (Fédération International du Diabète, 2019)
- ✚ **Figure 02** : Peau plus foncé des deux côtés du cou (Trends Catchers, 2019)
- ✚ **Figure 03** : Hypophyse et glandes pinéales (Wikipédia, 2020)
- ✚ **Figure 04** : Hypophyse antérieur et postérieur (Wikipédia, 2020)
- ✚ **Figure 05** : stimulation de la libération de l'insuline par le glucose (Dolz.,2008)
- ✚ **Figure 06** : physiopathologie du diabète de type 1 (memobio 2012)
- ✚ **Figure 07** : physiopathologie du diabète de type 2 (memobio, 2012)
- ✚ **Figure 08** : Représentation schématique de la structure de la peau (d'après ERPI, 2013)
- ✚ **Figure 09** : Phase inflammatoire du processus de cicatrisation d'après Singer et Clark (1999)
- ✚ **Figure 10** : Phase proliférative (Singer et Clark, 1999)
- ✚ **Figure 11** : Pots de miel de différentes couleurs
- ✚ **Figure 12** : miel du Sidir
- ✚ **Figure 13** : Wilaya de Djelfa sur la carte d'Algérie
- ✚ **Figure 14** : administration du STZ par voie intrapéritonéale aux lots diabétiques
- ✚ **Figure 15** : gavage par sonde
- ✚ **Figure 16** : Les échantillons du sang prélevés
- ✚ **Figure 17** : Automate d'analyse biochimique Biosystems
- ✚ **Figure 18** : Ionogramme Human (Humalyte Plus)
- ✚ **Figure 19** : résumé des étapes du protocole de l'effet cicatrisant
- ✚ **Figure 20** : Evolution pondérale des rats diabétiques non traités (D) et les rats témoins (T-) durant 58 jours
- ✚ **Figure 21**: Moyenne du poids corporel des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) pour les lots (T-, D, T+) par rapport à l'étape d'avant traitement. (\* :  $P < 0.05$  ; NS > 0.05)
- ✚ **Figure 22**: Moyenne du poids corporel des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) pour les lots (DM 5%, DM 10%, DM 20%) par rapport à l'étape d'avant traitement. (\* :  $P < 0.05$  ; NS > 0.05)
- ✚ **Figure 23** : l'eau consommée chez les rats diabétiques non traités (D) et les rats témoins (T-) durant 8 semaines
- ✚ **Figure 24** : L'eau consommée chez les rats diabétiques non traités (D), diabétiques traités par le miel DM (5%, 10% et 20%), les rats témoins traités par le metformine (T+) et les rats témoins (T-) durant 8 semaines
- ✚ **Figure 25** : L'eau consommée chez les rats diabétiques non traités (D), traités par le miel DM (5%, 10% et 20%), les rats témoins traités par le metformine (T+) et le témoin (T-). (\*\*\*) :  $P < 0.001$  comparativement au lot témoin (T-))
- ✚ **Figure 26** : L'eau consommée chez les rats diabétiques traités par le miel (DM (5%, 10% et 20%) et les rats témoins traités par le metformine (T+) (\*\*\*) :  $p < 0,001$ , \* :  $p < 0,05$  comparativement au lot diabétique (D))
- ✚ **Figure 27** : Le taux de glycémie chez les rats diabétiques non traités (D) et les rats témoins (T-) durant 58 jours

- ✚ **Figure 28 :** Le taux de glycémie chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel DM (5, 10 et 20%), les rats témoins traités par metformine (T+) et les rats témoins (T-) durant 58 jours
- ✚ **Figure 29:** moyenne de la glycémie de chaque étape des étapes du protocole (avant, pendant et après traitement) chez les lots diabétiques traités (D : lot diabétique, T<sup>+</sup> : lot traité par la metformine et DM (5, 10 et 20%) : lot traité par le miel) et le lot témoin T<sup>-</sup>. (§ : P < 0.05 ; §§ : P < 0.01 ; ++ : P < 0.01 ; \*\*\*: P < 0.001 et +++ : P < 0.001) par rapport à l'étape (avant traitement, traitement et après traitement ; respectivement) du lot témoin T<sup>-</sup>.
- ✚ **Figure 30:** moyenne du poids corporel de chaque étape des étapes du protocole (avant, pendant et après traitement) chez les lots diabétiques traités (T<sup>+</sup> : lot traité par la metformine et DM (5, 10 et 20%) : lot traité par le miel) et le lot diabétique D. (\*: P < 0,05 ; +: P < 0.05 ; NS : P > 0.05) par rapport à l'étape (avant traitement et traitement, respectivement du lot témoin).
- ✚ **Figure 31:** Moyenne du taux de glycémie des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) pour les lots (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>) par rapport à l'étape d'avant traitement. (NS > 0.05)
- ✚ **Figure 32:** Moyenne du taux de glycémie des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) pour les lots (DM 5%, DM 10%, DM 20%) par rapport à l'étape d'avant traitement. (NS > 0.05)
- ✚ **Figure 33 :** Coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins négatifs (T<sup>-</sup>), rats diabétiques (D) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40)
- ✚ **Figure 34 :** Coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins négatifs (T<sup>-</sup>), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par le miel (DM 5%, DM 10% et DM 20%) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40)
- ✚ **Figure 35 :** Coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins négatifs (T<sup>-</sup>), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par la metformine® (témoin positif : T<sup>+</sup>) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40)
- ✚ **Figure 36 :** volume d'eau consommé en ml pendant 10 jours chez les rats diabétiques cicatrisés (DC, DMD et DM)
- ✚ **Figure 37 :** volume d'eau consommé en ml pendant 10 jours chez rats non diabétiques cicatrisés (NDC, NDMD et NDM)
- ✚ **Figure 38 :** Cinétique des plaies à divers jours (jour 2 / jour 6 / jour 8 / jour 10) au cours du processus de guérison chez les rats diabétiques (DC : témoin ; DMD : traité par Madécassol® et DM : traité par le miel)
- ✚ **Figure 39 :** Cinétique des plaies à divers jours (jour 2 / jour 6 / jour 8 / jour 10) au cours du processus de guérison chez les rat non diabétiques (NDC : témoin ; NDMD : traité par Madécassol® et NDM : traité par le miel)
- ✚ **Figure 40 :** évolution des surfaces moyennes des plaies en cm<sup>2</sup> chez les rats diabétiques (DC : témoin ; DMD : traité par Madécassol® et DM : traité par le miel) et non diabétiques (NDC : témoin ; NDMD : traité par Madécassol® et NDM : traité par le miel) pendant 13 jours d'expérimentation
- ✚ **Figure 41 :** le pourcentage de contraction des plaies chez les rats diabétiques et non diabétiques cicatrisés durant 13 jours d'expérimentation
- ✚ **Figure 42 :** pourcentage de contraction des plaies moyen chez les rats diabétiques cicatrisés aux 7ème, 11ème et 13ème jours

 **Figure 43** : pourcentage de contraction des plaies chez les rats Non-diabétiques cicatrisés t aux 7ème, 11ème et 13ème jours

## Liste des tableaux

- ✚ **Tableau 01** : Indications et prescriptions d'une auto-surveillance glycémique chez un patient diabétique (**Dinno santé, 2020**)
- ✚ **Tableau 02** : taux de glycémie mg/dl (**FISCHER P. et al., 2017**)
- ✚ **Tableau 03** : Les types d'insulines et propriétés de chacune (**Le Figaro Santé, 2012**)
- ✚ **Tableau 04** : Différents médicaments utilisables chez les patients diabétiques de type 2 en dehors de l'insuline (**Bauduceau B et al, 2018**)
- ✚ **Tableau 05** : Plantes à effet antidiabétique (**Azzi R., 2012**)
- ✚ **Tableau 06** : Différences cicatrices hypertrophiques et chéloïdes (**Such DY et al, 1992**)
- ✚ **Tableau 07** : Vitamines du miel dans 100g (**White., 1982**)
- ✚ **Tableau 08** : changement et pourcentage du changement du poids corporel avant le traitement chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%). (## : P < 0.01 ; \*\*\* : P < 0.001 ; ns : P > 0.05)
- ✚ **Tableau 09**: changement et pourcentage du changement du poids corporel pendant le traitement et chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%) (\* : P < 0.05 ; \*\* : P < 0.01 ; \*\*\* : P < 0.001 ; ns : P > 0.05)
- ✚ **Tableau 10** : changement et pourcentage du changement du poids corporel après le traitement chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%) (\*\* : P < 0.01 ; NS : P > 0.05 ; ns : P > 0.05)
- ✚ **Tableau 11** : changement et pourcentage du changement du poids corporel tout au long du protocole, chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%). (# : P < 0.05 ; \*\*\* : P < 0.001 ; ns : P > 0.05)
- ✚ **Tableau 12**: changement et pourcentage du changement du taux de glycémie avant traitement chez tous les lot d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM5%, DM10% et DM20%). (NS : P > 0.05 ; ns : P > 0.05)
- ✚ **Tableau 13** : changement et pourcentage du changement du taux de glycémie pendant traitement chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%). (\* : P < 0.05 ; # : P < 0.05 ; \*\*\* : P < 0.001 ; ### : P < 0.001 ; NS : P > 0.05 ; ns : P > 0.05)
- ✚ **Tableau 14** : changement et pourcentage du changement du taux de glycémie après traitement chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%) (\* : P < 0.05 ; # : P < 0.05 ; ## : P < 0.01 ; NS : P > 0.05 ; ns : P > 0.05)
- ✚ **Tableau 15**: changement et pourcentage du changement du taux de glycémie tout au long du protocole chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%).(\*\*:P<0.01 ; ## : P < 0.01 ; \*\*\* : P < 0.001 ; NS : P > 0.05 ; ns : P > 0.05 )
- ✚ **Tableau 16** : le bilan lipidique effectués après le sacrifice chez les lots expérimental (T<sup>-</sup> : lot témoin ; D : lot diabétique, DM (5, 10 et 20%) : lots traités par le miel ; T<sup>+</sup>: lot traité par la metformine)
- ✚ **Tableau 17** : l'ionogramme (K, Na et Cl) effectués après le sacrifice chez les lots expérimental (T<sup>-</sup> : lot témoin ; D : lot diabétique, DM (5, 10 et 20%) : lots traités par le miel ; T<sup>+</sup>: lot traité par la metformine)
- ✚ **Tableau 18** : le bilan rénal (urée et créatinine) effectués après le sacrifice chez les lots expérimental (T<sup>-</sup> : lot témoin ; D : lot diabétique, DM (5, 10 et 20%) : lots traités par le miel ; T<sup>+</sup>: lot traité par la metformine)

- ✚ **Tableau 19** : le bilan hépatique (TGO et TGP) effectués après le sacrifice chez les lots expérimental (T- : lot témoin ; D : lot diabétique, DM (5, 10 et 20%) : lots traités par le miel ; T+ : lot traité par la metformine)
- ✚ **Tableau 20** : poids corporel chez les rats diabétiques (injectés par STZ) comparés aux rats non diabétiques (non injectés par STZ)
- ✚ **Tableau 21** : taux de glycémie chez les rats diabétique (injectés par STZ) comparés aux rats non diabétiques (non injectés par STZ)

## Liste des abréviations

**ALAT** : Alanine Amino Transférase

**ASAT** : Aspartate Amino Transférase

**D** : lot de rats diabétique non traités

**DC** : lot de rats diabétique non traités

**DID** : diabète insulino dépendant

**DM** : lot de rats diabétique traité par le miel

**DMD** : lot de rats diabétique traités par le madécassol

**DNID** : diabète non insulino dépendant

**ESM** : erreur standard de mesure

**FID** : fédération international des diabétiques

**HDL** : High Density Lipoproteins

**IL** : ilots de Langerhans

**IP** : intrapéritonéale

**J** : jour

**LDL** : Low Density Lipoproteins

**LPAP** : Laboratoire De Pharmacognosie Et Api Phytothérapie

**NDC** : lot de rats non diabétiques non traités

**NDM** : lot de rats non diabétiques traités par le miel

**NDMD** : lot de rats non diabétiques traités par le madécassol

**OMS** : Organisation Mondiale De La Santé

**STZ** : Streptozotocine

**T<sup>-</sup>** : lot de rats non diabétiques non traités

**T<sup>+</sup>** : lot de rats diabétiques traités par le metformine

**TGO**: Transaminase Glutamo-oxaloacétique

**TGP**: Transaminase Glutamo-Pyruvique

**WHO**: World Health Organization

# **Introduction générale**

Le diabète est l'une des plus anciennes maladies connues de l'humanité dont l'effet dévastateur augmente de jour en jour et gravement à un niveau épidémique (Wild et al, 2004). Le diabète est une maladie métabolique chronique qui se caractérise par une augmentation de la concentration du sucre dans le sang, ou Hyperglycémie (glycémie à jeun supérieure à 1,26g/l ou 7 mmol/l au moins à deux reprises).

Cette hyperglycémie est la conséquence soit d'un défaut de sécrétion de l'insuline (diabète type 1), soit d'une diminution de son action (diabète type 2), soit de ces deux anomalies associées, sous l'influence de facteurs génétiques ou environnementaux.

La gravité d'un diabète est liée, entre autres, à la sévérité des complications aiguës (**Orban et Ichai, 2008**). Et des complications chroniques, qui comprennent les atteintes des artères de petites calibres (microangiopathie) et celle des artères de plus gros calibre (macroangiopathie) (**Ducloux et Altman, 2012**). Cette gravité rend la connaissance de leur physiopathologie essentielle à la bonne conduite de traitement. A ce titre, parmi les complications chroniques les plus invalidantes on cite le pied diabétique (**Martin, 2006**).

Une plaie est définie comme une interruption dans la continuité d'un tissu du corps, une rupture de la barrière cutanée. La réparation des plaies cutanées est un processus bien orchestré de réparation des tissus dans lequel l'intégrité de la peau blessée continue de se conserver tandis que les tissus cutanés initiaux sont difficiles à atteindre (**G. Leoni et al, 2015**).

Les patients diabétiques souffrent souvent d'une altération de la cicatrisation des plaies où la progression linéaire des événements moléculaires et cellulaires est compromise ( **V. Falanga,2005**)( **G.K. Kolluru et al ,2012**)( **J. Ning et al ,2019**) Plusieurs anomalies pathologiques intrinsèques (neuropathie et problèmes vasculaires) et facteurs extrinsèques (infection de la plaie, formation de callosités et pression excessive sur le site de la plaie) sont principalement responsables du microenvironnement complexe de la plaie diabétique (**M.K.Maharlooei,2011**).

A l'heure actuelle, Le traitement des plaies chroniques doit être essentiellement dirigé contre les principaux facteurs étiologiques responsables de la plaie. La prise en charge est basée sur les principes simples d'élimination de l'infection, l'utilisation de pansements pour maintenir le lit de la plaie humide et pour absorber les exsudats, décharger la haute pression du lit de la plaie et le débridement pour accélérer la guérison endogène et faciliter l'efficacité des substances appliquées par voie topique (**T. K. Hunt, 1990**)

L'essor des médecines naturelles, dites douces, inclus les produits de la ruche, comme le miel, la gelée royale ou la propolis, qui supplémentent le traitement conventionnel de certaines pathologies

L'usage du miel en médecine refait surface à travers le monde d'où la création de l'apithérapie, science qui utilise les produits précieux de la ruche pour soigner plusieurs maladies telles que le diabète, l'ulcère et notamment dans la guérison des plaies et ceci grâce aux propriétés physico-chimiques et biologiques du miel (**Meda, 2005; Liu et al, 2013;Ganash et al, 2014**).

Notre travail a pour objectif, l'évaluation de l'effet antidiabétique et l'effet cicatrisant du miel chez des rats rendus diabétiques par la Streptozotocine (STZ).

Dans l'activité antidiabétique, des rats traités par des solutions du miel à différentes doses (5%,10% 20%) ceci en comparaison avec le traitement synthétique « Metformine ». Et dans la cicatrisation, des rats traités par application topique du miel et application topique du Madécassol®

Le présent travail est scindé en deux parties :

- Une partie bibliographique regroupant trois chapitres :
  - \*Diabète et traitement
  - \*Cicatrisation
  - \*Miel
- Une partie expérimentale comportant le matériel et les méthodes utilisées, les résultats et leurs discussions.

À l'issue de notre étude expérimentale une conclusion générale synthétise l'ensemble des résultats obtenus et évoque les limites et les perspectives de notre travail.

**Revue  
Bibliographique**

# **Chapitre I :**

## **Diabète et traitement**

## 1. Introduction

Le diabète est une maladie métabolique chronique liée au dysfonctionnement de la régulation de la glycémie menant à une hyperglycémie (**Dagorne C. et al., 2014**) causée par l'incapacité du corps à produire de l'insuline ou à l'utiliser de façon efficace. (**Novo nordisk, 2015**)

L'insuline est une hormone fabriquée par le pancréas, qui agit comme une clé ouvrant les cellules afin que le glucose présent dans le sang puisse pénétrer et produisant ainsi de l'énergie. (**Diabète Québec, 2020**)

Sans insuline, le taux de glucose dans le sang – ou glycémie- augmente, causant ainsi des dommages dans tout l'organisme. (**Novo nordisk, 2015**)

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie due à un défaut de la sécrétion ou de l'action d'insuline, ou des deux. L'hyperglycémie chronique liée au diabète s'associe à des complications micro-vasculaires à long terme assez spécifiques qui touche les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Les critères diagnostiques du diabète sont fondés sur les seuils de glycémie associés aux maladies micro-vasculaires, la rétinopathie en particulier. (**Canadian journal of diabetes, 2013**)

## 2. Epidémiologie

D'après l'OMS, 1 adulte sur 11 est diabétique dans le monde. Le chiffre rendu public par la Fédération internationale du diabète (FID) représente très exactement 425 millions de personnes atteintes à travers le monde en 2017. (**Novo Nordisk ,2018**)

Contrairement aux idées reçues, le diabète ne touche pas uniquement les pays développés. On le trouve en progression dans les pays en voie de développement notamment en Afrique. Plus de 2/3 des personnes diabétiques ne sont pas diagnostiquées. Partout on génère des centaines de millions de citoyens, qui adoptent brutalement un style de vie manquant d'activité physiques, avec des apports anarchiques de produits industriels trop gras et trop riches en glucides. (**FID, 2017**)

Le diabète touche tous les groupes d'âges de toutes régions. Plus de 1,1 million d'enfants et d'adolescents de moins de 20 ans vivent avec le diabète de type 1, tandis que trois personnes sur quatre vivent avec le diabète, près de 325 millions ont l'âge de travailler (entre 20 et 64 ans). Une personne sur cinq d'un âge supérieur à 65 ans vit avec un diabète. La hausse de la prévalence met sous pression la capacité des pays à garantir un accès régulier et abordable aux médicaments essentiels et aux soins appropriés. Beaucoup de personnes trouvent des difficultés à gérer leur diabète, ainsi y représentant un risque sérieux pour leur santé. (**FID, 2019**)

Le diabète, qu'il soit de types 1 ou 2, est une maladie de plus en plus prévalent. Selon la fédération international de diabète, Le nombre total de personnes vivant avec le diabète devrait augmenter pour atteindre 578 millions d'ici 2030 et 700 millions d'ici 2045. (**FID, 2019**) (**Figure 01**)

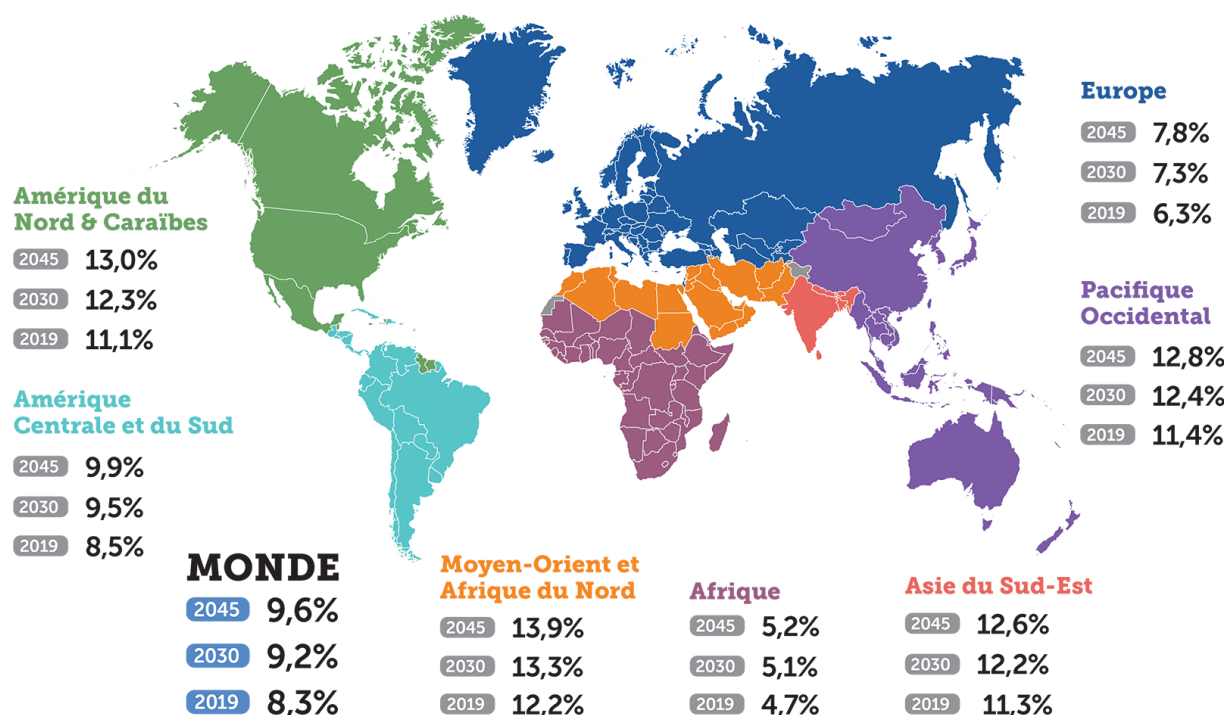


Figure 01 : Prévalence du diabète. Données 2019 répartition par continent (Fédération International du Diabète, 2019)

### 3. Classification

Le diabète est un nom donné à diverses maladies caractérisées par l'émission d'urines anormalement abondantes et par une augmentation de la soif et de la faim. Il existe en effet plusieurs diabètes dont les origines et les causes sont parfois très différentes. Employé seul, le mot diabète désigne généralement le diabète sucré, qui est de loin le plus fréquent. (Verlag F.A.B. et al, 1968)

#### 3.1. Diabète bronzé

Le diabète bronzé est une forme grave de diabète qui se caractérise par l'aspect ferreux que prend la peau au cours de son évolution. Cette pathologie n'a plus ce nom aujourd'hui (docteurcllic, 2015) mais Syndrome Hémochromatose, cirrhose pigmentaire. C'est une maladie rare, caractérisée par une coloration bronzée, grisâtre, métallique de la peau (Figure02) et des organes internes, due principalement à des dépôts d'hémossidérine, substance dérivée de l'hémoglobine et contenant du fer. On observe également une cirrhose avec hypertrophie du foie (hépatomégalie), ainsi qu'un diabète sucré qui résiste au traitement par l'insuline. Cette maladie touche surtout les hommes âgés. On lui reconnaît plusieurs origines, soit une anomalie héréditaire, soit un excès d'alcool, une alimentation anormalement riche en fer, une anémie avec destruction des globules rouges,...etc. (Verlag F.A.B. et al., 1968)

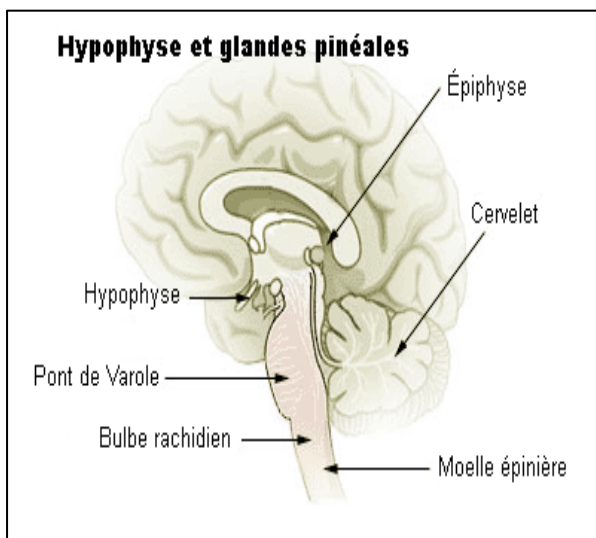


**Figure 02** : Peau plus foncé des deux côtés du cou. (Trends Catchers, 2019)

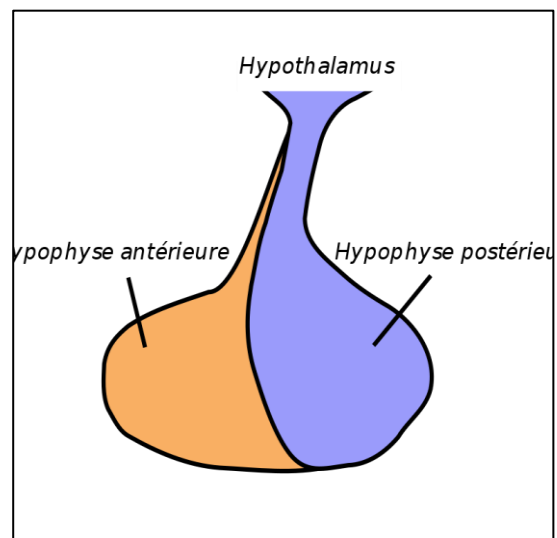
### 3.2. Diabète insipide

Maladie assez rare, caractérisée par une émission abondante et fréquente d'urines claires et de faible densité (polyurie), en absence de lésions rénales et de glucose dans le sang. Parfois, ce dernier est lié à une atteinte d'encéphale et du lobe postérieur de l'hypophyse (**Figure 03, 04**) qui ne produit plus assez d'hormones antidiurétiques (ADH). Cette maladie est donc fondamentalement différente du diabète sucré. L'émission d'urines, dont la quantité peut atteindre 10 et même 20 litres par jour, ne cesse pas si on supprime les boissons et la soif devient intolérable. La déshydratation qui s'ensuit peut avoir des conséquences extrêmement graves. Enfin, il faut remarquer que le diabète insipide est différent de la potomanie (Verlag F.A.B., et al,1968)

\*Potomanie : se caractérise par un besoin irrépissible de boire constamment (Wikipédia, 2020)



**Figure 03** : Hypophyse et glandes pinéales (Wikipédia, 2020)



**Figure 04** : Hypophyse antérieure et postérieure (Wikipédia, 2020)

### 3.3. Diabète rénal

Affection sans gravité, se caractérisée par la présence d'un excès de glucose dans les urines (glycosurie), mais pas dans le sang, contrairement au diabète sucré. L'élimination du glucose par le rein est anormalement abondante, alors que le taux de glucose dans le sang est normal. Le diabète rénal est souvent héréditaire et apparaît généralement dans les familles où s'observent des cas de diabète sucré (Verlag F.A.B. et al, 1968)

### 3.4. Diabète gestationnel

Il se caractérise par une hyperglycémie, c'est-à-dire une élévation de la teneur en sucre du sang, avec des valeurs supérieures à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète, apparaissant pendant la grossesse (OMS, 2020)

Les femmes ayant un diabète gestationnel ont un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement. Leur risque ainsi que celui de leur enfant, d'avoir un diabète de type 2 à un stade ultérieur de leur vie augmente également (OMS, 2020)

Il est très souvent diagnostiqué au cours du dépistage prénatal et non pas suite à des symptômes (OMS, 2020)

### 3.5. Diabète sucré

Maladie chronique caractérisée par la présence d'un excès de glucose dans le sang (hyperglycémie) entraînant une élimination importante de glucose dans les urines (glycosurie). Le diabète est provoqué par un trouble du métabolisme des glucides (sucres ou hydrates de carbone) : l'organisme diabétique se trouve incapable d'utiliser normalement ces substances, du fait que son pancréas ne produit pas assez d'insuline ; c'est là la cause essentielle du diabète. Si l'hyperglycémie se prolonge, il y aura décompensation du pancréas, décompensation réversible d'abord, puis si le phénomène se maintient trop longtemps, décompensation irréversible et définitive. Cette maladie du métabolisme est assez fréquente, surtout dans les pays civilisés, à haut standard de vie ; elle est, en effet, favorisée par la sédentarité, le surmenage intellectuel et la répétition des chocs émotionnels qui provoquent une décharge d'adrénaline et de glucagon (hormones antagonistes de l'insuline). Il faut incriminer, surtout, une alimentation excessive, trop riche en calories, en glucides ; il existe un rapport étroit et certain entre l'obésité, le diabète et la goutte. L'hérédité joue également un rôle essentiel dans le diabète : celui-ci, en effet, est transmis par un gène récessif ; il s'ensuit que l'enfant né de parents diabétiques (surtout de mère diabétique) a toutes les chances qu'il le soit aussi. Le mariage entre diabétiques ou parents de diabétiques est ainsi déconseiller. Un certain nombre de facteurs peuvent encore intervenir pour provoquer ou favoriser l'apparition de diabète : les affections nerveuses (qui entraînent l'épuisement du pancréas), les troubles hormonaux (hypersécrétion de l'hormone diabétogène de l'hypophyse, l'hyperthyroïdie), etc. une infection généralisée aggravera un diabète déjà existant. (Verlag F.A.B. et al, 1968)

Il existe deux grands types de diabète sucré

#### 3.5.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (DID) ou juvénile) est caractérisé par une production insuffisante d'insuline et en exige son

administration quotidiennement. La cause de diabète de type 1 n'est pas connue, et selon les connaissances actuelles, il est inévitable (OMS, 2020)

Ses symptômes sont les suivants: excrétion excessive d'urine (polyurie), sensation de soif (polydipsie), faim constante (polyphagie), perte de poids, troubles de la vision et fatigue. Ces symptômes peuvent apparaître brutalement (OMS, 2020)

### 3.5.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète de la maturité) résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Le diabète de type 2 représente la majorité des diabètes rencontrés dans le monde. Il est en grande partie le résultat d'un excès de poids et du manque d'activité (sédentarité) (OMS, 2020)

Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués. De ce fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà présentes (OMS, 2020)

Récemment encore, ce type de diabète n'était observé que chez l'adulte mais on le trouve désormais présent aussi chez l'enfant (OMS, 2020)

## 4. Altération de la tolérance au glucose et de la glycémie à jeun

L'altération de la tolérance au glucose et de la glycémie à jeun sont des affections intermédiaires qui font la transition entre normalité et diabète. Les personnes qui en sont atteintes sont exposées à un risque élevé d'évolution vers un diabète de type 2, même si ce dernier n'est pas inévitable. (OMS, 2020) (tableau 01, 02)

**Tableau 01 :** Indications et prescriptions d'une auto-surveillance glycémique chez un patient diabétique (Dinno santé, 2020)

	La glycémie à jeun (au réveil le matin ou avant un repas)	La glycémie 2h après le repas
Patient diabétique de type I	Entre 70 et 120 mg/dl	Inférieur à 160 mg/dl
Patient diabétique de type II	Entre 70 et 120 mg/dl	Inférieur à 180 mg/dl
Patiente atteinte de diabète gestationnel	Inférieur à 95mg/dl	Inférieur à 120 mg/dl

**Tableau 02 :** taux de glycémie mg/dl (FISCHER P. et al., 2017)

Critères OMS 1997	A jeun
Normale	< 110 mg/dl
Hyperglycémie modérée à jeun (seuil d'augmentation du risque vasculaire)	110-126 mg/dl
Diabète (seuil d'apparition de la rétinopathie diabétique)	>126 mg/dl

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

Le glucose est l'un des importants substrats qui apporte l'énergie aux tissus, comme le cerveau, les muscles, les reins et le sang. Le cerveau, utilise chez l'homme environ 120 g de glucose par jour. Un apport continu de glucose est donc une condition absolue pour notre survie et l'organisme a développé des stratégies lui permettant de faire face au caractère discontinu des apports nutritionnels. Après le repas, le glucose qui arrive en abondance est mis en réserve sous forme de glycogène dans les organes, en particulier dans le foie. Dans le foie et les muscles, ce processus est contrôlé par l'insuline, sécrétée en cas d'absorption glucidique. À distance des repas, le foie libère du glucose à partir du glycogène (glycogénolyse) puis si la période de jeûne se prolonge (quelques heures), le foie met en route une synthèse de novo de glucose appelée néoglucogenèse permettant de fabriquer du glucose à partir des acides aminés contenus dans les protéines. (Ferré P., 2005)

L'insuline sécrétée au moment du repas inhibe la glycogénolyse et la gluconéogenèse, ce qui permet d'éviter un apport simultané endogène et exogène de glucose et l'hyperglycémie qui pourrait en résulter. L'insuline a donc un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie glucidique par ses actions directes sur le foie. (Ferré P., 2005)

Le mécanisme de sécrétion de cette hormone lorsque la glycémie s'élève fait schématiquement intervenir une augmentation de l'utilisation de glucose par la cellule  $\beta$ -pancréatique, une production accrue d'ATP et une diminution du rapport ADP/ATP conduisant à la fermeture de canaux  $K^+$  ATP-dépendants (Figure 05) Cela entraîne une dépolarisation cellulaire qui permet l'ouverture de canaux  $Ca^{2+}$  dépendant du voltage. L'augmentation du calcium intracellulaire, de concert avec d'autres seconds messagers (AMPC), stimule la libération d'insuline. (Ferré P., 2005)

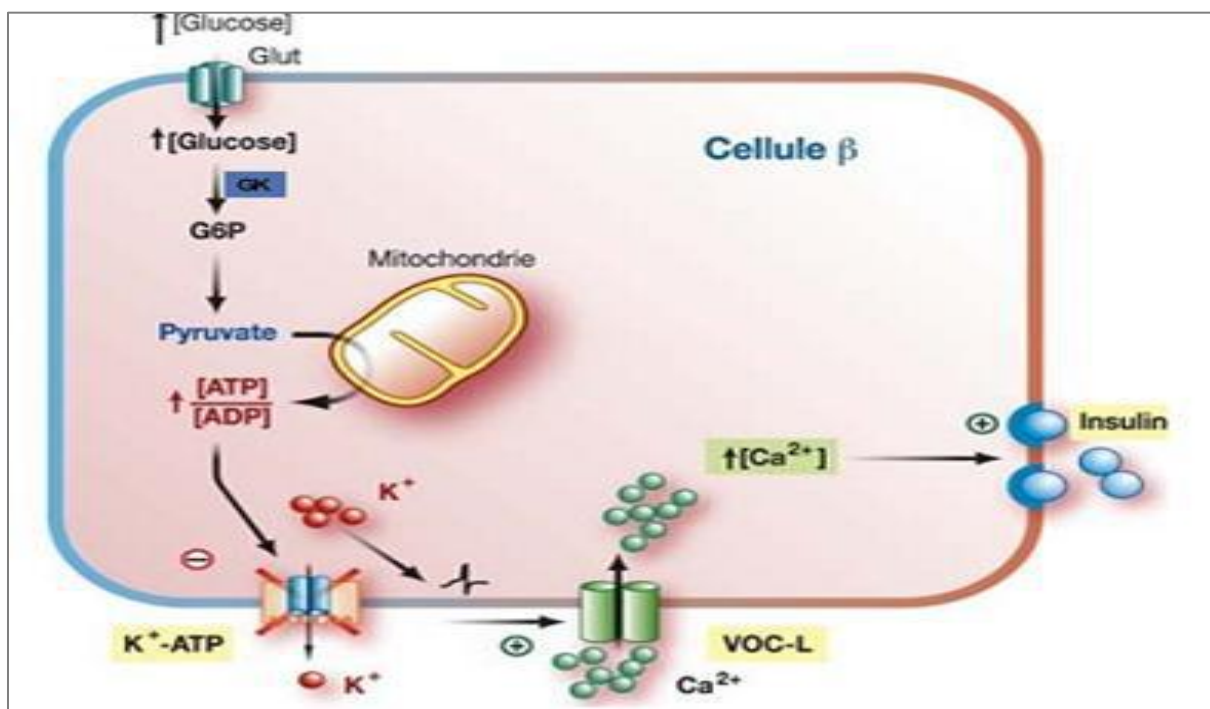


Figure 05 : stimulation de la libération de l'insuline par le glucose (Dolz.,2008)

Le glucose absorbé au moment du repas est utilisé par la cellule  $\beta$ -pancréatique, ce qui conduit à la fermeture des canaux potassiques et à la sécrétion d'insuline. L'effet du glucose, la fermeture des canaux  $K^+$ , peut être mimé par les sulfonylurées. L'insuline inhibe, par des effets directs sur la cellule hépatique, la production de glucose. L'insuline agit aussi sur le cerveau au niveau de l'hypothalamus en entraînant dans une population de neurones l'ouverture des canaux  $K^+$ . Cela déclenche un signal, relayé par le nerf vague, qui entraîne également l'inhibition de la production hépatique de glucose. Le résultat de l'insuline sur l'ouverture des canaux potassiques peut être mimé par le diazoxide. (Ferré P., 2005)

### 6. Physiopathologie

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant est l'aboutissement d'un processus auto-immun chronique qui attaque et détruit les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas lié à un dysfonctionnement du système immunitaire. Il aboutit à une diminution complète de l'insuline (insulinopénie). Les lésions observées sont sélectives des cellules  $\beta$  et n'atteignent pas les autres cellules endocriniennes pancréatiques. (Pauline G., 2005 ; orkyn, 2020)

Deux facteurs sont mis en cause :

- **Facteurs génétiques** (ex : les sujets possédants les phénotypes HLA DR3 et DR4 ont un risque relatif important de développer un diabète de type 1) (Memobio, 2012)
- **Facteurs environnementaux** : peut être d'origine virale, toxique, alimentaire ou même d'un stress. (Memobio, 2012 ; Goumy P., 2005)
  - a) **Virus** : il fût remarqué que le début clinique du diabète de type 1 chez l'homme se manifester en saison automnale et hivernale mais cela reste actuellement qu'une hypothèse. (Pauline G., 2005)
  - b) **Toxique** : certaines substances chimiques médicamenteuses ont la capacité de détruire les cellules  $\beta$ . L'alloxane, la streptozocine, la pentamidine ainsi que le pyrinuron (raticide) présentent une toxicité directe sur les cellules  $\beta$  et de ce fait ont été suspectés de jouer un rôle dans le déclenchement du mécanisme autoimmun, mais sans aucune preuve tangible. (Goumy P., 2005)
  - c) **L'alimentation** : en effet, une corrélation a pu être établie entre l'introduction de protéines de lait de vache dans l'alimentation des rats et l'accélération du DID. D'autres facteurs diététiques sont mis en cause. Toutefois bien que les données dans les modèles animaux soient étayées, l'implication des facteurs alimentaires reste de loin prouvée chez l'homme. (Goumy P., 2005)
  - d) **Le stress** : une quelconque agression soit physique (accident, chirurgie, maladie) ou psychique peut déclencher un DID chez un sujet prédisposé. La responsabilité de ces facteurs dans le déclenchement de la maladie reste discutée. (Goumy P., 2005). (Figure 06)

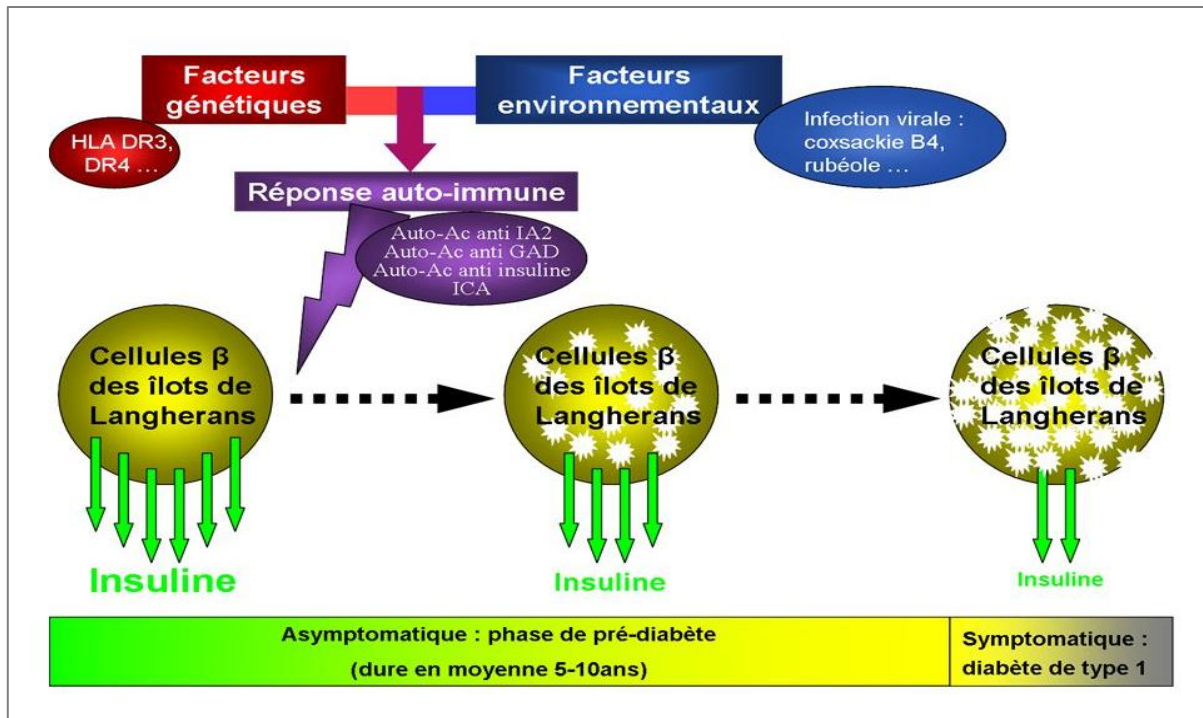


Figure 06 : physiopathologie du diabète de type 1 (memobio 2012)

Le diabète de type 2 survient le plus fréquemment après l'atteinte des 40ans : il est dû au développement progressif, de la part de nos cellules, d'une résistance à l'action de l'insuline (l'insulinorésistance), ainsi qu'à un éventuel déficit de sa sécrétion (l'insulinopénie). Contrairement au diabète de type 1 qui survient brutalement, il s'installe progressivement. L'âge compte donc au nombre des facteurs de risque du diabète de type 2 (qui représente, à lui seul, 90 % du total des diabètes). (Fédération française de cardiologie, 2020).

De nombreux facteurs de risque associés au diabète de type 2 sont décrits dans les écrits scientifiques. Les principaux sont :

- Etre âgé de 40 ans et plus.
- Naître de parents atteint du diabète de type 2.
- Présenter des antécédents d'intolérance au glucose ou d'anomalie de la glycémie à jeun.
- Présenter des complications microvasculaires ou macrovasculaires associées au diabète.
- Etre en présence de facteurs de risques vasculaires (dyslipidémie, hypertension, surpoids, obésité abdominale).

(Cimon E., 2014)

D'autres facteurs peuvent aussi influencer tels qu'avoir des antécédents de diabète gestationnel, avoir accouché d'un enfant de poids de naissance élevé, présenter une maladie associée (syndrome des ovaires polykystiques, acanthosis nigricans, maladies psychiatriques, infection au virus d'immunodéficience humaine [VIH], syndrome d'apnée du sommeil, faire usage de médicaments qui sont susceptibles de modifier la glycémie (glucostéroïdes, antipsychotiques, antiviraux hautement actifs), et finalement, présenter une condition pouvant

être associée au diabète (génétique, pancréatique, endocrinienne, médicamenteuse ou chimique, infectieuse, auto-immune, ou provenant de syndromes). (Cimon E., 2014)

(Figure 07)

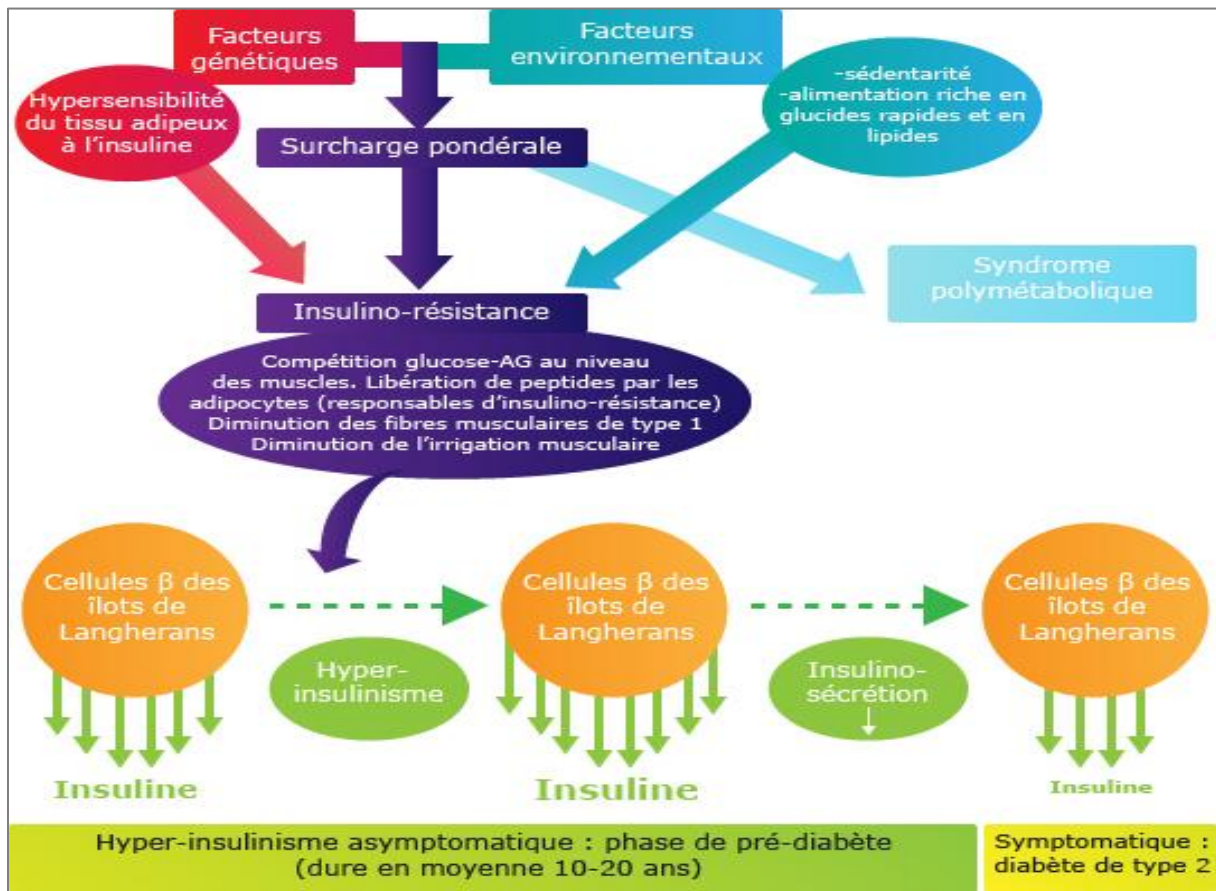


Figure 07 : physiopathologie du diabète de type 2 (memobio, 2012)

## 7. Complications du diabète

Les complications du diabète peuvent être aiguës comme elles peuvent être chroniques.

Les complications aiguës permettent fréquemment l'admission aux urgences et en réanimation. La physiopathologie des complications hyperglycémiques est très proche. (Orban J.-C. et al., 2008)

Ces derniers sont : acidocétose diabétique (ACD), syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH), et acidose lactique. (Fischer P. et al., 2017)

Les complications chroniques du diabète sont aujourd'hui les causes essentielles de morbidité et de mortalité chez le patient diabétique.

Les 2 principaux facteurs qui influent leur apparition sont : l'équilibre glycémique et la durée d'évolution de la maladie.

• On peut distinguer trois grands groupes des complications du diabète (Fischer Pet al., 2017) :

- La macro angiopathie

- La micro angiopathie
- La susceptibilité aux infections

### 7.1. Macroangiopathie

Elle est trouvée fréquemment chez les diabétiques de type II, la macroangiopathie est l'atteinte des grosses artères due à un dépôt à l'intérieur des vaisseaux appelé « plaque d'athérome » entraînant par la suite le rétrécissement des artères souvent ceux du cœur (artères coronaires), des jambes (artères fémorales) et du cou (artère carotide). (**Fischer P, et al., 2017; Altman J.J, 2015 ; Passeportsante, 2016 ; Wikipédia, 2019**). Cette atteinte engendre (**Le Figaro Santé, 2012**) :

- L'atteinte cardiaque : la survenue d'angine de poitrine et/ou d'infarctus du myocarde.
- L'atteinte vasculaire des membres inférieurs : L'artérite s'exprime sous forme de douleurs et de crampes du mollet, soit au repos (la nuit), soit à l'effort (marche) évolue vers des lésions de gangrène.
- L'hypertension artérielle (HTA)

L'atteinte du cerveau : responsable d'accident vasculaire cérébral.

### 7.2. Susceptibilité aux infections

Les infections touchent fréquemment et plus gravement le diabétique que la population générale. Les mécanismes sont multiples et aboutissent, en gros, à une baisse de l'immunité non spécifique (réponse inflammatoire) et de l'immunité cellulaire. Ainsi, le diabétique est prédisposé aux infections et les infections causent un déséquilibre du diabète (**Fischer P. et al., 2017**)

### 7.3. Microangiopathie

- **Rétinopathies diabétiques:**

La rétinopathie diabétique se définit en étant un groupement de lésion de la rétine qu'on trouve chez les personnes diabétiques en âge de travailler, ce qui pose problème étant une maladie fréquente et handicapante à la fois qui cause une déficience visuelle pour les chanceux et l'aveuglement pour les moins chanceux. 100% des personnes atteintes de DID d'une période de 10ans en sont diagnostiqués tandis que 33% des personnes atteintes de DNID au bout de 20ans le sont. (**WHO, 2020**)

- **Néphropathies diabétiques:**

C'est une atteinte au niveau du filtre rénal des petits vaisseaux causé par l'excès de sucre dans le sang. Cette dernière à long terme peut provoquer une maladie rénale chronique qui nécessitera la dialyse. (**FFD, 2020**)

- **Neuropathies diabétiques:**

Cette pathologie étant souvent silencieuse la plus fréquente des complications chroniques. Suite à l'hyperglycémie dans l'organisme une série de modifications biochimiques provoque l'altération des nerfs. Cette dernière peut aller de l'atteinte fonctionnelle à l'atteinte structurelle du nerf. Deux types de nerfs sont touchés : nerfs périphériques responsables de l'information entre les organes et le système nerveux central et les nerfs du système nerveux autonome responsables des fonctions organiques internes involontaires de l'organisme. (**FFD,**

2020 ; Wikipédia, 2020) mais la neuropathie la plus fréquente est la polyneuropathie distale symétrique (Pop-Busui et al. 2017). Chez les patients diabétiques, une simple coupure ou égratignure peut conduire à des ulcères comme l'ulcère du pied, l'une des causes les plus fréquentes d'amputations des membres inférieurs, en raison des difficultés de cicatrisation (actusoins.com, 2016). Les plaies diabétiques s'infectent effectivement plus facilement et mettent plus de temps à guérir et cicatriser et ce pour deux raisons : d'une part parce que la glycémie n'est pas parfaitement équilibrée et d'autre part parce que des problèmes de polyneuropathies peuvent entraîner des troubles de la sensibilité qui aggravent notamment au niveau de la phase de la plante du pied. En fin des problèmes vasculaires sont aussi associés. La prise en charge des patients diabétique est donc très particulière (Allodocteurs, 2013).

## 8. Traitements du diabète

### 8.1. Traitements pharmaceutiques

**Diabète de type 1:** Le principal traitement consiste à remplacer à vie l'insuline et d'imiter grâce à plusieurs injections, la sécrétion d'insuline normale. Mais la dose quotidienne d'insuline, dépend de nombreux paramètres (âge, poids, stade de la puberté, habitudes de vie...), est régulièrement réévaluée (Le Figaro Santé, 2012).

Différents types d'insuline sont sur le marché :

**Tableau 03 :** Les types d'insulines et propriétés de chacune (Le Figaro Santé, 2012)

Types d'insulines	Propriétés
Les insulines rapides	Effet de l'insuline après 35 à 60 minutes et durée d'action de 5 à 8 heures
Les analogues rapides de l'insuline	Effet après 15 à 35 minutes et durée d'action de 3 à 5 heures
Les insulines intermédiaires	Effet après 2 à 4 heures et durée d'action de 12 à 24 heures
Les analogues lents de l'insuline	Effet après 2 à 4 heures et durée d'action de 24 heures
Les insulines pré-mélangées	Mélanges d'insuline ou d'analogue rapide et d'insuline intermédiaire

**Diabète de type 2 :** deux moyens thérapeutiques sont permis :

-Règles hygiéno-diététiques : se résume en une alimentation saine et équilibrée ainsi que de l'exercice physique pour la perte de poids ou la diminution de la graisse corporelle.

-Education du patient : son but est d'aider le patient à acquérir ou maintenir les compétences dont il a besoin afin de vivre avec sa maladie. Elle tient compte de la personnalité et de la situation psychosociale du patient, du stade d'acceptation de la maladie et de ses connaissances (Brailard O., 2017; Fischer P et al, 2017).

## 8.2. Traitements médicamenteux

**Tableau 04:** Différents médicaments utilisables chez les patients diabétiques de type 2 en dehors de l'insuline (Bauduceau B et al, 2018)

Classes médicamenteuses	Dénomination commune internationale	Noms commerciaux
Biguanides	Metformine	Stagid®, Metformine®, Glucophage®
Inhibiteurs des alphaglucosidases	Acarbose, miglitol	Glucor®, Diastabol®
Sulfamides	Gliclazide, glimépiride, glibenclamide, glipizide	Diamicron®, Amarel®, Daonil®, Glibénèse®
Glinide	Répaglinide	Novonorm®
Glitazones (Ne sont plus commercialisées)	Pioglitazone, rosiglitazone	Actos®, Avandia®
iDPP ou gliptines	Sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine	Januvia®, Xélévia®, Galvus®, Onglyza®
Association metformine-iDPP-4	Sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine plus metformine	Janumet®, Velmétia®, Eucréas®, Komboglyze®
Inhibiteurs des SGLT2 ou glifozines (ne sont pas encore commercialisés)	Canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine	Invokana®, Jardiance®, Forxiga®
Analogues de GLP-1	Exénatide, liraglutide, lixisénatide	Byetta®, Victoza®, Lyxumia®
Formes hebdomadaires des analogues du GLP-1	Exénatide à libération prolongée, dulaglutide	Byduréon®, Trulicity®
Association insuline-analogue du GLP-1	Dégludec associé à liraglutide	Xultophy®

\*iDPP-4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4

\* SGLT2 : cotransporteur glucose-sodium de type 2

\* GLP-1 : glucagon like peptide 1.

## 8.3. Traitements naturels

Malgré la présence de médicaments antidiabétiques connus sur le marché pharmaceutique, les remèdes à base de plantes médicinales sont utilisés avec succès pour traiter cette maladie (Kooti et al, 2016). De nombreux traitements traditionnels contre le diabète sont utilisés dans le monde entier. Les médicaments à base de plantes et les formulations à base de plantes sont souvent considérés comme moins toxiques et ont moins d'effets secondaires (Annapurna et al, 2001), et pendant des millénaires, les plantes médicinales ont été une source précieuse d'agents thérapeutiques, et beaucoup de médicaments d'aujourd'hui sont des produits naturels à base des plantes ou de leurs dérivés (Atanasov et al, 2015).

Sur la base des recommandations de l'OMS, les hypoglycémiantes d'origine végétale utilisés en médecine traditionnelle sont importants (Comité OMS d'experts du diabète sucré, 1980). Les effets antihyperglycémiques attribués à ces plantes sont dus à leur capacité à restaurer la fonction des tissus pancréatiques en provoquant une augmentation de la production d'insuline ou en inhibant l'absorption intestinale du glucose ou la facilitation des métabolites dans les

processus insulino-dépendants. La réalisation de cibles glycémiques dans le diabète de type 2 reste un grand défi pendant les soins cliniques (**Cook et al, 2001**).

À l'heure actuelle, plus de 400 traitements traditionnels contre le diabète ont été signalés, dont seulement un petit nombre a reçu une évaluation scientifique et médicale pour évaluer leur efficacité (**Gunjan et al, 2011**). L'effet hypoglycémiant de certains extraits végétaux a été confirmé dans des modèles humains et animaux de diabète de type 2 (**Preethi, 2013**).

Le Comité d'experts sur le diabète de l'Organisation Mondiale de la Santé a recommandé que les plantes médicinales traditionnelles fassent l'objet d'une enquête plus approfondie.

Le principal obstacle à l'intégration de la phytothérapie dans les pratiques médicales modernes est le manque de données scientifiques et cliniques prouvant leur efficacité et leur innocuité. Il est nécessaire de mener des recherches cliniques sur les médicaments à base de plantes en utilisant des bioessais appropriés pour la standardisation biologique, l'évaluation pharmacologique et toxicologique et en développant différents modèles animaux pour l'évaluation de la toxicité et de la sécurité. Il est également important d'établir le ou les composants actifs à partir de ces extraits de plantes (**Gunjan et al, 2011**).

Les principaux constituants actifs dérivés de plantes médicinales ayant une activité antidiabétique comprennent les alcaloïdes, les glycosides, la gomme de galactomannane, les polysaccharides, les peptidoglycanes, les hypoglycans, la guanidine, les stéroïdes, les glucides, les glycopeptides, les terpénoïdes, les acides aminés et les ions inorganiques. Ceux-ci affectent diverses cascades métaboliques, qui affectent directement ou indirectement le niveau de glycémie dans le corps humain (**Prabhakar and Doble, 2011**) (**Tableau 05**)

**Tableau 05 : Plantes à effet antidiabétique (Azzi R., 2012)**

Plante	Familles	Partie et principe actif	Activité sur	Références
<i>Tecoma stans</i>	Bigoniacées	Feuilles (tecomine, tecostanine)	Lapins diabétiques	Hammouda et amer, 1966
		Feuilles (Tecomine)	Adipocytes isolés	Costantino et al, 2003
<i>Trigonella foenum-graecum L.</i>	Fabacées	Graines (trigonelline)	Rats diabétiques : alloxane	Shani et al, 1974
<i>Lupinus termis</i>	Fabacées	Graines (Qinolizidine : 2-thionosparteine)	Rats diabétiques	Shani et al, 1974 ; Bobkiewicz-Kozłowska et al, 2007
<i>Momordica charantia</i>	Cucurbitacées	Partie aérienne	Patients avec diabète de type 2	Leatherdale et al, 1981
		Graines (vicine)	Rats normaux	Raman et lau, 1996
<i>Allium cepa L.</i>	Amarantacées	Diphenylamine	Lapins	Krawaya et al, 1984
<i>Papaver somniferum</i>	Papavéracées	Fruits (morphine, papaverine)	Cellule $\beta$ pancréatique	Hill et al, 1987
<i>Ervatamia microphylla</i>	Apocynacées	Feuilles (conophylline)	Cellule AR42J pancréatique	Kojima et Umezawa, 2006
			Cellule pancréatique porcine	Kawakami et al, 2010
<i>Capparis decidua (Forsk) Edgew.</i>	Capparidacées	Fruits (alcaloïdes totaux)	Rats diabétiques : streptozotocine	Sharma et al, 2010
<i>Ziziphus oxyphylla Edgw.</i>	Rhamnacées	Cyclopeptide	In vitro inhibiteur $\alpha$ -glucosidase	Choudhary et al, 2011
<i>Tinospora cordifolia Willd.</i>	Menispermacées	Ecorces (palmatine, jatrorrhizine et magnoflorine)	Cellule RINm5F Hépatocytes isolés Rats normaux HGPO	Patel et Mishra, 2011

# **Chapitre II :**

## **Cicatrisation**

## 1. Peau

Indispensable à la vie, la peau (du latin *pellis*), enveloppe protectrice du corps, est une barrière physique protégeant l'ensemble des organes et tissus des agressions extérieures (Eckert, 1989). Elle demeure un lieu privilégié de contact et d'échanges avec le milieu extérieur. La peau est considérée comme l'organe le plus étendu mais également le plus volumineux du corps humain avec une surface proche des 2m<sup>2</sup> (Mosteller, 1987) pour environ 16% du poids total de l'individu. L'épaisseur de la peau varie selon la zone anatomique considérée : de 0,5mm (paupières, mamelon, pavillon de l'oreille) à 2,5mm en moyenne (membres, thorax, paume), voire 4 à 5mm au niveau de la plante des pieds.

Au niveau biochimique, la peau est constituée d'environ (Woodard and White, 1986):

- 70% d'eau
- 27,5% de protéines
- 2% de matière grasse
- Près de 1% d'oligoéléments.

## 2. Structure de la peau

La peau est constituée de trois couches superposées qui sont de la surface vers la couche la plus interne : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. (Figure 08).

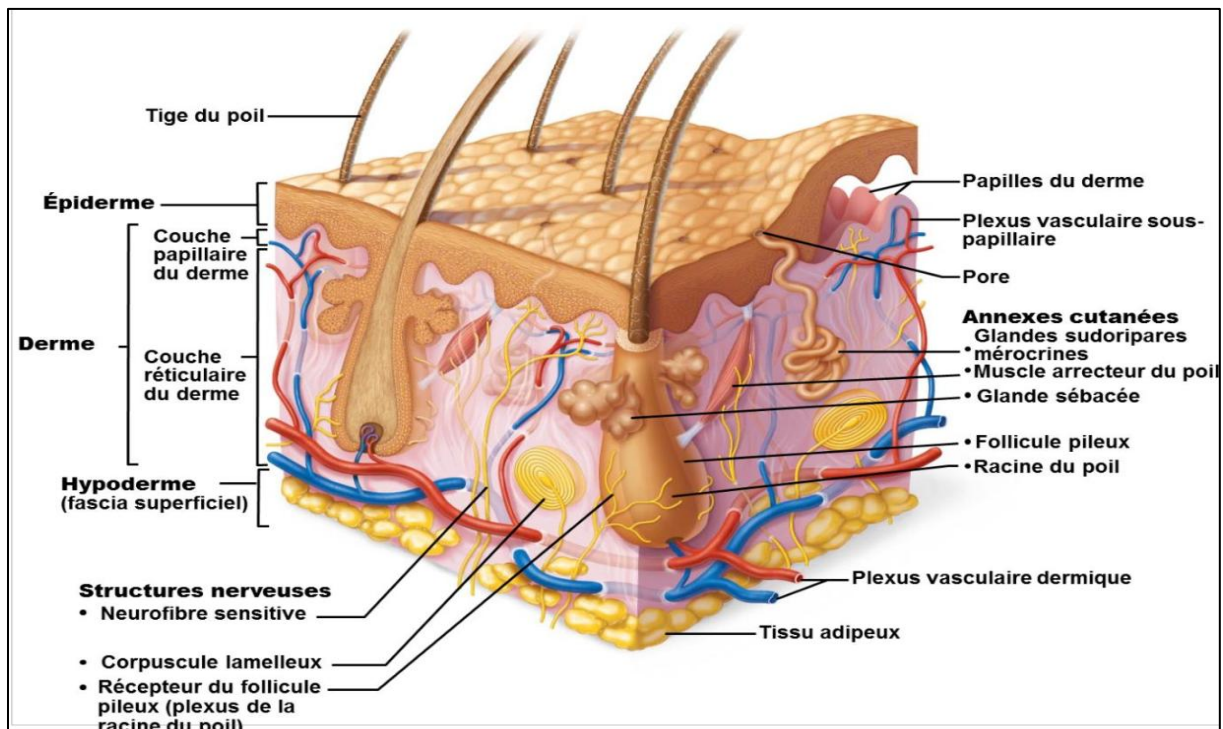


Figure 08: Représentation schématique de la structure de la peau (d'après ERPI, 2013).

### 2.1. Épiderme

L'épiderme est la partie la plus externe de la peau et est composé à 90% de kératinocytes, formant un épithélium squameux stratifié kératinisé (**Moll et al. 2008**).

Répartis entre ces kératinocytes sont également présents des mélanocytes (responsables de la production de mélanine), des cellules de Langerhans (présentatrices d'antigènes (**Deckers et al. 2018**), et des cellules de Merkel ayant un rôle neurosensoriel (**Boulais et al. 2007**).

L'épiderme est en renouvellement permanent et on peut distinguer quatre couches, reflétant les stades de différenciation verticale des kératinocytes orientée vers l'extérieur, de la couche basale à la couche cornée. Ces 4 couches cellulaires superposées comme suit :

- **La couche basale** (stratum basale). Elle est constituée d'une couche monocellulaire de kératinocytes qui sont fixés à la membrane basale reliant l'épiderme au derme. Cette couche permet le renouvellement des kératinocytes par l'intermédiaire de cellules souches présentes à cette interface (**Kuwano, K et al, 2008**).
- **La couche épineuse** (stratum spinosum), ou corps muqueux de Malpighi, est une superposition de 5 à 15 couches de kératinocytes.
- **La couche granuleuse** (stratum granulosum) est constituée de 1 à 3 couches de kératinocytes aplatis et granuleux contenant des grains volumineux (les kératohyalines) (**Sidhu et al, 2000**).
- **La couche cornée** (stratum corneum) est la couche la plus apicale de l'épiderme. À cette étape, les kératinocytes sont appelés cornéocytes. Ils sont anucléés, sans organites intracellulaires, constitués d'une enveloppe de kératine et reliés entre eux par des jonctions appelées corneodesmosomes. La matrice extracellulaire est composée d'une bicouche lipidique constituée de céramides, de cholestérol, et d'acides gras libres. Au niveau apical, les cornéocytes sont éliminées par desquamation après dégradation des corné desmosomes (**Kuwano, K et al,2008**).

### 2.2 Derme

Le derme constitue le tissu de soutien majeur de la peau. C'est un tissu conjonctif, fibreux et élastique relié à l'épiderme par la jonction dermo-épidermique. Cette jonction est constituée principalement de glycoprotéines.

Le derme est divisé en deux parties. De l'extérieur vers l'intérieur, on trouve le derme papillaire et le derme réticulaire. Le premier constitue un lieu d'échange nutritif avec l'épiderme. Il est composé de fibres de collagènes entrelacées et orientées perpendiculairement à l'épiderme et de fibres élastiques également verticales. Le second est formé par des fibres de collagènes agencés en faisceaux épais, irréguliers et orientés horizontalement par rapport à la surface. (**Mélistopoulos A,2012 ; Rocken M et al,2013**)

Les composants du derme sont des cellules dont les fibroblastes et une matrice cellulaire.

- Les fibroblastes sont les cellules principales du derme dont la fonction majeure est la synthèse de collagène, d'élastine, de substance fondamentale et de glycoprotéines de structures. Les fibroblastes produisent également des collagénases et des protéases, impliquées dans la dégradation des composants synthétisés par les fibroblastes eux-

mêmes. Ces derniers ont également un rôle de défense en sécrétant des chimiokines et de l'interféron  $\alpha$ . On trouve également d'autres cellules telles que les leucocytes, les cellules dendritiques dermiques, les mastocytes et les macrophages.

- La matrice cellulaire est composée par la substance fondamentale, les composants fibreux (collagène et fibres élastiques) et les glycoprotéines de structure. Tous ces constituants sont synthétisés par les fibroblastes.
- Le collagène est une protéine fibreuse, non extensible dont la fonction principale est de stocker les forces de tension.
- Les fibres élastiques sont composées d'élastine disposée en fibres et lames discontinues et d'une glycoprotéine de structure, la fibrilline. L'élastine est une protéine très hydrophobe qui participe à la solidité du tissu conjonctif et confère à celui-ci son élasticité. (Mélissopoulos A, 2012 ; Rocken M et al, 2013)

### 2.3. Hypodermes

Sous le derme, l'hypoderme permet de protéger le corps du froid et constitue une réserve d'énergie. Il est constitué majoritairement d'adipocytes mais aussi de cellules souches et contient de nombreux facteurs de croissance (Klein et al, 2007).

## 3. Fonction de la peau

La peau remplit différentes fonctions :

- Rôle de perception : les terminaisons nerveuses ressentent chaleur, froid, tact, douleur et prurit. Ces perceptions ont un intérêt de défense et d'adaptation au milieu environnant (mobilisation, échanges thermiques),
- Rôle de défense avec protection contre les entrées ou les sorties d'eau, la pénétration de substances chimiques ou d'agents infectieux
- Rôle de renouvellement (épiderme, cycle pileux), de synthèse de la vitamine D, d'élimination et d'échanges (thermorégulation).

## 4. Plaies

Les plaies cutanées sont connues par des traumatismes ouverts qui s'opposent aux contusions, où la peau reste intacte. La discontinuité cutanée des plaies correspond à une lésion de la peau associée à un écartement des lèvres de la plaie plus ou moins important (Hé, 2006).

Lors d'une lésion uniquement cutanée, Cet écartement est dit passif s'il n'est lié qu'à l'élasticité des tissus. Si la contraction d'un muscle sous-jacent ou un mouvement (articulaire) participe à cet écartement, il est dit mécanique. Les lésions de la peau peuvent être différenciées par leur profondeur (plaies superficielle, profonde, pénétrante), leur forme (linéaire, punctiforme, irrégulière), leur nombre (unique ou multiple) et leur complexité (association de différents types de lésion). Plusieurs natures lésionnelles sont donc distinguées (lésions d'origine mécanique ou lésions d'origine non mécanique, Il s'agit des plaies par brûlures) (Hé, 2006).

Les plaies revêtent des aspects très variés, il existe plusieurs classifications à fin d'évaluer la plaie, de prévoir son évolution, Les risques de complications et de choisir le traitement approprié. Les plaies pourront aussi être classées selon : leur nature lésionnelle, leur étiologie, des tissus altérés, leurs caractères bactériologiques (Hé, 2006).

### 5. Cicatrisation

La cicatrisation ou la réparation d'une plaie est un processus complexe dans lequel le tissu se répare après une blessure. Il comporte trois phases :

- Inflammatoire
- Prolifération cellulaire
- Remodelage

Ces trois phases sont orchestrées de manière contrôlée pour reprendre leur fonctionnement normal (Elzayat et al, 2018). Ces étapes de la cicatrisation sont interdépendantes, elles ne sont pas strictement séparées dans le temps mais se chevauchent (Hé, 2006).

#### 5.1. Phase inflammatoire

L'inflammation est une réponse vasculaire et cellulaire qui défend le corps contre les substances étrangères et dispose des tissus morts afin que la réparation puisse procéder. Elle implique une migration des neutrophiles en marge de l'incision, en direction du caillot de fibrine. (Elzayat et al., 2018). Les plaquettes facilitent non seulement la formation d'un bouchon hémostatique, mais sécrètent également plusieurs médiateurs de la cicatrisation de la plaie, tels que le facteur de croissance dérivé des plaquettes, qui attirent et activent les macrophages et les fibroblastes (Singer et Clark, 1999) (Figure 09)

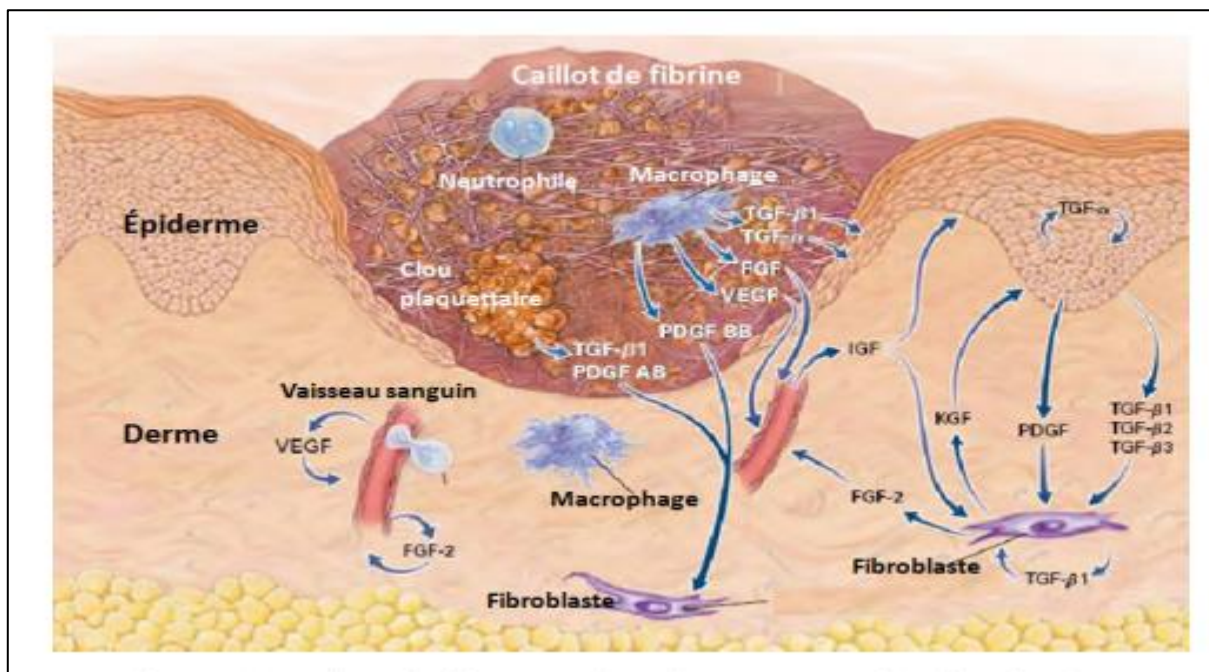
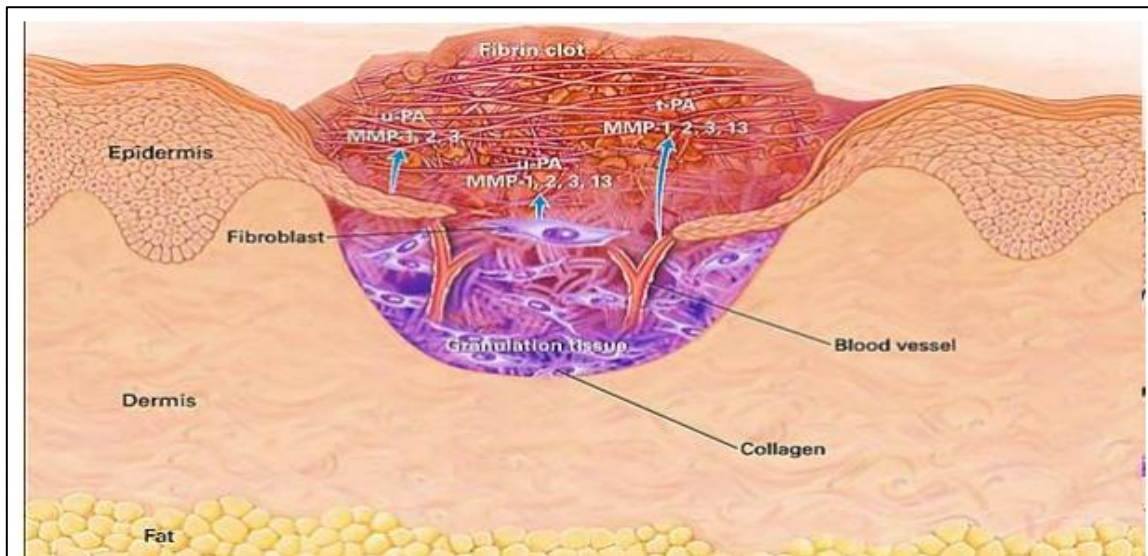


Figure 09 : Phase inflammatoire du processus de cicatrisation d'après Singer et Clark (1999).

### 5.2. Phase de prolifération

Les cellules épithéliales situées sur le bord de la peau commencent à proliférer et à envoyer des projections afin de rétablir une barrière protectrice contre les pertes de liquide et les agressions bactériennes. Les stimuli pour la prolifération épithéliale et la chimiotaxie sont EGF (Epidermal growth factor) et TGF- $\alpha$  (Transforming growth factor) produites par les plaquettes et les macrophages. À leur tour, les fibroblastes synthétisent et sécrètent les facteurs de croissance des kératinocytes (KGF) -1, KGF-2 et IL-6 (Interleukine), qui simulent la migration de ces cellules voisines dans la zone de la plaie, leur prolifération et leur différenciation s'effectue au niveau de l'épiderme (**Broughton et al, 2006**) (**Figure 10**)



**Figure 10** : Phase proliférative (**Singer et Clark, 1999**).

### 5.3. Phase de remodelage

Après la réparation de toutes les couches cutanées, la cicatrice continue d'être remodelée pour augmenter sa résistance et ses qualités au cours du processus de maturation. Ce dernier est dominé par le remodelage du tissu conjonctif néoformé associé à des modifications touchant l'épiderme et les annexes épidermiques avec restauration de la vascularisation et de l'innervation (**Cherif, 2016**). Une accumulation continue de collagène et une prolifération de fibroblastes. Il y a une réduction marquée de l'infiltration de leucocytes et de l'œdème. La phase implique la synthèse de fibres de collagène, entraînant une augmentation de la résistance à la traction de la peau (**Elzayat et al., 2018**).

## 6. Mode de cicatrisation

### 6.1. Cicatrisation normale de première intention

Elle concerne les plaies avec ou sans perte de substance que l'on souhaite réaliser avec une suture chirurgicale. Il existe trois conditions initiales pour cette cicatrisation :

- L'absence de contamination par des microbes virulents (morsure par exemple), la réalisation d'un parage parfait de la plaie
- Les peaux mortes ou abîmées sont enlevées
- Un affrontement berge contre berge par une suture adaptée, sans hématome qui favoriserait l'infection avec un mauvais résultat esthétique.

### 6.2. Cicatrisation normale de deuxième intention

Elle se met en place spontanément lorsque la plaie présente des lèvres écartées (Grand, 2006), qui ne peuvent être refermées par voie chirurgicale, par ce qu'elles présentent une perte de tissu importante, ou une infection (Mcshane et Bellet, 2012).

## 7. Altérations pathologiques du phénomène de cicatrisation

### 7.1. Cicatrisation excessive

On distingue les cicatrices hypertrophiques et les cicatrices chéloïdes (**Tableau 06**) ; ces cicatrisations excessives sont notamment dues à une persistance anormale des signaux de cicatrisation (TGFβ et PDGF) ou à un défaut des signaux d'arrêt de cicatrisation durant la phase de remodelage (**English et Shenefelt, 1999 cités par Ba, 2013**).

**Tableau 06:** Différences cicatrices hypertrophiques et chéloïdes. (**Such DY et al, 1992**)

<b>Cicatrisation hypertrophique</b>	<b>Chéloïde</b>
Reste limitée au traumatisme initial	Se développe au -delà des limites du traumatisme initial
Non favorisée par l'ethnie	Plus fréquente chez les sujets à peau pigmentés
Souvent la zone de tension	Peut apparaître sur des zones sans tension
Amélioration spontanée avec le temps	Peu ou pas d'amélioration avec le temps (seule diminution du caractère inflammatoire)
Peu de récurrences après exérèse chirurgicale	Récidive souvent après exérèse

Les cicatrisations excessives surviennent après des interventions chirurgicales, des traumatismes, des brûlures (**Ferraq, 2007**) ou de simples réactions inflammatoires notamment pour les chéloïdes dites « spontanées » qui présentent un début très retardé par rapport à un traumatisme parfois mineur (piqûre d'insecte, petite excoriation minime, acné) (**Leclerc, 2006**). Les chéloïdes présentent une activité fibroblastique excessive, entraînant une production importante de fibres de collagène anormalement épaissies et hyalinisées (**Ferraq, 2007**).

### 7.2. Cicatrice rétractile

Une rétraction excessive, est observée lors de cicatrisation d'une plaie mal orientée par rapport aux lignes de tractions physiologiques de la région. Elles surviennent fréquemment après des brûlures profondes, et elles peuvent entraîner des répercussions fonctionnelles importantes notamment sur la mobilité des membres. Leur physiopathologie précise est mal connue (**Senetet al, 2000**) (**Ferraq, 2007**).

### 7.3. Retard de cicatrisation

Un retard du processus de cicatrisation peut être lié à plusieurs facteurs locaux ou généraux, qui peuvent entraver le déroulement des différentes phases de la cicatrisation. On distingue des facteurs infectieux, les plus fréquents, mais également d'autres facteurs non

infectieux qu'entravent le processus cicatriciel par divers mécanismes, y compris en favorisant l'installation d'une infection.

### 8. Physiopathologie de la cicatrisation chez le patient diabétique

La cicatrisation des plaies dans le diabète est altérée par des facteurs qui sont à la fois extrinsèques et intrinsèques à la plaie et à sa biologie. Les facteurs extrinsèques comprennent un traumatisme répété ou un stress mécanique appliqué à un pied qui a été rendu insensible en raison de la neuropathie ainsi que l'ischémie à la suite d'une maladie macro- ou microvasculaire (**F. W. LoGerfo et J. D. Coffman, 1984**).

La polyneuropathie distale symétrique, qui affecte progressivement la fonction des fibres nerveuses au niveau des extrémités (mains, jambes, pieds) (**Pop-Busui et al. 2017**).

La genèse de cette neuropathie périphérique est multifactorielle : le diabète engendre un stress oxydatif et inflammatoire accompagné d'un dysfonctionnement métabolique Ceci conduit à une atteinte microvasculaire (diminuant le flux sanguin dans les capillaires des nerfs) concomitante à celle des cellules nerveuses et gliales, dégradant les fibres nerveuses et altérant leur fonctionnement (**Callaghan et al. 2012**).

Le risque de développer une lésion de pression existe chez tout individu, mais le patient diabétique présente des complications, notamment une atteinte vasculaire, qui augmentent ce risque.

L'hyperglycémie cause une atteinte cutanée microvasculaire dès le stade de pré-diabète (glycémie à jeun entre 1,10 et 1,26g/L), avec une capacité à la vasodilatation diminuée (Caballero et al. 1999). Le diabète, avec ou sans atteinte macrovasculaire, induit une diminution de la circulation sanguine dans les capillaires de la peau (Jörneskog et al.1995b, Jörneskog et al. 1995a), affectant l'apport en oxygène de la peau (**Greenman et al. 2005**).

### 9. Traitement des plaies

Le traitement des plaies reste l'un des domaines les plus difficiles de la médecine. Les modalités de traitement continuent de progresser grâce aux nouvelles méthodes d'essai (**Garwood et Steinberg, 2016**). Le traitement local des plaies fait appel à des protocoles visant à protéger les plaies par un pansement, lutter contre la douleur ainsi que l'infection, favoriser la cicatrisation par le parage et l'emploi de produits cicatrisants (**Berger et Que, 2009**) et l'optimisation des facteurs de cicatrisation contrôlables (un soutien nutritionnel, l'abandon du tabac, la perfusion de sang et le drainage liquidien). Des gestes simples, telles que le maintien d'un environnement de plaie propre mais humide, permettra d'accélérer la ré-épithélialisation et de modifier et d'optimiser le milieu inflammatoire pour favoriser une meilleure cicatrisation (**Sun et al, 2014**).

L'optimisation des variables environnementales est une approche ciblée qui consiste à appliquer des facteurs de croissance à la plaie pour favoriser la guérison ou la cicatrisation et ceci grâce aux différents facteurs de croissance endothélial et granulocytes-macrophages (PDGF-BB, EGF, FGF-2) (**Sun et al, 2014**).

Le pansement qui prévaut actuellement dans la majorité des traitements de plaies est dit « occlusif » associant un dispositif médical avec ou sans topique antiseptique en fonction de la

profondeur et l'étendue de la plaie (des compresses absorbant l'exsudat et un bandage) **(Plancq et al, 2016)**.

# **Chapitre III :**

## **Miel**

### 1. introduction

Le miel est utilisé par l'homme depuis l'Antiquité comme source alimentaire et édulcorant, et jusqu'à récemment, il était également considéré comme un traitement médicamenteux traditionnel pour de nombreux maux (Crane, 1999 ; Willix et al., 1992).

Selon la normalisation de la Commission du Codex Alimentarius :

"Le miel est la substance douce naturelle produite par les abeilles à partir du nectar des plantes ou des sécrétions de parties vivantes des plantes ou des excréments d'insectes suceurs de plantes sur les parties vivantes des plantes, que les abeilles collectent, transforment en les peignant avec des substances spécifiques qui leur sont propres, déposer, déshydrater, stocker et laisser dans le nid d'abeilles pour mûrir et mûrir » (CAC, 2001).

La couleur est l'une des caractéristiques physiques les plus évidentes du miel. Les couleurs du miel forment une gamme continue du jaune très pâle à l'ambre au rouge foncé au noir, ce qui peut être utile dans l'identification de la source florale du nectar d'origine des différents miels. (Figure11)



Figure 11 : Pots de miel de différentes couleurs.

### 2. L'utilisation du miel au fil des siècles

L'utilisation du miel par l'homme remonte à environ 8000 ans, comme le montrent les peintures de l'âge de pierre (Bansal V et al,2005) Les anciens Égyptiens, Assyriens, Chinois, Grecs et Romains utilisaient du miel pour les blessures et les maladies de l'intestin (Al-Jabri AA et al,2005). Ici, certains des effets bénéfiques du miel qui ont été utilisés par les races anciennes sont résumés.

### 2.1. Miel dans le système indien d'un L'ayurveda

L'ayurveda est un mot composé, c'est-à-dire âyus signifiant « vie » ou « principe de vie », et le mot veda, qui fait référence à « un système de connaissances ». Par conséquent, « Ayurveda » se traduit grosso modo par « connaissance de la vie » (Telles S et al,2007). L'ancienne civilisation védique considérait le miel comme l'un des dons les plus remarquables de la nature à l'humanité. Traditionnellement, selon les textes de l'Ayurveda, le miel est une aubaine pour ceux qui ont une faible digestion. Il a également été souligné que l'utilisation du miel est très bénéfique dans le traitement de la toux irritante. Le miel est considéré par les experts ayurvédiques comme précieux pour garder les dents et les gencives en bonne santé. Il est utilisé depuis des siècles pour le traitement de l'insomnie car il a une action hypnotique. De plus, les experts ayurvédiques traditionnels recommandent le miel pour les troubles cutanés (tels que les plaies et les brûlures), les douleurs cardiaques et les palpitations, tous les déséquilibres des poumons et l'anémie. Le miel a une longue histoire d'utilisation ayurvédique pour diverses affections oculaires. Appliqué quotidiennement aux yeux, il améliore la vue. En outre, le miel est considéré comme utile dans la prévention de la cataracte (Honey in history,2008)

### 2.2. Miel dans l'Égypte ancienne

Le miel était le médicament égyptien le plus populaire étant mentionné 500 fois dans 900 remèdes (Al-Jabri AA et al,2005). Sa prescription pour un salve de plaie standard découvert dans le papyrus Smith (un texte égyptien datant de 2600 à 2200 av. J.-C.) exige un mélange de mhrt (graisse), de bunt (miel) et de ftt (peluche/fibre) tel que translitéré à partir de symboles hiéroglyphiques (Zumla A et Lulat A, 1989). Presque tous les médicaments égyptiens contenaient du miel avec du vin et du lait. Les anciens Égyptiens offraient du miel à leurs divinités comme sacrifice (Honey – Egypt,2012). Ils ont également utilisé du miel pour embaumer les morts. Le miel a été utilisé pour ses propriétés antibactériennes qui ont aidé à guérir les blessures infectées. En outre, le miel a été utilisé comme onguent topique (Honey,2012).

### 2.3. Miel dans la Grèce antique

Oenomel est une boisson grecque ancienne composée de miel et de jus de raisin non fermenté. Il est parfois utilisé comme un remède populaire pour la goutte et certains troubles nerveux (Honey,2012). Hippocrate, le grand scientifique grec, a prescrit un régime alimentaire simple, favorisant le miel donné comme oxymel (vinaigre et miel) pour la douleur, hydromel (eau et miel) pour la soif, et un mélange de miel, d'eau et de diverses substances médicinales pour les fièvres aiguës (Zumla A et Lulat A, 1989). Il a également utilisé le miel pour la calvitie, la contraception, la cicatrisation des plaies, l'action laxative, la toux et le mal de gorge, les maladies oculaires, l'antisepsie topique, la prévention et le traitement des cicatrices (Bansal V,2005).

### 2.4. Miel dans la médecine prophétique

Dans le système médical islamique, le miel est considéré comme une boisson saine. Le Saint Coran illustre de façon vivante la valeur thérapeutique potentielle du miel : « Allah a

appris à l'abeille à construire ses cellules dans les collines, sur les arbres et dans les habitations (des hommes) ; Puis manger de tous les produits (de la terre), et trouver avec compétence les chemins spacieux de son Seigneur: il y a des questions de l'intérieur de leur corps une boisson de couleurs variables, dans laquelle guérit pour les hommes: en vérité, c'est un signe pour ceux qui y donnent la pensée ». En outre, le prophète musulman Mohammad (SA) a recommandé l'utilisation du miel pour le traitement de la diarrhée (**Molan PC, 1999**). Avicenna, le grand scientifique et médecin iranien, il y a près de 1000 ans, avait recommandé le miel comme l'un des meilleurs remèdes dans le traitement de la tuberculose (**Asadi-Pooya A, 2003**).

### 3. De la fleur à la ruche, l'élaboration du miel

L'appétence naturelle des abeilles pour tout ce qui est sucré les amène à butiner différentes sources. Le miel est élaboré par les abeilles à partir de substances sucrées végétales provenant soit (**Hoyet, C, 2005**) :

- Des nectars de plantes (essentiellement de fleurs)
- Des exsudats rejetés par des insectes piqueurs et suceurs (puceron essentiellement)
- Exceptionnellement, de jus de fruits déjà attaqués par d'autres insectes où par de petits animaux (les pièces buccales de l'abeille ne lui permettant pas de perforer les fruits)

#### 3.1. A partir du nectar

Le nectar, qui provient du latin *nectarium* signifiant « breuvage des Dieux », », C'est la ressource sucrée la plus régulière et la plus répandue. Il est produit par des organes spécifiques aux végétaux à fleurs dénommés nectaires ou glandes nectarifères. On en distingue deux types: les premiers, situés le plus souvent à la base des pétales au cœur de la fleur, sont appelés nectaires floraux. Quant aux autres, ils peuvent se trouver sur d'autres parties de la plante comme les bractées, les pétioles ou encore à la base de certaines feuilles comme celles du laurier, il s'agit alors de nectaires extra-floraux (**Clement, 2011**).

Le nectar est formé à partir de la sève de la plante au niveau des cellules des glandes nectarifères où siègent des transformations biochimiques complexes, conférant au précieux liquide une composition très variée. C'est une solution acide et sucrée destinée à attirer les insectes pollinisateurs tels que les abeilles, composé essentiellement d'eau (80%) et de sucres (20%) à des concentrations pouvant être variables, il peut de ce fait être plus ou moins visqueux. Les sucres principalement retrouvés sont le saccharose (miel de Rhododendron), le glucose (miel de Lierre) ou le fructose (miel d'Acacia), dépendant de l'origine florale (**Darrigol, 2007**).

En outre, le nectar contient en quantité infime des acides organiques, des protéines (enzymes et acides aminés libres), des composés inorganiques, des vitamines et des pigments phénoliques issus des pollens et exprimant un arôme et une couleur propre à chaque espèce végétale. Ces substances attribueront au miel une véritable « carte d'identité » phytosociologique (**Koehler, 2015**).

La production nectarifère peut varier selon plusieurs facteurs dépendants d'une part de la fleur (taille, durée de floraison, structure de l'inflorescence), et d'autre part de l'environnement (température, humidité du sol, moment de la journée, situation géographique ou altitude et latitude). Dans des conditions optimales, une colonie peut récolter jusqu'à 5 kilogrammes de nectar par jour (**Apimondia, 2001**).

### 3.2. A partir du miellat

Il s'agit des excréments d'insectes suceurs parasites des végétaux (pucerons, cochenilles, cicadelles) qui se nourrissent de sève élaborée. Cette sève est digérée puis excrétée par les parasites sous forme de gouttelettes sirupeuses récoltées par les butineuses (**Gharbi M, 2011**).

La composition du miellat est plus proche de celle de la sève végétale que celle du nectar: il est plus riche en azote, en acides organiques et en minéraux. On y trouve également plus de sucres complexes (qui ont été synthétisés dans le tube digestif des insectes suceurs) tels que le mélizitose et l'erlose (**Jean-Prost P, 2005**).

Lorsque le nectar abonde, les butineuses le préfèrent au miellat. Cependant, le miellat est une source alimentaire intéressante quand les conditions climatiques sont défavorables à la récolte du nectar notamment en temps sec (**Gharbi M, 2011**) (**Marion A, 2016**).

Au sein de la ruche, chaque abeille a un rôle bien défini qui évolue au cours de sa vie. Ainsi, les abeilles butineuses qui sont responsables de la récolte du nectar ou du miellat (**Irlande, 2010**) effectuent chacune entre 20 et 50 voyages par jour, dont chacun demandant environ 15 minutes. Le rayon d'action moyen se situe entre 500 mètres et 2 kilomètres, d'où l'importance, en plus des conditions climatiques et de la nature du sol, de la végétation des alentours du rucher.

Selon **Gonnet et Vache (1985)**, les butineuses récoltent le nectar et le miellat et en y ajoutant leur salive qui comporte une enzyme : L'invertase (ou saccharase) qui entame la transformation saccharose en un mélange de glucose et de lévulose, s'exprime par l'équation suivant :



Cette opération commence dans le jabot de la butineuse, les modifications physicochimiques se poursuivent dès l'arrivée à la ruche. En effet, la butineuse transfère alors sa récolte à des abeilles ouvrières d'intérieur qui ne vont pas régurgitations successives d'une abeille à une autre (**la trophallaxie**), et l'enrichissent en matières spécifiques et notamment en enzymes.

Les principales enzymes sont :

- La diastase qui permet de modifier l'amidon
- L'invertase qui divise le saccharose en glucose et en fructose

- Le glucose oxydase qui, à partir du glucose, produit de l'acide gluconique et du peroxyde d'hydrogène.

Et d'autres sucres sont synthétisés comme l'erlose et la raffinose. Ensuite les ouvrières déposent le miel dans les alvéoles et à l'aide de la chaleur et la ventilation des abeilles ventileuses le miel se concentre et perd jusqu'à 14 à 25% de son eau (**Rossant., 2011**).

Une fois remplie le miel, l'alvéole est obturée par opercule de cire qui permet de le garder dans bonnes conditions, pourra alors récolter par un apiculteur, tandis que les abeilles conserveront leurs réserves pour passer l'hiver (**Marchenay et Berrard, 2007**).

### 4. Variétés de miels

Il existe nombreuses variétés de miel qui peuvent être classées de façon diverses : Le miel varie selon l'origine florale. En fonction de l'origine sécrétoire : miel de nectar et le miel de miellat.

#### 4.1. Miels monofloraux

Les miels monofloraux, ou « miels de cru », sont élaborés à partir du nectar et/ou du miellat d'une espèce végétale unique ou prépondérante. Leur récolte n'est cependant pas toujours aisée puisqu'ils sont produits dans un environnement où les fleurs doivent être parfaitement identifiées par l'apiculteur. Pour inciter les abeilles à confectionner ce type de miel, il suffit d'installer les ruches à proximité directe des plantes recherchées : les butineuses iront alors naturellement vers la source la plus proche et la plus abondante. Bien sûr, il est presque impossible de certifier qu'un miel est unifloral à 100%, d'autres nectars provenant d'autres plantes pouvant s'y mélanger mais en très petite quantité. En théorie, il serait donc envisageable de produire autant de miels monofloraux qu'il existe de fleurs (**FOURNIER, 2009**).

#### 4.2. Miels polyfloraux

Les miels polyfloraux, ou miels « mille fleurs », sont produits à partir du nectar et/ou du miellat de plusieurs espèces végétales sans prédominance particulière : ils résultent d'un butinage dans un environnement où plusieurs variétés de plantes donnent simultanément du nectar. Nous pouvons citer par exemple le miel de forêt qui résulte d'un mélange de nectars et de miellats provenant de l'épilobe, de la ronce, des bruyères, du lierre, du chêne, du hêtre, du tilleul et de divers conifères (**CLEMENT, 2011**).

### 5. Composition et caractéristiques physico-chimiques du Miel

#### 5.1. Composition chimique du miel

La composition précise du miel varie selon les espèces végétales sur lesquelles l'abeille butine, mais les principaux constituants sont les mêmes dans tous les miels.

### 5.1.1. Eau

La teneur en eau des miels varie entre 14 et 25%. L'optimum se situe autour de 17%, car un miel trop épais est difficile à extraire et à conditionner, tandis qu'un miel trop liquide riche en eau risque de fermenter.

### 5.1.2. Sucre

Le miel a constitué pendant des millénaires en Occident, la seule source abondante de matières sucrées dont on pouvait disposer (**Canini et al.,2005**). Chaque miel susceptible de contenir une bonne dizaine de sucre, ce sont des mono, di, tri ou polysaccharides représentaient les 80% de poids total de miel dont la composition moyenne est rassemblée dans le tableau suivant (**Bonté et Desmoulière, 2013**). Les glucides sont responsables de plusieurs propriétés physico-chimiques du miel tels que la viscosité, l'hygroscopicité et la granulation (**Can et al.,2015**).

#### ➤ Rapport fructose/glucose

**Shin et Ustinol, 2005** ont montré que les hexoses (fructose et glucose) dominant toujours ; le rapport des hexoses entre eux est la caractéristique de certains miels. Les miels contiennent des quantités à peu près égales de ces hexoses, le fructose domine légèrement. En revanche, le miel élaboré par les abeilles butinant presque exclusivement la même espèce végétale, contient souvent plus de fructose que de glucose ou rarement d'avantage de glucose que de fructose (**Dailly, 2008**).

Les miels riches en fructose restant longtemps liquides et ne cristallisent souvent qu'au bout de plusieurs années. Les miels riches en glucose (F/G inférieur à 1 %) sont plus rares ; ils cristallisent en général aussitôt après la récolte et parfois déjà dans rayons, on cite à titre d'exemples ; le miel de pissenlit et le miel de colza (**Polus, 2008**).

#### ➤ Saccharose

Des récentes analyses ont montré que la teneur en saccharose des miels naturels est généralement plus basse (la limite maximale est de 10%), souvent elle n'atteint même des quantités mesurables (**Guler et al.,2007**).

#### ➤ Maltose

La teneur en maltose est sensiblement plus élevée que la teneur en saccharose, aussi bien dans les miels de fleurs que dans les miels de miellat. Ces derniers lorsqu'ils sont purs, contiennent souvent 2 à 3 fois et parfois jusqu'à 10 fois plus de maltose que de saccharose. Compte tenu de l'ensemble du groupe de Maltose, il est possible de rencontrer des miels contenant 10% de maltose et d'iso maltose (**Cavia et al.,2006**).

#### ➤ Mélézitose (tri saccharides)

Une teneur élevée en mélézitose est caractéristique de certain miel de miellat, tandis que ce sucre fait défaut dans les miels de fleurs, il peut constituer 4% à 11% de sucres totaux, allant jusqu'à 16% de la matière sèche. Les miels riches en mélézitose se cristallisent souvent alors qu'il est été encore dans les rayons de sortes qu'ils sont difficiles à récolter. Parmi ces miels

riches en mélézitose et difficiles à centrifuger, on trouve les miels élaborés à partir du miellat de mélèze, de tilleul ou certaines variétés d'épicéa, certains miellats arrivent à renfermer des taux de mélézitose atteignant 15% à 18% (**Kayacier et Karaman, 2008**).

### 5.1.3. Vitamines

Il convient de rappeler tout d'abord que le miel est un aliment pauvre en vitamine (**Bogdanov et Matzke, 2003**). Les vitamines proviennent surtout des grains de pollen en suspension par une filtration poussée on les élimine en grande partie et par conséquent il représente une quantité pratiquement négligeable dans les miels filtrés (**Ciulu et al., 2011**). (**Tableau 07**)

**Tableau 07:** Vitamines du miel dans 100g (**White., 1982**).

Vitamines	Teneur dans 100g de miel
B1	0.004 à 0.006 mg
Complexe B	//
Riboflavine	0.02 à 0.006 mg
Acide nicotinique	0.11 à 0.36 mg
B6 ((pyridoxine)	0.008 à 0.32 mg
Acide pantothénique	0.02 à 0.18 mg
Acide folique	//
B12	//
C (acide ascorbique)	2.2 à 2.4 mg

### 5.1.4. Oligo-éléments

Les éléments minéraux représentent une teneur de 0.2 % du poids total des miels en provenance de nectar et jusqu'à 1% pour les miels de miellat avec plus d'une trentaine d'éléments inventoriés : aluminium, argent, brome, calcium, chlore, chrome, cuivre, fer, magnésium, nickel, or, potassium ... etc. Ces éléments minéraux ne sont pas toujours tous présents dans un miel déterminé. Par contre, certains le sont systématiquement dans tous les miels et souvent alors en grande quantité notamment le potassium qui correspond au premier cation intracellulaire indispensable à la vie. D'une manière générale les miels foncés sont globalement plus riches quantitativement en matières minérales que les miels clairs (**Irlande, 2010**).

### 5.1.5. Autres

- Les acides aminés et protéines : ils sont présents en faible quantité dans le miel (0,26%) et la teneur en azote est négligeable, de l'ordre de 0,041%. Il s'agit essentiellement de peptones, d'albumines, de globulines et de nucléoprotéines qui proviennent soit de la plante (nectars, grains de pollen), soit des sécrétions de l'abeille. Il y a également des traces d'acides aminés comme la proline, la trypsine, l'histidine,

l'alanine, la glycine, la méthionine, etc. La proline est le plus abondant des acides aminés du miel. La quantité de proline donne une indication sur la qualité du miel, et elle ne doit pas être inférieure à 183 mg/ kg (**Meda A. et al., 2005**).

- On peut aussi retrouver dans le miel, des pollens, des spores, des algues unicellulaires, des levures osmotolérantes (responsables de la fermentation), et des champignons microscopiques. Toutefois, le miel possédant une forte pression osmotique, les microorganismes qui parviennent dans le miel ne peuvent pas s'y développer. On trouve dans le miel beaucoup moins de bactéries que dans d'autres produits d'origine animale. Il n'y a en particulier, aucune sorte de bacilles pathogènes pour l'homme. On y trouve par contre des *Paenibacillus larvae* à l'origine de la très redoutée épizootie des abeilles (la loque américaine), (**www.Produits apicoles 23A miel.fr**), (**voir la partie 7 du chapitre V**).
- Des enzymes sont présentes comme : amylase, glucose oxydase,  $\alpha$ -glucosidase, Catalase, acide phosphatase. (**Cornara et al, 2017**). et la proportion de lipides est infime sous forme de glycérides et d'acides gras (acide palmitique, oléique et linoléique), ils proviendraient vraisemblablement de la cire.

## 5.2. Caractères physico-chimiques du miel

### 5.2.1. Viscosité

La viscosité du miel dépend de trois facteurs qui sont, la teneur en eau, la composition chimique et de la température (**Louveaux, 1985 in Amri, 2016**). La viscosité diminue au fur et à mesure que la température augmente (**Koechler, 2015**).

### 5.2.2. Coloration

La couleur du miel peut aller d'une teinte presque incolore au brun sombre. Le chauffage, le vieillissement ainsi que la lumière provoquent une intensification de la coloration du miel (**Louveaux J, 1968**).

### 5.2.3. Saveur

Le goût et l'arôme varient et dépendent de l'origine végétale.

### 5.2.4. Conductibilité thermique

La conductivité thermique est une mesure du transfert de chaleur. Elle est aussi désignée en tant qu'indice thermique. La conductivité du miel est relativement faible. Le miel un mauvais conducteur de la chaleur (**Gonnet et Vache, 1985 in Amri, 2016**).

### 5.2.5. Conductibilité électrique

La conductivité électrique représente un bon critère pour la détermination de l'origine botanique du miel (**Amri, 2016**), Car elle permet de distinguer facilement les miels de miellats des miels de nectar, Elle est exprimée en Siemens par centimètre (S/cm).

### 5.2.6. Degré d'hygroscopie

Le miel se conserve dans un endroit sec puisqu'il est hygroscopique, à température ambiante stable (température optimale de 14°C) et à l'abri de la lumière.

### 5.2.7. Le pH

Sa valeur varie en général entre 3.5 et 5.5, elle est due à la présence des acides organiques (**Bogdanov et al., 2004**), notamment l'acide gluconique qui résulte de la transformation du glucose par l'action d'une bactérie *Gluconobacter* lors de la maturation du miel. Le miel contient aussi de l'acide acétique, citrique, lactique, formique, succinique (**Blanc, 2010**). Il est généralement inférieur à 4 dans le cas des miels de nectar, et supérieur à 5 pour ceux de miellats (**Koechler, 2015**).

## 6. Propriétés thérapeutiques de Miel

Le miel est utilisé depuis l'antiquité en médecine traditionnelle, il est retrouvé également en médecine moderne. Cette substance naturelle est souvent considérée comme un «alicament ». En effet, elle est créditée de nombreuses propriétés thérapeutiques et pharmacologiques.

### 6.1. Activité antioxydante

Les antioxydants jouent un rôle important dans la préservation des aliments et la santé humaine, par désactivation et stabilisation des agents d'oxydation (espèces réactive oxygénées) responsables de nombreuses maladies. (**Ames et al.,1993 ; Meda et al., 2005**). L'activité antioxydant du miel est due à la présence de nombreux composants parmi lesquels on retrouve les flavonoïdes, les acides phénoliques, la vitamine C, la vitamine E, etc. Il a été mis en évidence qu'une forte corrélation existait entre l'activité antioxydant et la teneur en acides phénoliques (**Oryan et al.,2016**).

### 6.2. Action antibactérienne

L'activité antibactérienne du miel est principalement due à sa forte teneur en sucres, plusieurs hypothèses concernant le mécanisme d'action peuvent être envisagées. Tout d'abord, comme nous l'avons vu précédemment, le miel, quel que soit son origine, contient de fortes quantités de sucres mais très peu d'eau. Ce dernier facteur empêche la prolifération bactérienne. De plus, l'hyperosmolarité du miel contribue à extraire l'eau contenue dans les œdèmes mais également dans les bactéries ce qui a pour conséquence leur déshydratation et leur élimination.

Cependant, même dilués les miels restent actifs face aux bactéries. Ceci est dû à la production de peroxyde d'hydrogène en présence d'eau grâce à l'activation d'un glucoseoxydase. Cette enzyme a pour rôle d'oxyder le glucose en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier est alors le composant principal responsable de l'activité antibactérienne du miel (**Irlande., 2010**).

Le miel peut également contenir des substances antimicrobiennes telles que la défensine-1 et le méthylglyoxal (**Des moulière., 2013**).

La variation de cette activité antibactérienne dépend de :

- La concentration en miel
- Son origine florale
- Son acidité
- La quantité de peroxyde d'hydrogène produite
- L'action de la catalase
- La chaleur qui détruit l'activité du miel (même s'il paraît stable pour des températures inférieures à 40°)
- De la durée de conservation (qui peut aller jusqu'à 2 ans)
- De la lumière, et surtout la lumière directe du soleil (**Fanny., 2015**).

### 6.3. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est une réponse biologique normale du corps pour éliminer les stimuli nuisibles et initier le processus de cicatrisation. Durant cette phase, on retrouve beaucoup de radicaux libres qui peuvent endommager les lipides, les protéines et les acides nucléiques qui sont des composants essentiels au fonctionnement des cellules.

Le miel est capable de diminuer les dommages causés par les radicaux libres et empêche ainsi la nécrose des tissus. Les espèces réactives de l'oxygène qui sont formées lors de la phase inflammatoire activent les fibroblastes qui produisent des fibres de collagène pour former le tissu de cicatrisation. Le prolongement de cette phase inflammatoire conduit aux cicatrices pathologiques et à de la fibrose.

### 6.4. Action énergétique

La valeur énergétique du miel est d'environ 350 kcal/100g. Les sucres simples directement assimilables, les vitamines et les minéraux qu'il contient en font un aliment de grande qualité. Chez l'homme, il est associé à la pratique sportive où il assure un meilleur rendement physique, prolonge l'effet d'endurance, permet une plus grande résistance à la fatigue.

Il est également recommandé en cas de carence en tant que complément alimentaire, pour l'assimilation d'autres éléments... (**Donadieu 1984 in Apimondia 2001**).

### 6.5. Action antiparasitaire

Le miel en diverses solutions a montré des effets inhibiteurs in-vitro sur le protozoaire *Leishmania* sp. Cet effet est supérieur à celui créé par une solution de sucre classique (**Zeina et al. 1997**).

### 6.6. Action cicatrisante

Au cours de la cicatrisation, le miel stimule la formation du tissu de granulation et facilite l'épithélialisation (**Salcido, 2008**). Il a été démontré que le miel stimule les monocytes pour produire des cytokines inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6), ayant un rôle important et favorable dans la phase inflammatoire du processus de cicatrisation (**Tonks et al., 2003**).

Une autre étude a montré que le miel est capable d'activer la prolifération des kératinocytes (notamment lors du processus d'épithélialisation), en régulant de façon positive l'expression de certaines cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et TGF- $\beta$ ) et MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) (**Majtan et al., 2010**). Cependant, des études complémentaires seraient nécessaires pour révéler les mécanismes exacts par lesquels le miel agit sur la modulation de l'inflammation et sur la libération de facteurs de croissance, et pour préciser les mécanismes moléculaires qui participent à l'activation des kératinocytes.

### 6.7. Effet antidiabétique

L'utilisation de miel dans le diabète de type I et de type II était associée à un indice glycémique significativement plus bas qu'avec le glucose ou le saccharose dans le diabète normal. Il a été démontré que le miel piègeait les espèces réactives de l'oxygène, améliorait le stress oxydatif et réduisait l'hyperglycémie (**Beretta G et al, 2007 ; Erejuwa OO et al,2010**). Alors que la supplémentation en miel chez le rat diabétique améliore le stress oxydatif rénal indépendamment de la dose, son effet hypoglycémiant est dose-dépendant (**Erejuwa OO et al,2010**).

C'est un peu surprenant car le miel est sucré et riche en sucres et il n'aurait pas dû exercer d'effet hypoglycémique dose-dépendant. Pour expliquer cette découverte surprenante, il est supposé que le fructose et les oligosaccharides présents dans le miel pourraient en quelque sorte contribuer à l'effet hypoglycémique observé (**Erejuwa OO et al,2012**) (**Erejuwa OO et al,2011**).

En plus de ses effets sur le stress oxydatif et l'hyperglycémie, la supplémentation en miel améliore plusieurs troubles métaboliques couramment observés dans le diabète. Ceux-ci incluent des niveaux réduits de transaminases hépatiques, de triglycérides et d'hémoglobine glycosylée (HbA1c) ainsi qu'une augmentation du cholestérol HDL (**Busserolles J et al,2002**) (**Erejuwa OO et al,2011**).

## 7. Utilisation thérapeutique de miel

### 7.1. Usages externes

- Applications sur la peau et les muqueuses

Les applications sur la peau et les muqueuses De nombreux rapports médicaux, dans le monde, décrivent les effets bénéfiques du miel sur la guérison des plaies, des escarres, des brûlures, des plaies post chirurgicales, des lésions eczémateuses, des lésions psoriasiques... etc. L'efficacité du miel pour soigner des escarres, l'une située à la cheville l'autre concernant la région sacrée chez deux de ses patients, a été montrée par Van der Weyden (2003). Les patients souffrant de cancers doivent parfois subir des séances de radiothérapie et ce type de traitement entraîne des lésions et des ulcérations très douloureuses. Lorsque les tumeurs affectent l'appareil digestif haut, les patients souffrent d'ulcérations du tube digestif. Celles-ci provoquent de douloureuses dysphagies ce qui rend difficile l'acceptabilité et l'observance du traitement. Ces souffrances ont aussi une incidence sur leur état général puisqu'ils s'alimentent beaucoup plus difficilement. Des chercheurs ont essayé de soulager ces patients avec du miel (**Chiba et al., 1985 ; Biswal et al., 2003**).

Leurs résultats sont encourageants : le miel protège les muqueuses et ainsi la plupart des patients ne développent que des lésions partielles beaucoup moins douloureuses.

### ➤ En ophtalmologie

Le miel était utilisé dans des temps anciens pour soigner des pathologies oculaires. (Emarah, 1982) a étudié l'effet thérapeutique du miel sur des pathologies oculaires telles que des kératites, des conjonctivites et des blépharites. Le miel a été appliqué comme une pommade ophtalmique sous la paupière inférieure des patients. En effet, 85% des sujets traités au miel ont présenté une amélioration notable de leur pathologie. Pour les 15% restants, aucune aggravation de leur inflammation oculaire n'a été constatée.

## 7.2. Usages internes

### ➤ Gastro entérites

Le traitement des gastro entérites infantiles consiste essentiellement en une réhydratation avec des solutés à base de glucose et d'électrolytes (Molan ,2001), a remplacé le glucose des solutés de réhydratation par du miel concentré à 5% (v/v). Pour ce qui est des troubles digestifs provoqués par des bactéries, les épisodes diarrhéiques ont été raccourcis chez le groupe de sujets traités avec la solution à base de miel en comparaison avec celui des individus ayant reçu la solution avec le glucose (MOIAN P.c,2001).

Par contre lorsque les troubles sont liés à des virus, l'épisode diarrhéique n'est pas plus court avec les solutions à base de miel. Ces résultats tendent à montrer que c'est la composante antibactérienne qui entre en jeu dans cette thérapie mellifère. En Europe, les gastro entérites sont très majoritairement d'origine virale (Rotavirus) ; par contre, dans les pays en voie de développement, ce sont les bactéries (Salmonelles, colibacilles, shigelles) qui sont le plus souvent impliquées. De plus, le miel est tout aussi efficace que le glucose pour la réhydratation. Tout comme le glucose, le miel favorise l'absorption de l'eau et du sodium mais il présente un avantage supplémentaire : le fructose facilite l'absorption du potassium. Les effets anti-inflammatoire et cicatrisant du miel sont aussi bénéfiques pour traiter l'inflammation et les éventuelles lésions liées à ces troubles gastro-intestinaux (Molan P.C, 2001).

### ➤ Affections respiratoires

Le miel possède des effets antitussifs, expectorants et adoucissants qui aident à lutter contre les rhinites, les sinusites et le rhume des foins. Le miel a aussi un effet béchique. Ainsi les miels d'Eucalyptus, de Lavande, de Thym sont préconisés pour traiter ces infections. Or ces plantes contiennent des huiles essentielles qui sont connues pour leurs effets antiseptiques de la sphère respiratoire. Les propriétés anti inflammatoires des miels peuvent aussi apaiser les gorges douloureuses (Molan P.C,2001).

## 7.3. Usages vétérinaires

### ➤ Traitement des mammites chez les bovins

Le miel s'est révélé intéressant en usage vétérinaire. L'inflammation des mamelles des vaches laitières est une pathologie courante. Classiquement, une antibiothérapie est instaurée. Mais, ce traitement présente des inconvénients : d'une part son coût élevé, et d'autre part, le lait ne peut être commercialisé avant la disparition de toute trace d'antibiotique.

Une étude néozélandaise (**Allen et al., 1997**) a montré que le miel inhibe la croissance des bactéries les plus fréquemment impliquées dans les mammites comme *Actinomyces pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*...

L'utilisation du miel présente un double avantage : le coût du traitement est relativement faible et le lait n'est pas "pollué" comme avec les antibiotiques.

Le miel apparaît donc comme une alternative intéressante à l'antibiothérapie pour traiter les mammites.

### ➤ Traitement de plaies

Du fait de ses qualités cicatrisantes, le miel intéresse aussi les vétérinaires (**Simon et al., 1997**). Rappelle le cas d'une génisse Prim'Holstein âgée d'un an soigné par du miel. L'animal présentait trois plaies profondes suite à un chevauchement de barrière. Au bout de deux mois de traitement, les vétérinaires ont obtenu une cicatrisation totale des lésions.

# **Partie expérimentale**

# **Matériels et méthodes**

Notre travail expérimental a été réalisé au niveau du laboratoire de recherche de Pharmacognosie et Api-Phytothérapie, et à l'animalerie de l'université de Mostaganem. Ses analyses biochimiques effectuées ont été élaborées au niveau du laboratoire privé d'analyse médicale à Mostaganem.

Le traitement choisi dans notre expérimentation est d'une part, le miel en tant que traitement naturel du diabète et cicatrisation, la variété choisie est celle du sidir récolté dans la région de Djelfa (Algérie) en 2018. (**Figure12, 13**)

Et d'autre part le Metformine® comme traitement synthétique tandis que pour l'activité cicatrisante on a utilisé le Madécasol®.



**Figure 12** : miel du Sidir



**Figure 13** : Wilaya de Djelfa sur la carte d'Algérie

## 1. Matériel biologique

Un effectif de 30 rats males et de 45 femelles de souche Wistar, d'un poids corporel variant entre 200 et 300g provenant de l'institut pasteur d'Alger a été choisi pour notre expérimentation.

Les rats ont bénéficié d'une période d'adaptation et préparation de deux semaines durant laquelle ils ont reçu un régime alimentaire standard et un accès libre à l'eau du robinet.

Afin de respecter l'horloge biologique des animaux et de ne pas les stresser, les conditions expérimentales au niveau de l'animalerie étaient constantes et adaptés selon le rythme nyctéméral (cycle de 12h lumière/obscurité) (Wu et Huan, 2008).

Les conditions climatiques étaient adéquates pendant la période d'expérimentation, suite à une température ambiante ainsi qu'une favorable aération.

## 2. Répartition des rats

Les rats ont été répartis en trois groupes :

- A- Le 1<sup>er</sup> groupe est pour le test de toxicité on y a utilisé 3 lots de 3 rats chacun.
- B- Le 2<sup>ème</sup> groupe est pour l'activité antidiabétique on y a utilisé 6 lots de 5 rats males chacun.
- C- Le 3<sup>ème</sup> est pour l'effet cicatrisant on y utilisé 6 lots
  - Trois lots diabétiques
  - Trois lots non diabétiques

### 3. Test de toxicité

Le principe de ce test est d'observer l'effet de 3 doses différentes (5%,10% et 20%) du miel sur les rats suite à l'apparition ou non de signes de toxicité, changement de comportement : hyperactivité, inactivité, sommeil, mort ou autres. Les animaux ont été surveillés et observés attentivement pendant les 4 premières heures et quotidiennement par la suite pendant 14 jours. (OCDE, 2002)

- ❖ Lot n°1 : reçoit le miel à raison de 5% par gavage (0,5 ml/100g du poids corporel).
- ❖ Lot n°2 : reçoit le miel à raison de 10% par gavage (0,5 ml/100g du poids corporel).
- ❖ Lot n°3 : reçoit le miel à raison de 20% par gavage (0,5 ml/100g du poids corporel).

### 4. Test de l'activité antidiabétique (d'après Adewole et al, 2006 et 2010)

Après l'induction du diabète par la Streptozotocine chez tous les lots d'expérimentation en fonction de leurs poids corporels sauf le lot de rats témoins et après 15 jours de stabilisation les rats sont traités au miel à raison de 0.5ml/ 100g et au Metformine® à raison de 33.33mg/kg durant 58 jours (15 jours (2 semaines) avant traitement et 28 jours (4 semaines) de traitement et 15 jours (2 semaines) après traitement).

Les rats ont été répartis en 6 lots comme suit :

- ❖ Lot T<sup>-</sup> (n=5) : reçoit de l'eau distillée pendant 28 jours, par voie orale (gavage).
- ❖ Lot D (n=5) : reçoit de l'eau distillée pendant 28 jours, par voie orale (gavage).
- ❖ Lot T<sup>+</sup> (n=5) : reçoit du Metformine® pendant 28 jours, par voie orale (gavage).
- ❖ Lot G<sub>1</sub> 5% (n=5) : reçoit du miel à raison de 5% pendant 28 jours, par voie orale (gavage).
- ❖ Lot G<sub>2</sub> 10% (n=5) : reçoit du miel à raison de 10% pendant 28 jours, par voie orale (gavage).
- ❖ Lot G<sub>3</sub> 20% (n=5) : reçoit du miel à raison de 20% pendant 28 jours, par voie orale (gavage).

Le poids corporel et le taux de glycémie ont été mesurés chaque semaines en utilisant un glucomètre d'une marque déposé appelé vital check®, la consommation d'eau mesurer chaque jour durant toute la période de l'expérimentation (58 jours) (**Figure 14, 15**)

#### 4.1 Induction du diabète :

L'induction du diabète a été réalisée par la Streptozotocine à raison de 65mg/Kg par voie intrapéritonéale (IP) à dose unique chez tous les lots sauf le lot témoin (**Furman, 2015**)



**Figure 14:** administration du STZ par voie intrapéritonéale aux lots diabétiques



**Figure 15 :** gavage par sonde

#### 4.2. Paramètres biochimiques étudiés

Après l'achèvement de l'expérimentation les rats sont sacrifiés suite à leurs mises à jeun pendant 8 heures. Leur sang prélevé de la veine porte a été mis dans des tubes héparines, centrifugé pour la récupération du plasma nécessaire pour effectuer les analyses biochimiques étudiés suite à l'utilisation d'un automate d'analyse biochimique Biosystems ainsi qu'un ionogramme Human (Humalyte Plus). Les analyses biochimiques effectuées sont : Glycémie, Bilan lipidique (Cholestérol, Triglycérides, HDL et LDL), Bilan hépatique (TGO, TGP) et Bilan rénal (Ionogramme, Créatinine et Urée). (**Figure 16, 17, 18**)



**Figure 16 :** Les échantillons du sang prélevés



**Figure 17 :** Automate d'analyse biochimique Biosystems



**Figure 18 :** Ionogramme Human (Humalyte Plus)

### 4.3. Etude histologique

A la fin de l'expérimentation (58 jours), les rats sont anesthésiés au chloroforme par voie respiratoire, sacrifié, et le pancréas est prélevé pour une étude histologique au niveau du laboratoire de Pharmacognosie et Api-Phytothérapie de Mostaganem (LPAP) suivant le protocole de Marck, 2010.

- **Fixation :** Les organes prélevés sont fixés par du formol à 10%.
- **Macroscopie :**
  - Prise du pancréas en entier non fragmentés.
  - Introduction du pancréas dans des cassettes d'inclusion, ces dernières marquées sur leur bord.
- **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% durant 1 heure.
- **Inclusion (Enrobage) :**  
Mise de la pièce prélevée dans un moule en acier et son enrobage avec la paraffine liquide. Une fois le bloc préparé, il est stocké dans un congélateur (-20°C).

### Microtomie

- Réalisation des coupes sur le bloc à l'aide d'un microtome. L'ensemble des tranches obtenus forme un ruban de qualité très fine (4µm)
- Etalement et collage des coupes sur les lames de verre : l'étalement des coupes peut être effectué sur une plaque chauffante. Afin d'éviter la formation de plis et de stries.
- Séchage des lames : il est réalisé dans une étuve à 37° C pendant toute la nuit.

### Coloration

La coloration a été réalisée par traitement des échantillons par plusieurs produits et dans plusieurs bacs. Elle a été effectuée sur les étapes suivant :

#### A- Déparaffinage

Toute coloration d'une coupe histologique se doit de débiter par l'élimination de la paraffine des tissus pour que les colorants puissent pénétrer.

- 1 bac de toluène/ xylène durant 10 minutes.

#### B- Réhydratation

Consiste à substituer progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol pour amener à l'eau.

- 1<sup>ier</sup> Bac d'éthanol à 70% durant 5min.
- 2<sup>ème</sup> Bac d'éthanol à 80% durant 5min.
- 3<sup>ème</sup> Bac d'éthanol à 96% durant 5 min
- Rinçage à l'eau durant 10 min.

## C- Coloration

- 1<sup>ier</sup> bac d'hématoxyline de Harris durant 5-10min.
- 2<sup>ème</sup> bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- 3<sup>ème</sup> bac d'eau acidifiée, juste pour un trempage (2-3 gouttes d'acide chlorhydrique dans un bac d'eau)
- 4<sup>ème</sup> bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- 5<sup>ème</sup> bac d'eau mélangé au carbonate de lithium, juste pour un trempage 2 à 3 fois.
- 6<sup>ème</sup> bac de solution de lavage (eau) pour un simple rinçage.
- 7<sup>ème</sup> bac d'éthanol 96% durant 2min.
- 8<sup>ème</sup> bac d'éosine durant 5min.
- 9<sup>ème</sup> bac d'acétone juste pour un trempage afin de nettoyer les lames.
- 10<sup>ème</sup> bac d'acétone juste pour un trempage afin de nettoyer les lames.
- 11<sup>ème</sup> bac de toluène/ xylène, juste pour un trempage et en laissant les lames dans ce bac jusqu'au montage.

## Montage

Une goutte d'une résine synthétique (EUKITT) est déposée permettant de fixer la lamelle sur la lame en inclinant progressivement cette dernière de façon que la solution s'étende peu à peu et recouvre l'ensemble de la coupe sans emprisonner les bulles d'air afin de protéger de la dégradation chimiques des colorants qui s'oxydent à l'air. Ainsi la préparation est prête pour l'observation microscopique.

## Lecture microscopique

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

## 5. Test du pouvoir cicatrisant

Les rats ont été répartis en 6 lots comme suit :

Groupe 01 :

- ❖ Lot NDC (n=5) : Lot de rats témoins non diabétique non traités.
- ❖ Lot NDM (n=5) : Lot de rats non diabétiques traités au miel.
- ❖ Lot NDMD (n=5) : Lot de rats non diabétiques traités au Madécassol®.

Groupe 02 :

- ❖ Lot DC (n=7) : Lot de rats témoins diabétique non traités.
- ❖ Lot DM (n=7) : Lot de rats diabétiques traités au miel.
- ❖ Lot DMD (n=7) : Lot de rats diabétiques traités au Madécassol®.

Puis le traitement par le miel a été réalisé par application local sur la plaie

### 5.1. Induction du diabète

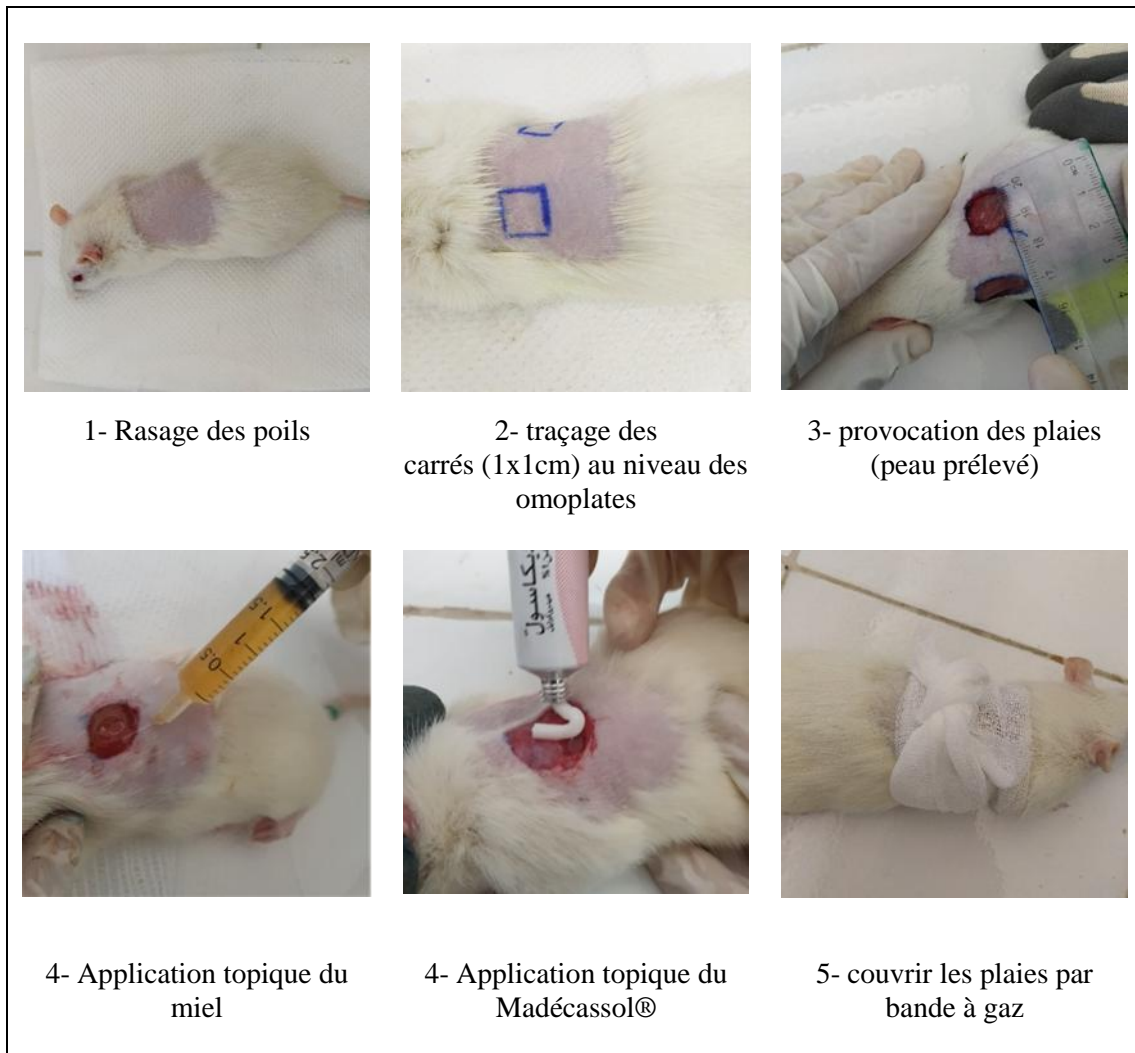
L'induction du diabète a été réalisée avec la Streptozotocine à raison de 60mg/Kg par injection intrapéritonéale (IP) à dose unique chez tous les lots diabétiques (DC, DMD et DM) (Furman, 2015)

Par ailleurs, l'évolution pondérale et la glycémie ont été mesurées avant et après l'injection du STZ. La mesure de glycémie se fait par un glucomètre (Vital Check®), tandis que la consommation d'eau était mesurée durant toute la période d'expérimentation.

### 5.2. Provocation des plaies

- Une fois que les rats sont correctement rasés du dos manuellement à l'aide d'une tondeuse électrique pour assurer une blessure facile et bien clair que l'on peut diagnostiquer tout au long de l'essai, ils sont anesthésiés au Kétamine® (100 mg/kg) et Lidocaïne® (10 mg/kg)
- Après l'avoir nettoyée la partie rasée avec de l'alcool chirurgicale, sur lequel deux carrés (1x1cm) sont dessinés pour chaque rat au niveau des omoplates afin d'obtenir des plaies homogènes.
- On coupe le pourtour des carrés avec des ciseaux stériles. Après provocation des plaies, ce jour est noté J0.
- Le traitement à base du miel et du Madécassol® sera quotidiennement par application topique pendant tout la durée de l'expérimentation.
- La surface des plaies est représentée sur une feuille transparente pour chaque groupe quotidiennement afin de pouvoir suivre l'évolution des plaies et les comparées par rapport au groupes traités et non traités et par rapport au groupes diabétiques et non diabétiques.
- Pour mesurer la surface des plaies on a recours au logiciel Image J.
- À la fin de l'expérimentation les rats sont anesthésiés au chloroforme par voie respiratoire et sacrifier, et la partie enlevée de la peau est coupée puis conservée dans des tubes à essais contenant du formol pour réaliser une analyse histologique ultérieure. (Figure 19)

**\*\*Remarque : l'étape de l'analyse histologique n'a pas été réalisée a cause du confinement.**



**Figure 19:** résumé des étapes du protocole de l'effet cicatrisant

### 5.3. Calcul de pourcentage de contraction des plaies

Le pourcentage de contraction de la surface de la plaie par rapport à la surface initiale a été mesuré selon la méthode décrite par Kim et al (2008) :

$$\% \text{ de contraction} = \left( \frac{S_0 - S_n}{S_0} \right) * 100$$

Avec : **S<sub>n</sub>** : Surface de plaie en cm<sup>2</sup> à J<sub>n</sub>

**S<sub>0</sub>** : Surface de plaie en cm<sup>2</sup> à J<sub>0</sub>

## 6. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes et l'écart-type à la moyenne (Moyenne  $\pm$  ESM). L'évaluation statistique est effectuée en utilisant le test t de Student. La valeur trouvée par le calcul du t peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p tel que :

**P > 0,05** = la différence non significative (ns)

**P < 0,05** = la différence significative \*

**p < 0,01** = la différence très significative \*\*

**p < 0,001** = la différence hautement significative \*\*\*

# **Résultats et Discussion**

## 1. Test de toxicité

L'observation réalisée sur les rats femelles suite à leur administration du miel à (5%, 10%, 20%) après les 4 premières heures et les 14 jours d'observation ne démontre aucun comportement inhabituel. Ainsi, notre miel ne présente aucun effet toxique pour les animaux d'expérimentation.

## 2. Activité antidiabétique

### 2.1. Evolution pondérale

Nous observons durant les 2 semaines qui précèdent le traitement des lots, une diminution hautement significative du poids chez l'ensemble des lots diabétiques comparativement au lot témoins (T<sup>-</sup>).

Cependant, en comparant les lots traités au lot diabétique on note une différence très significative chez les rats traités au metformine (T<sup>+</sup>) tandis que chez les rats traités par le miel DM (5%,10%,20%) une différence non significative est observée. (**Tableau 08**)

**Tableau 08** : changement et pourcentage du changement du poids corporel avant le traitement chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%). (## : P < 0.01 ; \*\*\* : P < 0.001 ; ns : P > 0.05)

Avant traitement (15 jours)				
	Poids initiale (g)	Poids finale (g)	Changement du poids (g)	Pourcentage du changement du poids (%)
T <sup>-</sup>	219,2	257,6	38,4	17,52
D	281,2	206,6	-74,6 <sup>***</sup>	-26,53 <sup>***</sup>
T <sup>+</sup>	204	175,75	-28,25 <sup>***</sup> ##	-13,85 <sup>***</sup> ##
DM 5%	225	164,2	-60,8 <sup>***</sup> ns	-27,02 <sup>***</sup> ns
DM10%	234	164,4	-69,6 <sup>***</sup> ns	-29,74 <sup>***</sup> ns
DM 20%	256,6	173,2	-83,4 <sup>***</sup> ns	-32,50 <sup>***</sup> ns

En période de traitement (28 jours) nous observons comparativement au lot témoin (T<sup>-</sup>) : chez les diabétique (D) et le lot diabétique traité par le miel DM (5%) une différence hautement significative (une diminution du pourcentage du changement du poids pour le lot D (1,71%) et pour le Lot DM (5%) une augmentation du leur pourcentage), pour les lots des diabétiques traités au miel DM (10% et 20%) une différence très significative tandis que pour le lot traités par le metformine (T<sup>+</sup>) une différence significative.

Cependant, en comparant le lot diabétique avec l'ensemble des lots traités par le miel D (5%,10%,20%) et le metformine (T<sup>+</sup>) on note une différence non significative. (**Tableau 09**)

**Tableau 09:** changement et pourcentage du changement du poids corporel pendant le traitement et chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%) (\* : P < 0.05 ; \*\* : P < 0.01 ; \*\*\* : P < 0.001 ; ns : P > 0.05)

Pendant traitement (28 jours)				
	Poids initiale (g)	Poids finale (g)	Changement du poids (g)	Pourcentage du changement du poids (%)
T <sup>-</sup>	253	279,2	26,2	10,36
D	214,33	210,67	-3,67 <sup>***</sup>	-1,71 <sup>***</sup>
T <sup>+</sup>	168,5	175,75	7,25 <sup>*ns</sup>	4,30 <sup>*ns</sup>
DM 5%	149,2	151	1,8 <sup>***ns</sup>	1,21 <sup>***ns</sup>
DM10%	154,2	157,75	3,55 <sup>**ns</sup>	2,30 <sup>**ns</sup>
DM 20%	159	161,5	2,5 <sup>**ns</sup>	1,57 <sup>**ns</sup>

Après le traitement en comparant le pourcentage du changement du poids des lots diabétiques aux lots de rats témoins non traités (T<sup>-</sup>) on observe : chez les rats diabétique (D), les rats diabétiques traités par le miel DM (10%,20%) ainsi que le lot traités par le metformine (T<sup>+</sup>) une différence non significative tandis que chez les diabétiques traités au miel DM (5%) une différence très significative est observée.

Cependant, en comparant l'ensemble des rats diabétiques traités avec les rats diabétiques non traités on observe une différence non significative du pourcentage de changement du poids corporel. (**Tableau 10**)

**Tableau 10 :** changement et pourcentage du changement du poids corporel après le traitement chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%) (\*\* : P < 0.01 ; NS : P > 0.05)

Après traitement (15 jours)				
	Poids initiale (g)	Poids finale (g)	Changement du poids (g)	Pourcentage du changement du poids (%)
T <sup>-</sup>	300,2	301	0,8	0,27
D	202	199	-3 <sup>NS</sup>	-1,49 <sup>NS</sup>
T <sup>+</sup>	181,5	186,25	4,75 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>	2,62 <sup>NS</sup>
DM 5%	167	176,5	9,5 <sup>**</sup> <sub>ns</sub>	5,69 <sup>**</sup> <sub>ns</sub>
DM 10%	160,75	164,75	4 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>	2,49 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>
DM 20%	168,5	163,25	-5,25 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>	-3,12 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>

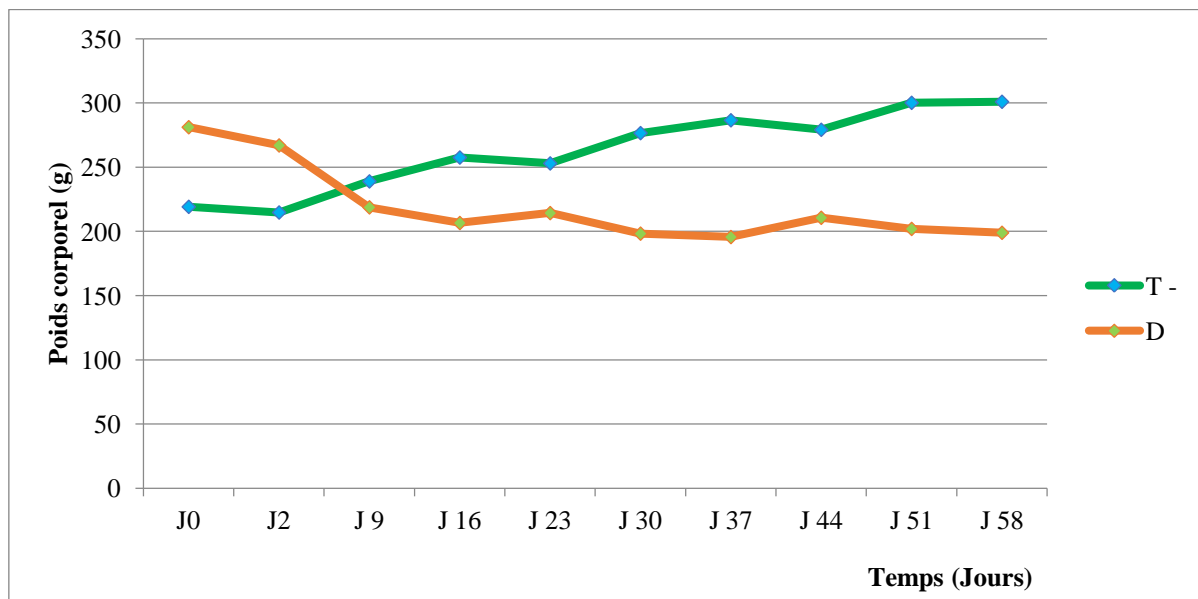
Nous observons tout au long du protocole d'expérimentation le pourcentage du changement du poids corporel comparativement au lot témoin (T<sup>-</sup>) une diminution hautement significative chez tous les lots diabétiques d'expérimentation : lot diabétiques (D), les rats diabétiques traités par le miel DM (5%,10%,20%) et les rats traités par le metformine (T<sup>+</sup>)

Cependant, en observons les résultats des pourcentages des changements de poids corporel comparativement au lot diabétique non traités (D) on trouve une différence non significative chez les lots diabétiques traités par le miel DM (5%,10%,20%) tandis que chez le lot de rats traités par le metformine une différence significative du pourcentage de poids corporel. (**Tableau 11**)

**Tableau 11** : changement et pourcentage du changement du poids corporel tout au long du protocole, chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%). (# : P < 0.05 ; \*\*\* : P < 0.001 ; ns : P > 0.05)

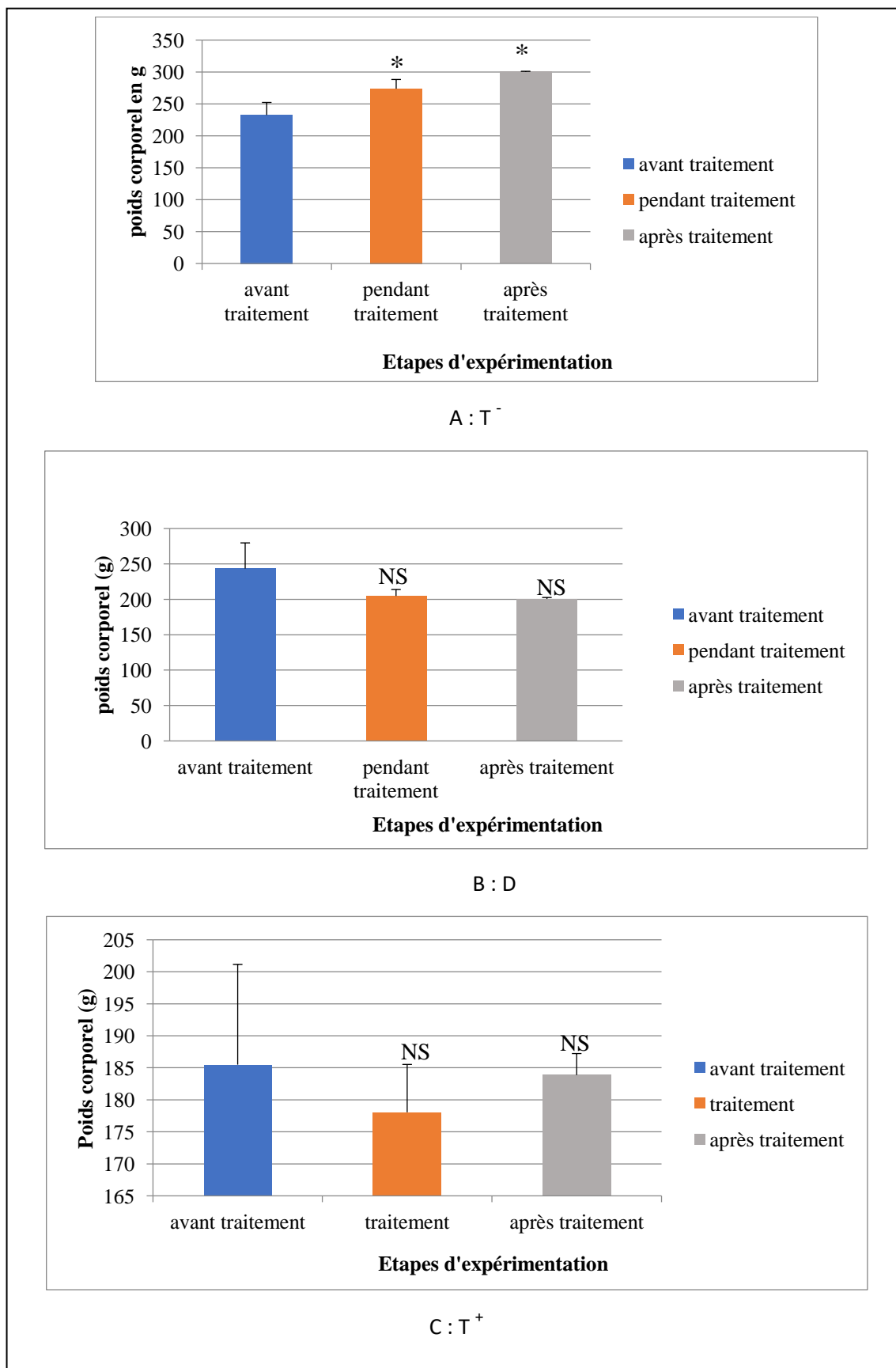
Tout au long de protocole (58 jours)				
	Poids initiale (g)	Poids finale (g)	Changement du poids (g)	Pourcentage du changement du poids (%)
T <sup>-</sup>	219,2	301	81,8	37,32
D	281,2	199	-82,2 <sup>***</sup>	-29,23 <sup>***</sup>
T <sup>+</sup>	204	186,25	-17,75 <sup>***</sup> <sub>#</sub>	-8,70 <sup>***</sup> <sub>#</sub>
DM 5%	225	176,5	-48,5 <sup>***</sup> <sub>ns</sub>	-21,56 <sup>***</sup> <sub>ns</sub>
DM10%	234	164,75	-69,25 <sup>***</sup> <sub>ns</sub>	-29,59 <sup>***</sup> <sub>ns</sub>
DM 20%	256,6	163,25	-93,35 <sup>***</sup> <sub>ns</sub>	-36,38 <sup>***</sup> <sub>ns</sub>

Nous constatons à partir des prises de poids corporel tout au long de notre expérimentation : qu'une perte de poids est remarquée chez le lot diabétique (D) par rapport au lot témoin (T) qui son poids n'a pas cessé d'augmenter. (**Figure 20**)

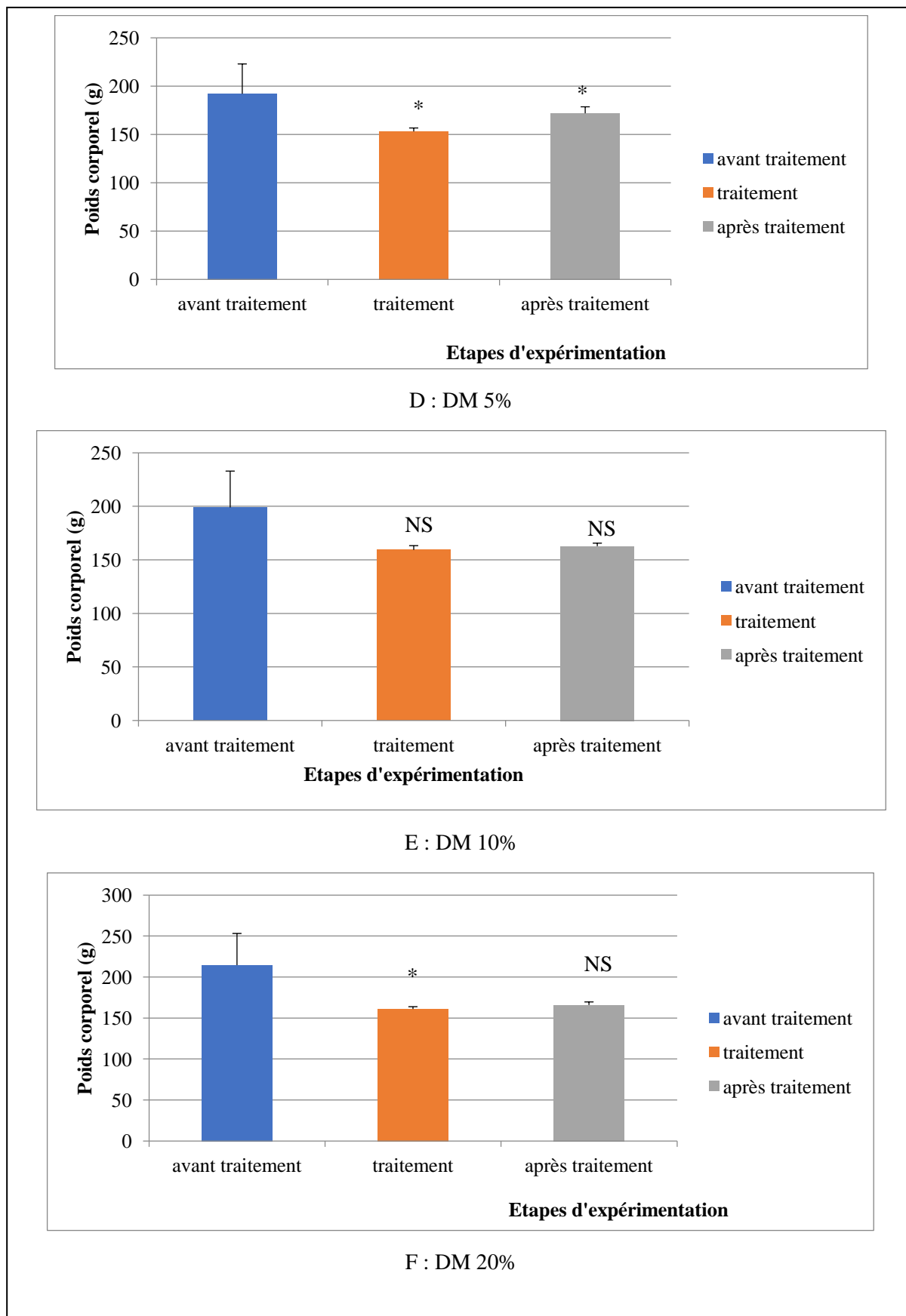


**Figure 20:** Evolution pondérale des rats diabétiques non traités (D) et les rats témoins (T) durant 58 jours.

La comparaison de l'étape du traitement comparativement à l'étape d'après traitement, a démontrée une différence non significative pour les lots (D, T<sup>+</sup>, DM (10 et 20%)) alors qu'une différence significative est notée pour le lot témoin T<sup>-</sup> et le lot traité par le miel DM 5%. (**Figure 21, 22**)



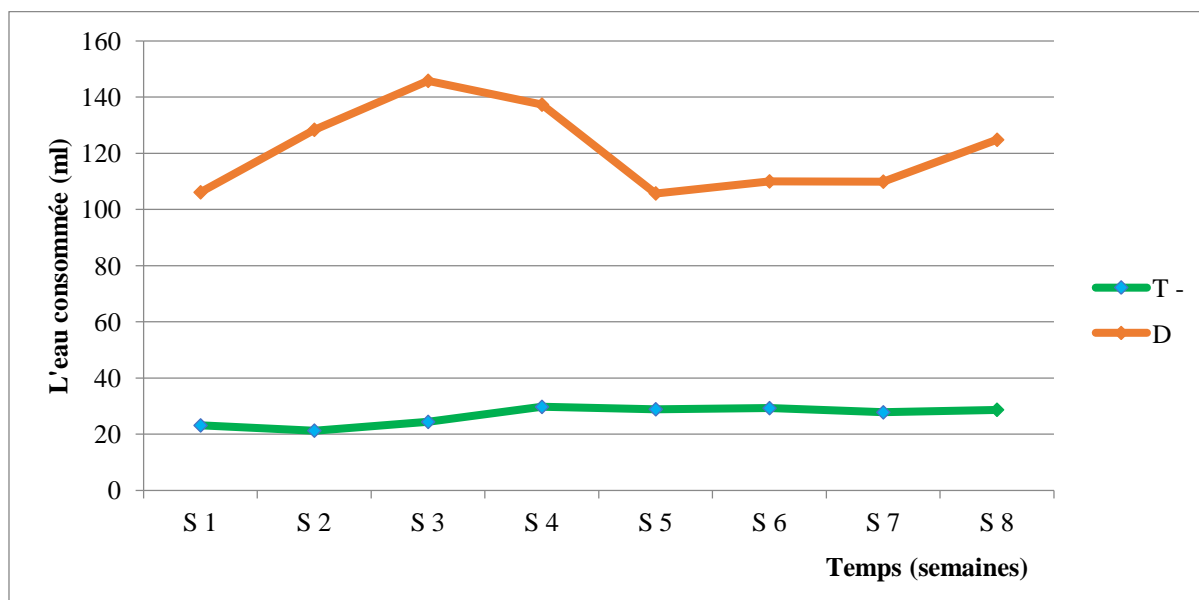
**Figure 21:** Moyenne du poids corporel des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) pour les lots (T-, D, T+) par rapport à l'étape d'avant traitement. (\* : P< 0.05 ; NS> 0.05)



**Figure 22:** Moyenne du poids corporel des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) pour les lots (DM 5%, DM 10%, DM 20%) par rapport à l'étape d'avant traitement. (\* : P < 0.05 ; NS > 0.05)

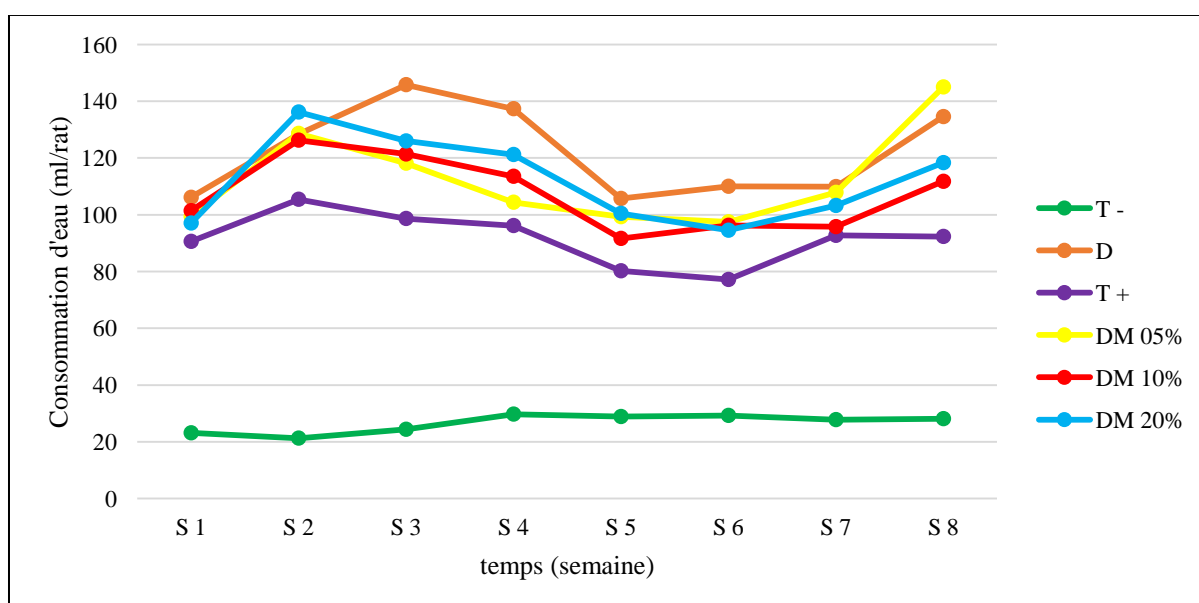
## 2.2. Consommation d'eau

Le volume d'eau consommée par les rats diabétiques non traités (D) comparativement aux rats témoins non traités (T<sup>-</sup>) révèle une consommation très importante chez les rats diabétiques tandis qu'une consommation normale et régulière pour les rats témoins. (**Figure 23**)



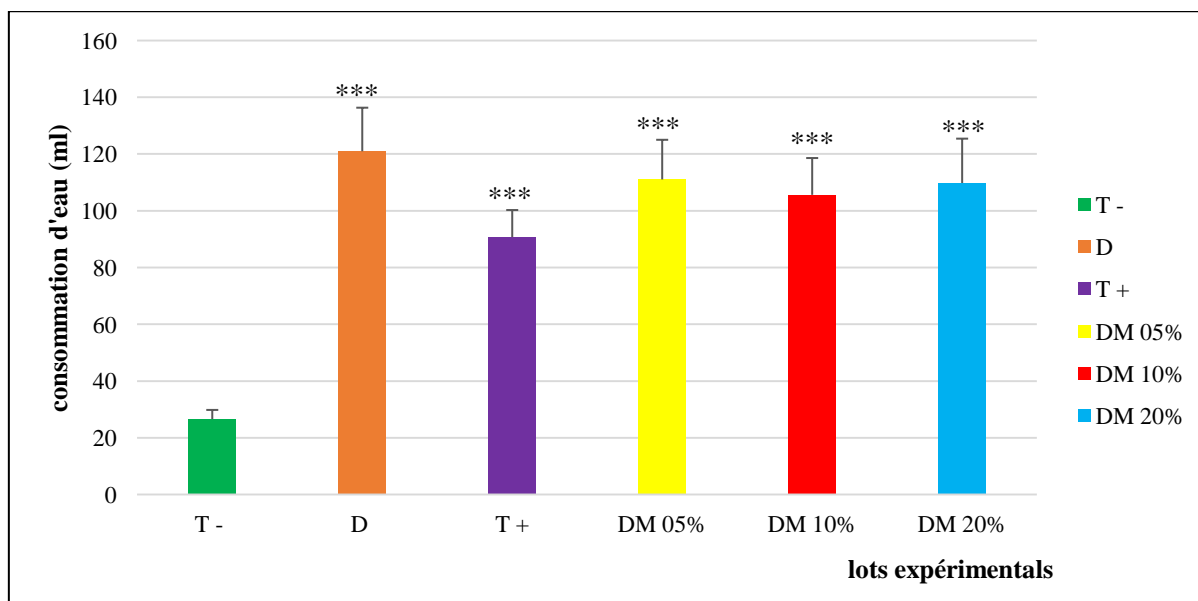
**Figure 23 :** l'eau consommée chez les rats diabétiques non traités (D) et les rats témoins (T<sup>-</sup>) durant 8 semaines.

Pendant, en comparant l'eau consommée de l'ensemble des lots diabétiques avec la consommation du lot de rats témoins non traités (T<sup>-</sup>) nous constatons une importante consommation durant toute la période d'expérimentation contrairement aux rats témoins (T<sup>-</sup>) qui ont une consommation normale et régulière. (**Figure 24**)



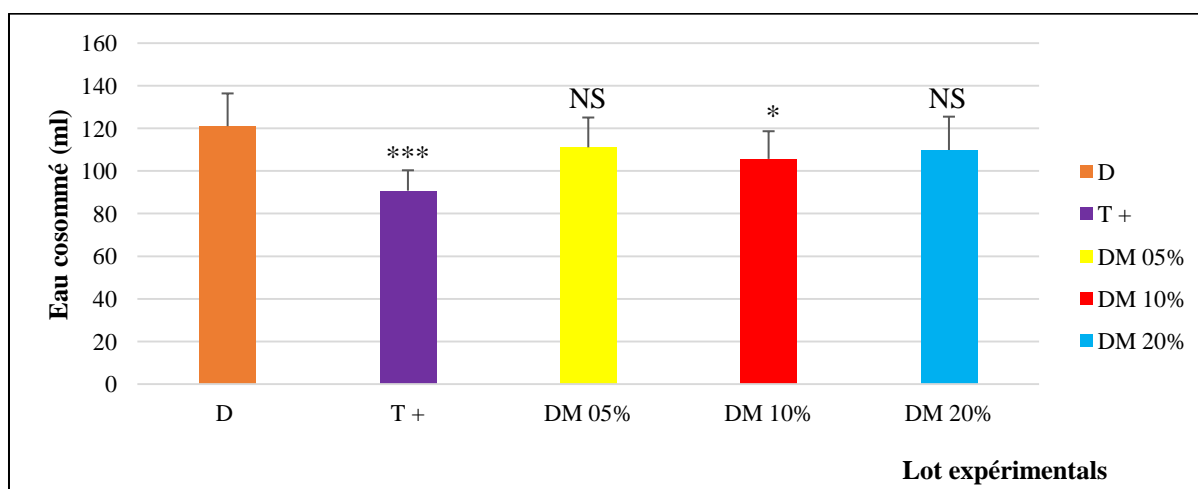
**Figure 24:** L'eau consommée chez les rats diabétiques non traités (D), diabétiques traités par le miel DM (5%, 10% et 20%), les rats témoins traités par le metformine (T<sup>+</sup>) et les rats témoins (T<sup>-</sup>) durant 8 semaines.

Durant la période d'expérimentation nous constatons que les rats diabétiques traités par le miel (D (5%, 10%, 20%) ; T<sup>+</sup>) et non traités (D) affichent une importante augmentation de la consommation d'eau comparativement aux rats témoins non traités (T<sup>-</sup>). Différence hautement significative (P<0.001) (**Figure 25**)



**Figure 25:** L'eau consommée chez les rats diabétiques non traités (D), traités par le miel DM (5%, 10% et 20%), les rats témoins traités par le metformine (T<sup>+</sup>) et le témoin (T<sup>-</sup>). (\*\*\* : P < 0.001 comparativement au lot témoin (T<sup>-</sup>)).

Cependant, en comparant les rats diabétiques traités (DM (5%, 10%, 20%) et T<sup>+</sup>) avec les rats diabétiques non traités (D) une importante diminution de la consommation d'eau est affichée pour les rats diabétiques traités par le metformine (T<sup>+</sup>) étant une consommation hautement significative (P<0.001) contrairement aux rats diabétiques traités par le miel qui leurs consommation est normale par rapport aux rats diabétiques non traités (D) étant une consommation significative (P<0.05) pour les rats D(10%) et une consommation non significative (P>0.05) pour les rats D(5%,20%)(**Figure 26**)



**Figure 26:** L'eau consommée chez les rats diabétiques traités par le miel (DM (5%, 10% et 20%) et les rats témoins traités par le metformine (T<sup>+</sup>) (\* : P<0,05 ;\*\*\* : P<0,001, NS > 0.05) comparativement au lot diabétique (D).

### 2.3. Taux de glycémie durant l'expérimentation

Nous observons durant les 2 semaines qui précèdent le traitement des lots une différence non significative entre l'ensemble des lots diabétiques et le lot de témoins non traités ainsi qu'une différence non significative entre l'ensemble des lots diabétiques traités par le miel et le metformine comparativement au lot des diabétiques non traités. (**Tableau 12**)

**Tableau 12:** changement et pourcentage du changement du taux de glycémie avant traitement chez tous les lot d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM5%, DM10% et DM20%). (NS : P > 0.05 ; ns : P > 0.05)

Avant traitement (2 semaines)				
	Glycémie initiale (mg/dl)	Glycémie Final (mg/dl)	Changement de la glycémie (mg/dl)	Pourcentage du changement de la glycémie (%)
T <sup>-</sup>	129,4	158	28,6	22,10
D	523,4	576,6	53,2 <sup>NS</sup>	10,16 <sup>NS</sup>
T <sup>+</sup>	523	563,5	40,5 <sup>NS<sub>ns</sub></sup>	7,74 <sup>NS<sub>ns</sub></sup>
DM 5%	557,6	600	42,4 <sup>NS<sub>ns</sub></sup>	7,60 <sup>NS<sub>ns</sub></sup>
DM 10%	580,4	600	19,6 <sup>NS<sub>ns</sub></sup>	3,38 <sup>NS<sub>ns</sub></sup>
DM 20%	538	600	62 <sup>NS<sub>ns</sub></sup>	11,52 <sup>NS<sub>ns</sub></sup>

Nous observons en période de traitement des lots diabétiques le pourcentage du changement de la glycémie comparativement au lot témoin (T<sup>-</sup>): chez diabétique (D) et le lot diabétique traité par le miel DM (10%) une augmentation significative de glycémie, pour le lot traités par la Metformine une augmentation hautement significative tandis que pour les lots diabétiques traités au miel DM (5% et 20%) une différence non significative.

Cependant, en comparant les lots diabétiques traités au miel et ceux traités au metformine avec les rats diabétiques (D) on note les mêmes résultats précédents. (**Tableau 13**)

**Tableau 13 :** changement et pourcentage du changement du taux de glycémie pendant traitement chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%). (\* : P < 0.05 ; # : P < 0.05 ; \*\*\* : P < 0.001 ; ### : P < 0.001 ; NS : P > 0.05 ; ns : P > 0.05)

Pendant traitement (4 semaines)				
	Glycémie initiale (mg/dl)	Glycémie Final (mg/dl)	Changement de la glycémie (mg/dl)	Pourcentage du changement de la glycémie (%)
T <sup>-</sup>	144,4	119,8	-24,6	-17,0
D	559,67	567	7,33*	1,31*
T <sup>+</sup>	287,25	482	194,75 <sup>***</sup> ###	67,80 <sup>***</sup> ###
DM 5%	535,2	497	-38,2 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>	-7,14 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>
DM 10%	472,6	597,5	124,9 <sup>*</sup> #	26,43 <sup>*</sup> #
DM 20%	546,8	528,5	-18,3 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>	-3,35 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>

Après le traitement en comparant le pourcentage du changement de la glycémie des lots diabétiques aux lots de rats témoins non traités on observe : chez les rats diabétique (D) et le lot diabétique traité par le miel DM (20%) une différence non significative, pour le lot traité par le metformine et les lots diabétiques traités au miel DM (5% et 10%) une diminution significative.

Cependant, en comparant les lots diabétiques traités au miel et ceux traités au metformine aux rats diabétiques (D) on note une diminution significative chez les rats traités au metformine (T<sup>+</sup>) et ceux traités au miel DM (5%), une diminution très significative chez les rats traités au miel DM (10%) tandis qu'une différence non significative chez les rats traités au miel DM (20%). (**Tableau 14**)

**Tableau 14** : changement et pourcentage du changement du taux de glycémie après traitement chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%) (\* : P < 0.05 ; # : P < 0.05 ; ## : P < 0.01 ; NS : P > 0.05 ; ns : P > 0.05)

Après traitement (2 semaines)				
	Glycémie initiale (mg/dl)	Glycémie Final (mg/dl)	Changement de la glycémie (mg/dl)	Pourcentage du changement de la glycémie (%)
T <sup>-</sup>	138,6	142,6	4	2,89
D	572,33	600	27,67 <sup>NS</sup>	4,83 <sup>NS</sup>
T <sup>+</sup>	510,5	455	-55,5 <sup>*</sup> #	-10,87 <sup>*</sup> #
DM5%	563	459	-104 <sup>*</sup> #	-18,47 <sup>*</sup> #
DM 10%	600	531,25	-68,75 <sup>*</sup> ##	-11,46 <sup>*</sup> ##
DM 20%	574,25	555,5	-18,75 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>	-3,27 <sup>NS</sup> <sub>ns</sub>

Nous observons tout au long du protocole d'expérimentation le pourcentage du changement de la glycémie du lot expérimentale diabétique (D) ainsi que les rats diabétiques traités par le miel DM (10%,20%) une différence non significative comparativement au lot témoin (T<sup>-</sup>) tandis que les rats diabétiques traités au miel DM (5%) on y observe une

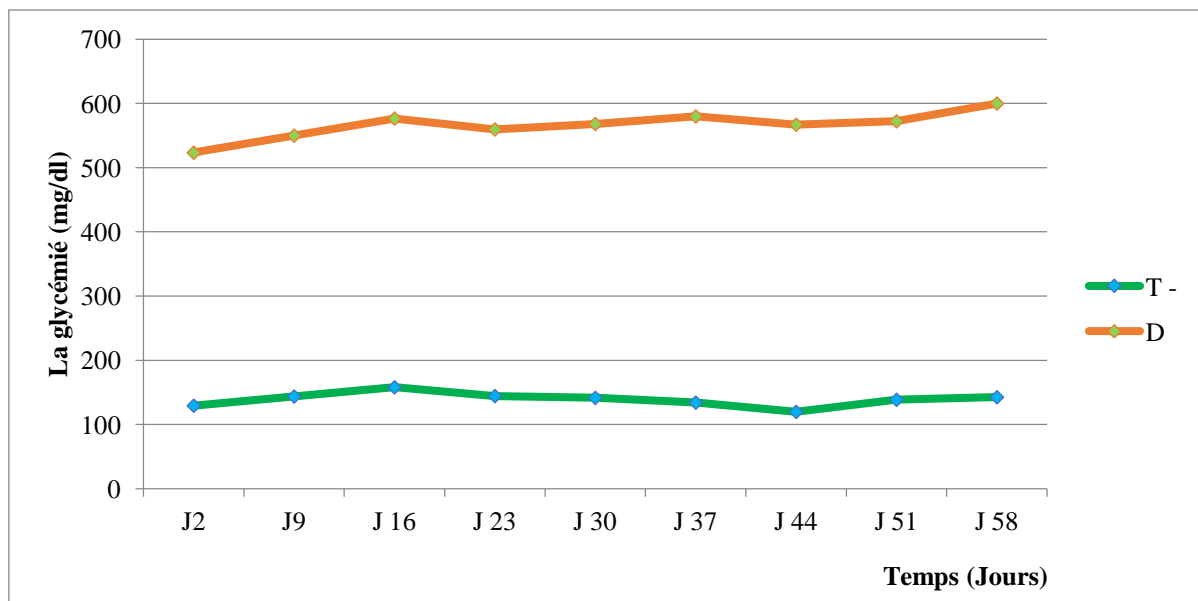
différence très significative et les rats traités par le metformine (T<sup>+</sup>) une différence hautement significative. Ces différences sont traduites par la diminution des taux de glucose (DM 5% : 17,68% et T<sup>+</sup> : 13%).

Cependant, en observons les résultats des pourcentages des changements de glycémie chez les lots traités par le miel et le metformine par rapport au lot diabétique (D) on note une diminution très significative du taux de glucose dans le sang chez les lots (DM (5%,10%) ; T<sup>+</sup>) tandis que chez le lot diabétique traité par le miel DM (20%) on note une différence non significative. (**Tableau 15**)

**Tableau 15:** changement et pourcentage du changement du taux de glycémie tout au long du protocole chez tous les lots d'expérimentation (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM 5%, DM 10% et DM 20%).(\*\*:P<0.01 ; ## : P < 0.01 ; \*\*\* : P < 0.001 ; NS : P > 0.05 ; ns : P > 0.05 )

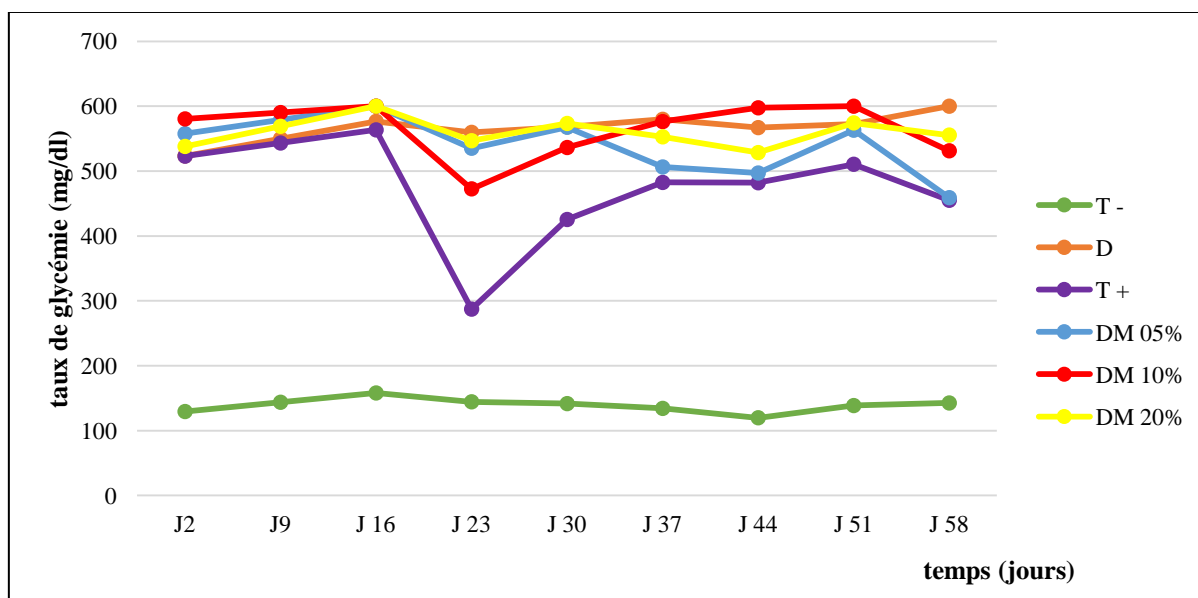
Tout au long de protocole (2mois)				
	Glycémie initiale (mg/dl)	Glycémie Final (mg/dl)	Changement de la glycémie (mg/dl)	Pourcentage du changement de la glycémie (%)
T <sup>-</sup>	129,4	142,6	13,2	10,20
D	523,4	600	76,6 <sup>NS</sup>	14,64 <sup>NS</sup>
T <sup>+</sup>	523	455	-68 <sup>***</sup> ##	-13,00 <sup>***</sup> ##
DM 5%	557,6	459	-98,6 <sup>**</sup> ##	-17,68 <sup>**</sup> ##
DM10%	580,4	531,25	-49,15 <sup>NS</sup> ##	-8,47 <sup>NS</sup> ##
DM 20%	538	555,5	17,5 <sup>NS</sup> ns	3,25 <sup>NS</sup> ns

Ayant réalisé une prise de glycémie de façon hebdomadaire pour l'ensemble des lots expérimentaux nous constatons ; une hyperglycémie chez les rats diabétiques non traités (D) allant de 500mg à 600 mg comparativement aux rats témoins non diabétiques non traités (T<sup>-</sup>) qui ont une glycémie normale durant toute la période d'expérimentation. (**Figure 27**)



**Figure 27:** Le taux de glycémie chez les rats diabétiques non traités (D) et les rats témoins (T<sup>-</sup>) durant 58 jours.

Cependant en comparant l'ensemble des lots diabétiques avec le lot témoin (T<sup>-</sup>), une hyperglycémie irrégulière est notée chez les rats diabétiques traités (DM (5, 10 et 20%) et T<sup>+</sup>) après J 16 et une hyperglycémie régulière chez le lot (D) qui dure toute la phase d'expérimentation. à la fin d'expérimentation (J 58), on a remarqué que le taux de glycémie chez les rats diabétiques traités a été diminué par rapport au lot diabétique qu'il a été augmenté. Leurs taux sont arrangés comme suit : T<sup>+</sup> (455mg/dl) (< DM 5% (459 mg/dl) < DM 10% (531,25) < DM 20% (555,5 mg/dl) < D (600 mg/dl) ; alors que les rat de lot T<sup>-</sup> ont été resté normale tout au long d'expérimentation (**figure 28**).

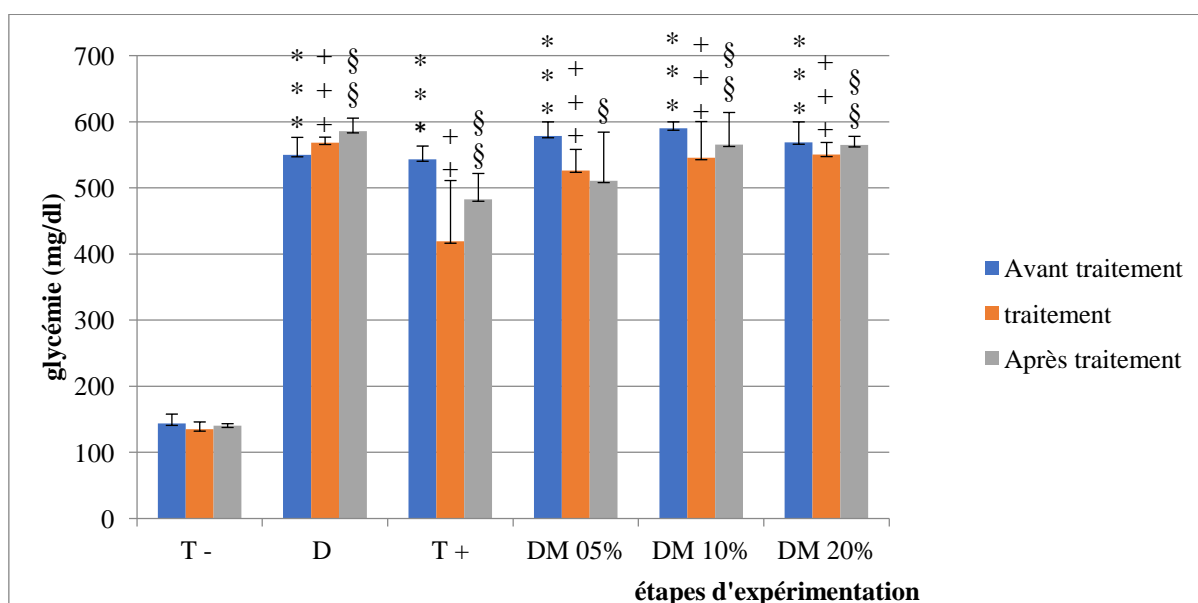


**Figure 28:** Le taux de glycémie chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel DM (5, 10 et 20%), les rats témoins traités par metformine (T<sup>+</sup>) et les rats témoins (T<sup>-</sup>) durant 58 jours.

Pour le taux de glycémie nous observons en période d'avant traitement une augmentation hautement significative chez les lots diabétiques (D ; T<sup>+</sup> ; DM (5, 10 et 20%)) comparativement au lot témoin (T<sup>-</sup>).

Durant la période de traitement la glycémie observée est hautement significative chez les lots (D, DM (5, 10 et 20%)), une différence très significative chez le lot traité par le metformine (T<sup>+</sup>) comparativement au lot témoin T<sup>-</sup>.

Cependant, en période d'après traitement comparativement au lot témoin (T<sup>-</sup>) une différence très significative est observée chez les lots (D ; T<sup>+</sup> ; DM (10%, 20%)) sauf chez le lot diabétiques traités par le miel DM (5%) qu'une différence significative y est observée. **(Figure 29)**



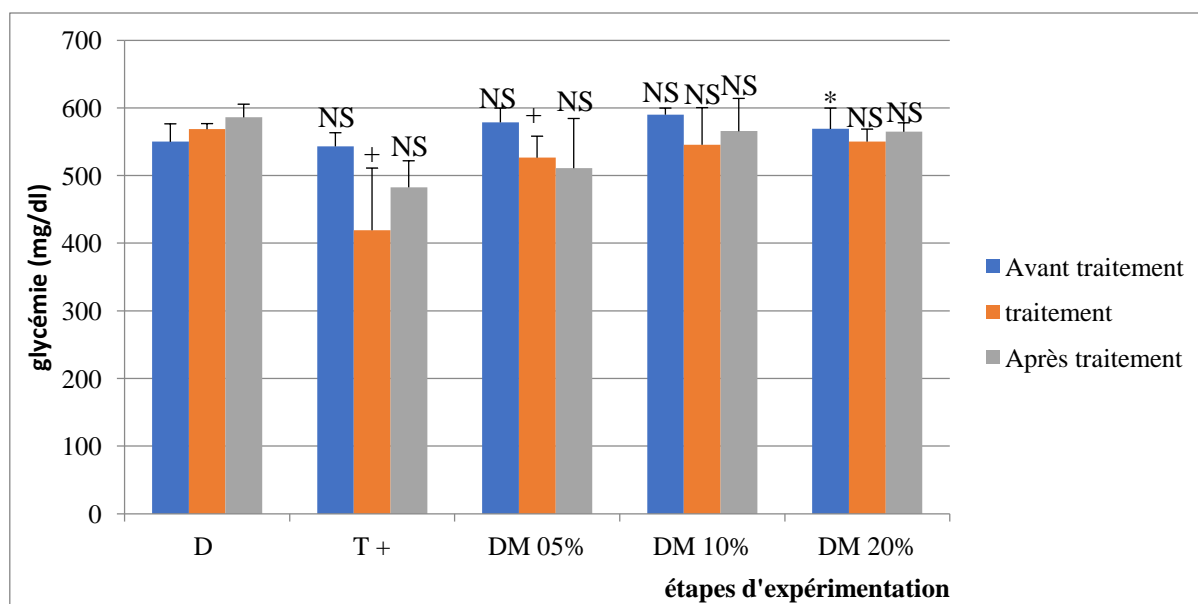
**Figure 29:** moyenne de la glycémie de chaque étape des étapes du protocole (avant, pendant et après traitement) chez les lots diabétiques traités (D : lot diabétique, T<sup>+</sup> : lot traité par la metformine et DM (5, 10 et 20%) : lot traité par le miel) et le lot témoin T<sup>-</sup>. (§ : P < 0.05 ; §§ : P < 0.01 ; ++ : P < 0.01 ;\*\*\*: P < 0.001 et +++ : P < 0.001) par rapport à l'étape (avant traitement, traitement et après traitement ; respectivement) du lot témoin T<sup>-</sup>.

Concernant la glycémie des lots diabétiques traités comparativement au lot diabétique (D) on note :

Avant traitement : une différence non significative chez les lots traités (T<sup>+</sup> ; DM (5%, 10%)) sauf chez le lot diabétique traités au miel DM (20%) une différence significative est notée.

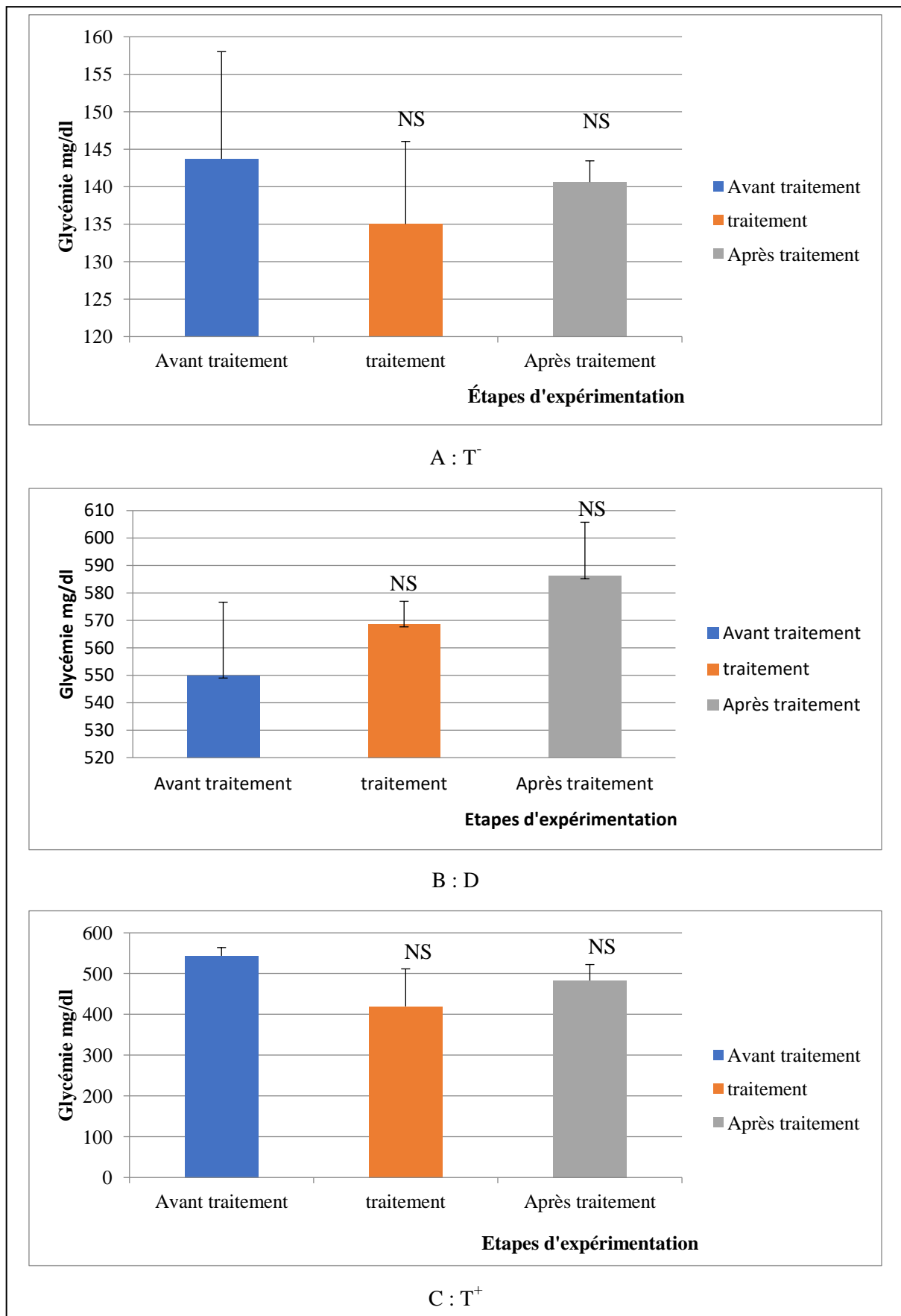
Durant le traitement : une différence significative est notée chez les lots T<sup>+</sup> et DM (5%) tandis que les lots traités au miel DM (10%, 20%) une différence non significative y est notée.

Après le traitement : une différence non significative est observée chez tous les lots traités (T<sup>+</sup>, DM (5%, 10%, 20%)). **(Figure 30)**

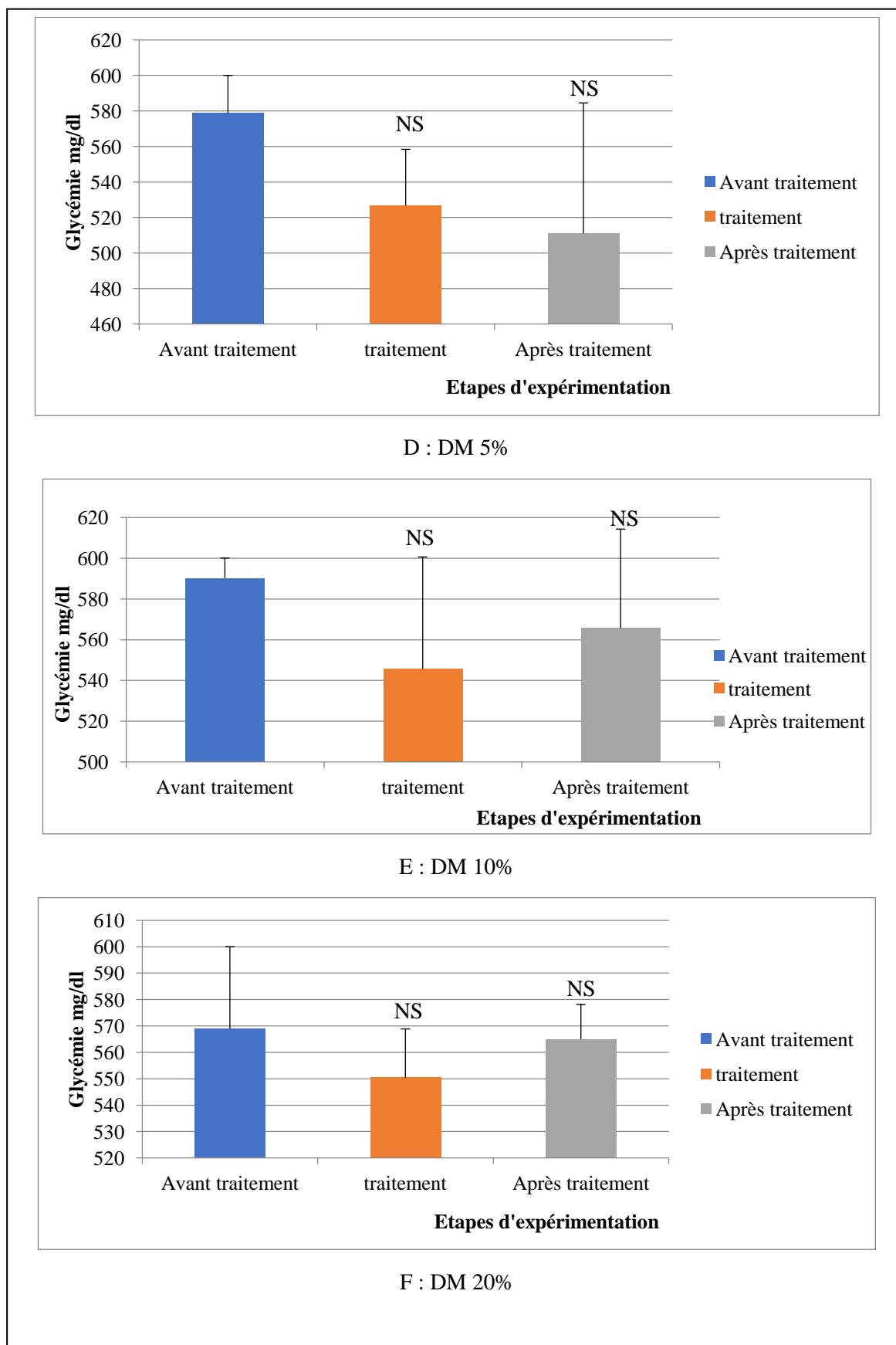


**Figure 30:** moyenne du poids corporel de chaque étape des étapes du protocole (avant, pendant et après traitement) chez les lots diabétiques traités (T<sup>+</sup> : lot traité par la metformine et DM (5, 10 et 20%) : lot traité par le miel) et le lot diabétique D. (\*: P<0,05 ; +: P<0,05 ; NS : P > 0,05) par rapport à l'étape (avant traitement et traitement, respectivement du lot témoin).

La comparaison de l'étape du traitement comparativement à l'étape d'après traitement, a démontrée une différence non significative pour tous les lots (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>, DM (5% ,10 %, 20%)). (Figure 31, 32)



**Figure 31:** Moyenne du taux de glycémie des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) pour les lots (T<sup>-</sup>, D, T<sup>+</sup>) par rapport à l'étape d'avant traitement. (NS> 0.05)



**Figure 32:** Moyenne du taux de glycémie des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) pour les lots (DM 5%, DM 10%, DM 20%) par rapport à l'étape d'avant traitement. (NS> 0.05)

## 2.4. Paramètres biochimiques étudiés après le sacrifice

### 2.4.1. Bilan lipidique

Les résultats observables à partir de l'analyse du taux de cholestérol nous permettent de constater une moyenne d'augmentation chez les rats diabétique (D) comparativement aux rats témoins (T). Cependant, les résultats des rats diabétiques traités par le miel D (5%, 10%, 20%) et ceux traités par le médicament synthétique (T<sup>+</sup>) présentent une moyenne du taux de cholestérol presque similaire à celle des rats témoins non traités (T<sup>-</sup>). Les résultats de cholestérol des lots expérimentaux ont arrangé de taux normal à taux élevé comme suit : témoin (T<sup>-</sup>) ( $0,375 \pm 0,007$ ) < diabétique traité par le miel (DM 20% =  $0,38 \pm 0$ ) < diabétique traité par le miel (DM10% =  $0,39 \pm 0$ ) < diabétique traité par la metformine (T<sup>+</sup> =  $0,41 \pm 0,01$ ) < diabétique traité par le miel (DM 5% =  $0,42 \pm 0$ ) < diabétique (D =  $0,54 \pm 0$ )

L'analyse biochimique révèle une concentration des triglycérides importante chez les rats diabétiques traités au metformine (T<sup>+</sup>) presque égale à celle des rats diabétiques traités au miel D (20%). Cependant, les rats diabétiques traités au miel DM (10%) affichent une concentration légèrement importante comparativement aux rats diabétiques (D), et le lot DM5% presque identique à celle du lot témoin (T<sup>-</sup>). Les résultats de triglycérides des lots expérimentaux ont arrangé de taux normal à taux élevé comme suit : témoin (T<sup>-</sup> =  $0,345 \pm 0,007$ ) < diabétique traité par le miel (DM 5% =  $0,41 \pm 0$ ) < diabétique traité par le miel (DM 10% =  $0,46 \pm 0$ ) < diabétique (D =  $0,55 \pm 0$ ) < diabétique traité par le miel (DM 20% =  $0,64 \pm 0$ ) < diabétique traité par la metformine (T<sup>+</sup> =  $0,695 \pm 0,11$ ).

L'analyse de HDL des rats de lots diabétiques traités et non traités (DM (5%, 10%, 20%) ; T<sup>+</sup> et D) ne présente pas une grande différence comparativement au lot témoin (T<sup>-</sup>). Ils sont tous dans les normes.

L'analyse des résultats de LDL démontre une légère différence chez les lots expérimentaux comparativement au lot de rats témoins (T<sup>-</sup>). (**Tableau 16**)

**Tableau 16:** le bilan lipidique effectués après le sacrifice chez les lots expérimental (T<sup>-</sup> : lot témoin ; D : lot diabétique, DM (5, 10 et 20%) : lots traités par le miel ; T<sup>+</sup> : lot traité par la metformine)

	CHL	TRG	HDL	LDL
T <sup>-</sup>	$0,375 \pm 0,007$	$0,345 \pm 0,007$	$0,49 \pm 0,04$	$-0,184 \pm 0,03$
D	$0,54 \pm 0$	$0,55 \pm 0$	$0,575 \pm 0,01$	$-0,145 \pm 0,01$
T <sup>+</sup>	$0,41 \pm 0,01$	$0,695 \pm 0,11$	$0,565 \pm 0,01$	$-0,294 \pm 0,03$
DM 5%	$0,42 \pm 0$	$0,41 \pm 0$	$0,43 \pm 0$	$-0,092 \pm 0$
DM 10%	$0,39 \pm 0$	$0,46 \pm 0$	$0,565 \pm 0,09$	$-0,267 \pm 0,09$
DM 20%	$0,38 \pm 0$	$0,64 \pm 0$	$0,52 \pm 0,16$	$-0,268 \pm 0,16$

### 2.4.2. Bilan rénale

L'analyse du bilan rénale effectué par ionogramme démontre les taux de sodium, potassium et chlore. Ainsi on note le taux de potassium (K) chez tous les rats diabétiques (traités ou non) a été très élevé par rapport au lot témoin (T<sup>-</sup>) qu'il est normale.

Concernant les résultats obtenus par l'analyse du sodium une différence a été notée, une diminution est remarqué chez les rats diabétiques traités (T<sup>+</sup> et DM5%) et diabétique (D) comparativement aux rats témoins non diabétiques (T<sup>-</sup>). Tandis que les lots diabétiques traités par le miel DM (10 et 20%) restent dans les limites de la normale que le lot témoin (T<sup>-</sup>).

Concernant l'analyse du chlore (Cl) des lots traités au miel DM 5% et ceux traité par le metformine (T<sup>+</sup>) comparativement au lot de témoins non diabétique (T<sup>-</sup>) une légère diminution a été mentionnée. Alors que les autres lots (diabétique non traité (D) et traités par le miel DM (10 et 20%) a été dans les normes comme le lot témoin.( **Tableau 17**)

**Tableau 17:** l'ionogramme (K, Na et Cl) effectués après le sacrifice chez les lots expérimental (T<sup>-</sup> : lot témoin ; D : lot diabétique, DM (5, 10 et 20%) : lots traités par le miel ; T<sup>+</sup>: lot traité par la metformine)

	K	Na	Cl
T <sup>-</sup>	4,74 ± 0,04	135,75 ± 3,32	105,15 ± 1,63
D	10,1 ± 0	130,9 ± 0,28	101,95 ± 1,48
T <sup>+</sup>	8,48 ± 0,38	115,85 ± 16,05	96,55 ± 5,73
DM 5%	10,9 ± 0	124,35 ± 6,15	93,7 ± 3,68
DM 10%	10,1 ± 0	139,3 ± 2,89	105,8 ± 0
DM 20%	12,4 ± 0	145,35 ± 2,9	104,5 ± 1,27

Pour l'analyse de l'urée chez les lots expérimentaux comparativement au lot témoin non diabétiques (T<sup>-</sup>), une légère augmentation a été observée chez les rats diabétiques non traité D et traités par le miel DM (10 et 20%) et par le metformine (T<sup>+</sup>). Tandis que chez les restes des lots (témoin T<sup>-</sup> et DM 5% ont des valeurs dans les normes.

Tandis que, pour l'analyse de la créatinine chez les rats diabétiques traités par la metformine (T<sup>+</sup>) ou non traité (D) comparativement au lot témoin une diminution a été notée. Selon les normes, les lots restés (témoin T<sup>-</sup>, DM (5, 10 et 20%) sont normaux. (**Tableau 18**)

**Tableau 18:** le bilan rénal (urée et créatinine) effectués après le sacrifice chez les lots expérimental (T<sup>-</sup> : lot témoin ; D : lot diabétique, DM (5, 10 et 20%) : lots traités par le miel ; T<sup>+</sup>: lot traité par la metformine)

	Urée	Créa
T <sup>-</sup>	0,265 ± 0,04	7,145 ± 0,22
D	0,5 ± 0	3,96 ± 3,96
T <sup>+</sup>	0,55 ± 0,03	5,87 ± 0,75
DM 5%	0,42 ± 0	6,82 ± 1,67
DM 10%	0,51 ± 0	6,63 ± 0,42
DM 20%	0,5 ± 0	7,09 ± 0,35

### 2.4.3. Bilan hépatique

Les résultats des TGP démontrent des concentrations très élevées chez l'ensemble des lots expérimentaux diabétiques (D, T<sup>+</sup> et DM10%) comparativement au lot témoin T<sup>-</sup>. mais pour les lots DM 5 et 20% un peu proche au lot témoin. tandis que les résultats des TGO démontrent une augmentation du résultat des rats diabétiques traités par le metformine

Cependant, une diminution est observée chez les rats diabétiques Alors que les lots témoin T<sup>-</sup>, diabétiques traités par le miel DM (5, 10 et 20%) ont des concentrations dans les normes. (Tableau 19)

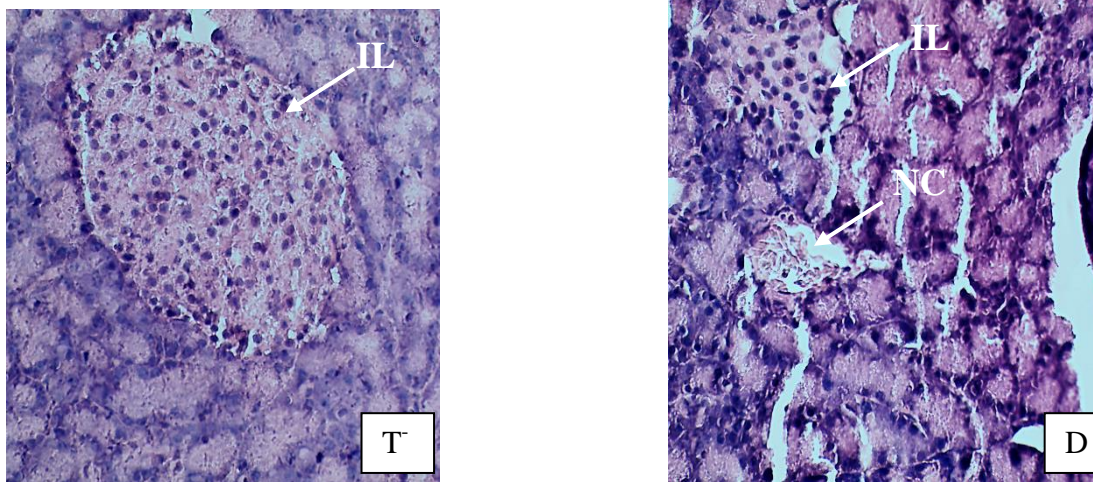
**Tableau 19:** le bilan hépatique (TGO et TGP) effectués après le sacrifice chez les lots expérimental (T<sup>-</sup> : lot témoin ; D : lot diabétique, DM (5, 10 et 20%) : lots traités par le miel ; T<sup>+</sup>: lot traité par la metformine)

	TGO (ASAT)	TGP (ALAT)
T <sup>-</sup>	81,5 ± 2,12	59 ± 2,83
D	48,5 ± 13,44	121 ± 0
T <sup>+</sup>	226,5 ± 14,85	176,5 ± 48,79
DM 5%	120 ± 22,63	87 ± 4,24
DM 10%	108 ± 8,49	137,5 ± 6,36
DM 20%	95 ± 0	83,5 ± 53,03

## 2.5. Etude Histopathologique

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

L'étude histopathologique du pancréas des rats témoins négatifs (T) a montré une structure presque normale et complète de la cellule bêta (aspect normal des îlots de Langerhans en). De plus, l'îlot de Langerhans était normal et présentait un nombre normal de noyaux de cellules et uniformément répartis dans l'îlot et espacés les uns des autres par des cytoplasmes et des bordures de cellules indistinctes, homogènes et amorphes. Alors que l'étude histologique du pancréas des rats diabétiques (D) due au STZ révèle une modification cellulaire bien visible, qui traduit par une atrophie cellulaire, nécrose cellulaire, une destruction presque complète des cellule bêta et la présence des îlots déformés et moins nombreux (**Figure 33**)

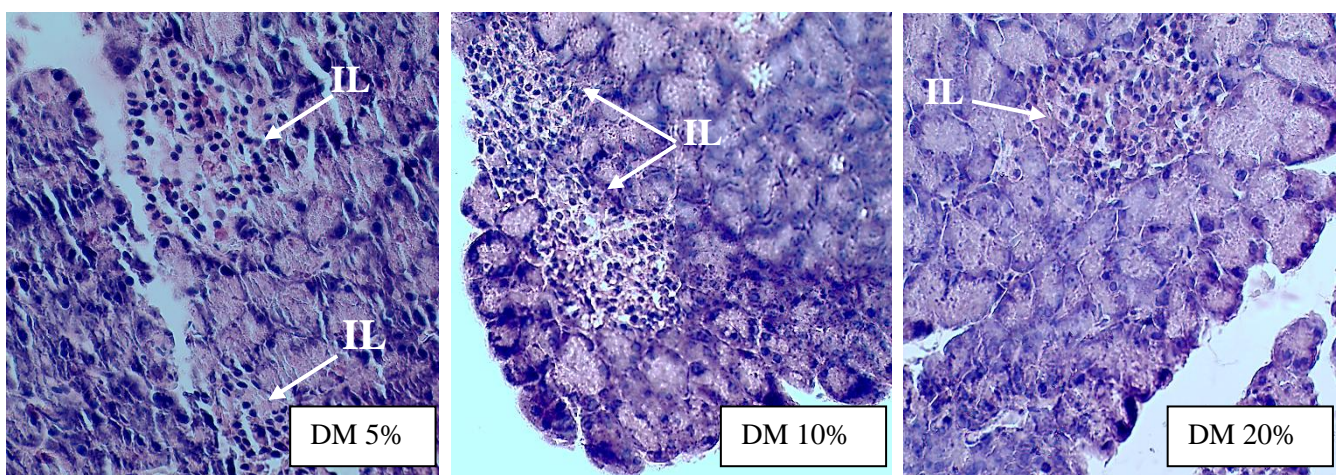
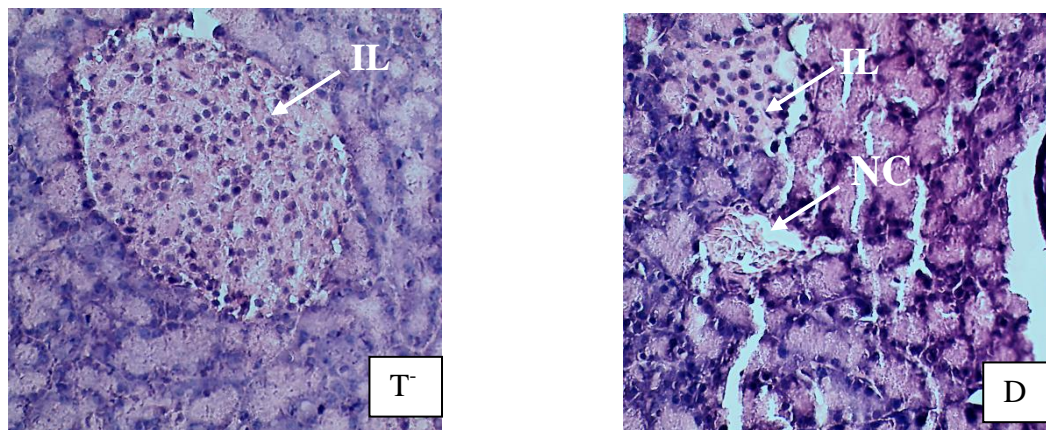


**Figure 33** : Coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins négatifs (T), rats diabétiques (D) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40).

- **IL** : Ilots de Langerhans.
- **NC** : Nécrose Cellulaire.

### 2.5.2. Aspect microscopique du pancréas chez les rats traités par le miel

L'histologie du tissu pancréatique chez les rats traités par le miel à une dose de 5 % présente une légère amélioration au niveau cellulaire et montre un aspect proche de l'état morphologique des rats témoins et aussi leurs ilots de Langerhans sont nombreux par rapport au lot diabétique. Tandis que chez les rats traités par les doses 10 et 20 % l'étude histologique présente une très légère amélioration cellulaire au niveau Ilots de Langerhans ; On a remarqué aussi le nombre des ilots du pancréas de ces doses est importante que le lot diabétique, mais moins que le lot traité par la dose 5% (**Figure 34**)

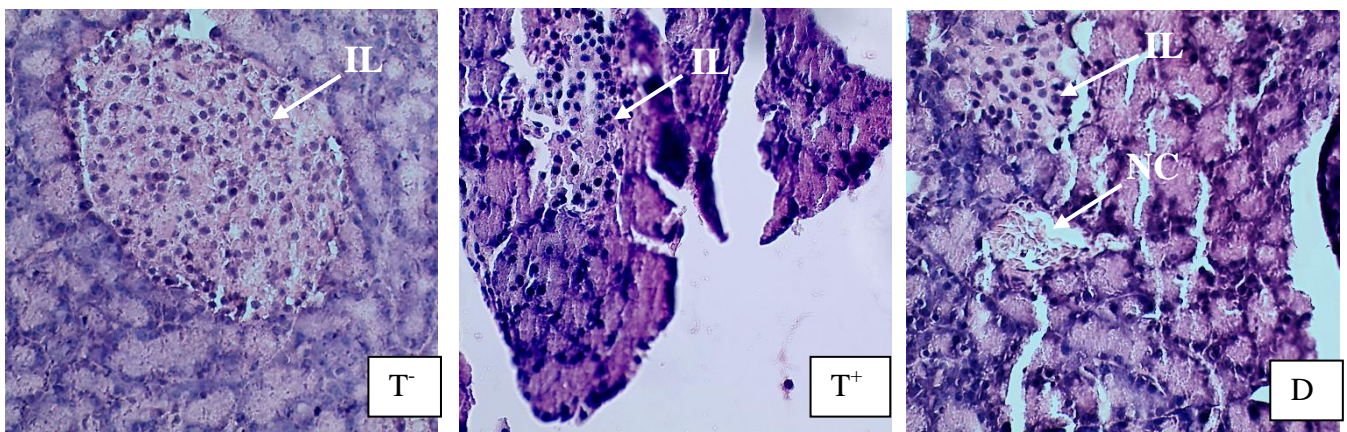


**Figure 34** : Coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins négatifs (T-), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par le miel (DM 5%, DM 10% et DM 20%) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40).

- **IL** : Ilots de Langerhans
- **NC** : Nécrose Cellulaire.

### 2.5.3. Aspect microscopique du pancréas chez les rats témoins (T<sup>-</sup>), diabétiques (D) et les rats diabétiques traités avec la metformine

Le profil microscopique des rats diabétiques traités avec la metformine présente la présence de quelques ilots de Langerhans avec très peu des destruction cellulaires comparativement au rats diabétiques avec des cellules  $\beta$  du pancréas qui sont susceptibles d'être altérées par les dommages. Les ilots du pancréas sont un peu nombreux que le lot diabétique (**Figure 35**)



**Figure 35** : Coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins négatifs (T<sup>-</sup>), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par la metformine® (témoin positif : T<sup>+</sup>) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40).

- **IL** : Ilots de Langerhans.
- **NC** : Nécrose Cellulaire.

### 3. Résultats de l'activité cicatrisante

#### 3.1. Poids corporel

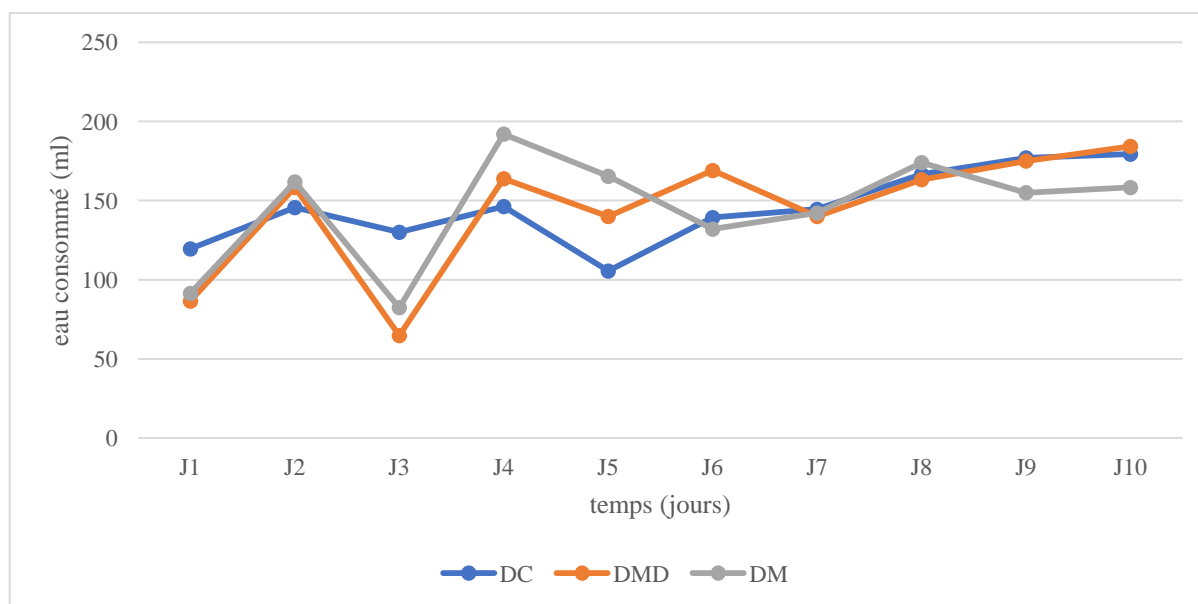
Le tableau 20 présente le poids corporel des rats avant et après l'injection du STZ pendant les deux premiers jours de l'expérimentation (J 0 et J2), les groupes diabétique (DC, DMD et DM) montre qu'il y a une chute du poids après l'injection du STZ à J 2, tandis que le poids des lots non diabétique (NDC, NDMD et NDM) n'a été pas changé, il est presque identique en J 0 à J 2.

**Tableau 20** : poids corporel chez les rats diabétiques (injectés par STZ) comparés aux rats non diabétiques (non injectés par STZ)

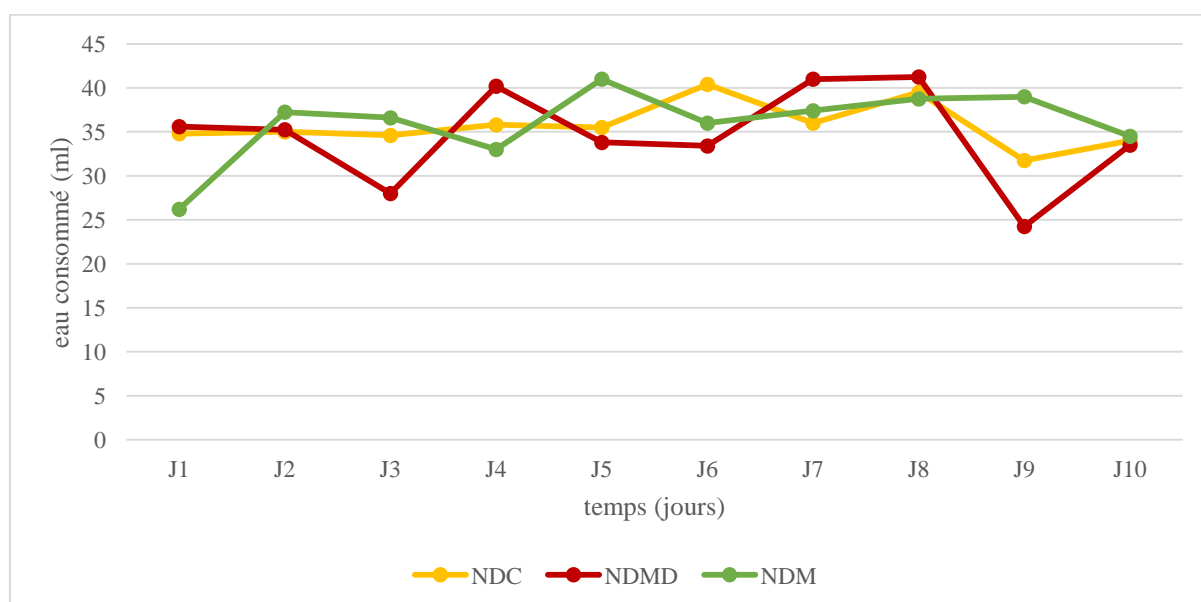
Poids corporel (g)	Lots diabétiques		
	DC (témoin)	DMD (diabétiques Madécassol®)	DM (diabétique miel)
J 0 Avant l'injection du STZ	236	227,14	238,43
J 2 Après l'injection du STZ	222,5	211,43	223,14
	Lots non diabétiques		
	NDC (témoin)	NDMD (Non diabétiques Madécassol®)	NDM (Non diabétiques miel)
J 0	207	205,2	210,2
J 2	207,2	203,2	216,2

#### 3.2. Volume d'eau consommée

La figure 52 présente le volume d'eau consommé en ml pendant notre expérimentation chez les rats diabétiques cicatrisés et les rats non diabétiques cicatrisés, on a noté que tous les lots diabétiques (DC, DMD et DM) ont été consommés beaucoup d'eau que les lots non diabétiques (NDC, NDMD et NDM). (**Figure 36 , 37**)



**Figure 36:** volume d'eau consommé en ml pendant 10 jours chez les rats diabétiques cicatrisés (DC, DMD et DM)



**Figure 37:** volume d'eau consommé en ml pendant 10 jours chez rats non diabétiques cicatrisés (NDC, NDMD et NDM).

### 3.3. Mesures de la Glycémie

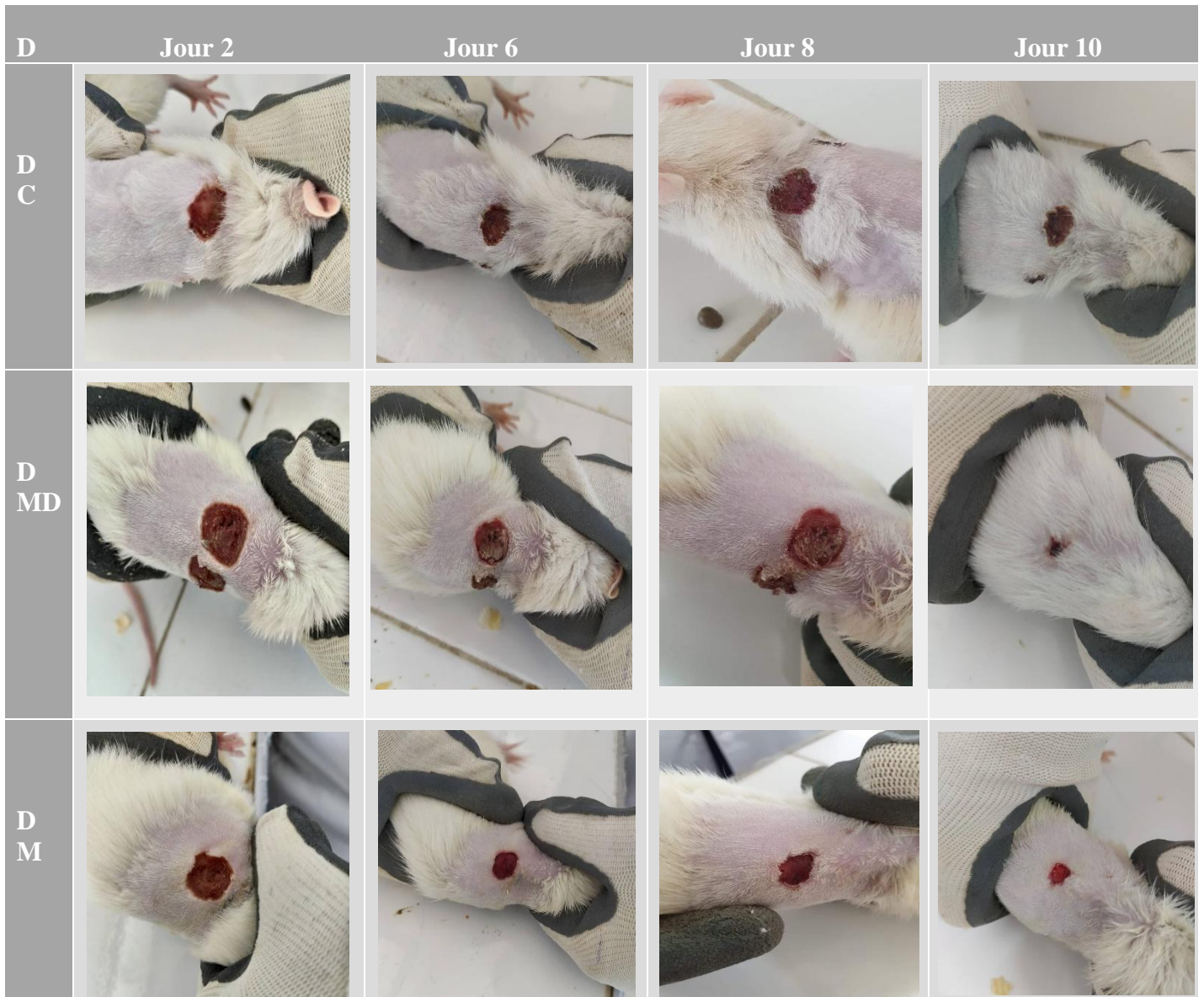
Le tableau 21 montre le taux de la glycémie chez les rats diabétiques comparés aux rats non diabétiques, selon le tableau on a remarqué que la glycémie en J 0 a été dans les limites de la normale chez tous les lots de l'expérimentation, alors que la glycémie en J 2 a été très élevée au seuil normal (elle est supérieure au 250 mg/dl) chez les lots (DC, DMD et DM) qu'ils ont injecté par STZ, donc ils sont devenus tous diabétiques, tandis que les lots (NDN, NDMD et NDM) qu'il n'ont pas injecté par STZ, leurs glycémie est resté à la limite normale (inferieures à 150mg/dl).

**Tableau 21** : taux de glycémie chez les rats diabétique (injectés par STZ) comparés aux rats non diabétiques (non injectés par STZ)

Glycémie (mg/dl)	Lots diabétiques		
	DC (témoin)	DMD (diabétiques Madécassol®)	DM (diabétique miel)
J 0 Avant l'injection du STZ	135,29	134,29	136,14
J 2 Après l'injection du STZ	554,83	507	466,14
	Lots non diabétiques		
	NDC (témoin)	NDMD (Non diabétiques Madécassol®)	NDM (Non diabétiques miel)
J 0	135,2	135,83	134,67
J 2	134,2	129,8	128,2

### 3.4. Mesure de la surface des plaies

La figure 38 permet de mesurer la surface des plaies chez les rats diabétiques durant les jours (2, 6, 8, 10) ainsi on a constaté aucune différence sur la cicatrisation des rats DC tandis que les rats (DMD, DM) démontre une cicatrisation des plaies tout au long des jours de traitement.



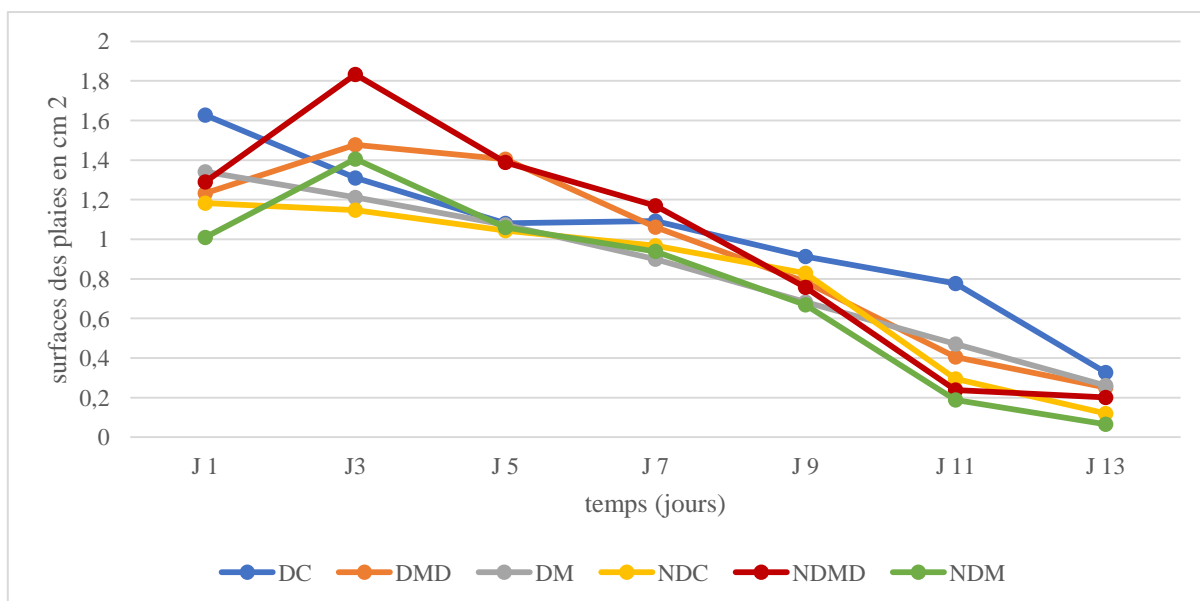
**Figure 38:** Cinétique des plaies à divers jours (jour 2 / jour 6 /jour 8 / jour 10) au cours du processus de guérison chez les rats diabétiques (DC : témoin ; DMD : traité par Madécassol® et DM : traité par le miel)

La figure 39 permet de mesurer la surface des plaies chez les rats non diabétiques durant les jours (2, 6, 8, 10) ainsi une cicatrisation des plaies est observée chez tous les lots d'expérimentation (NDC, NDMD, NDM).



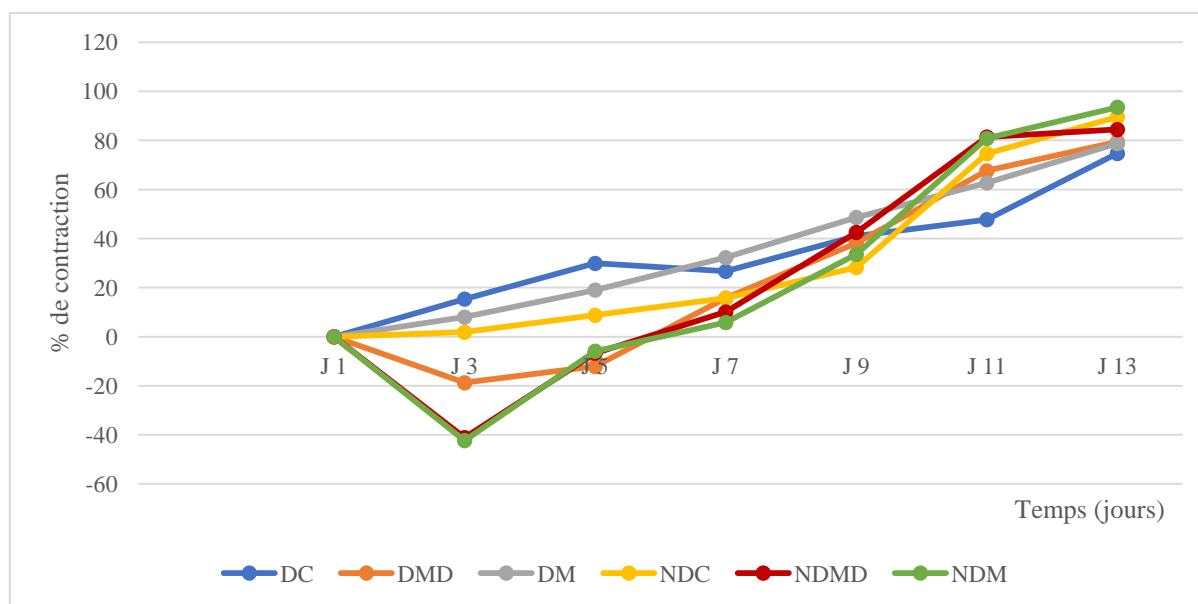
**Figure 39:** Cinétique des plaies à divers jours (jour 2 / jour 6 / jour 8 / jour 10) au cours du processus de guérison chez les rat non diabétiques (NDC : témoin ; NDMD : traité par Madécassol® et NDM : traité par le miel).

La figure 40 présente l'évolution des surfaces moyennes des plaies en  $\text{cm}^2$  chez les rats diabétique (diabétique témoin, diabétique traité par Madécassol® et diabétique traités par le miel) et non diabétique (non diabétique témoin, non diabétique traité par Madécassol® et non diabétique traités par le miel). on a constaté qu'il y a une réduction au niveau des surfaces des plaies chez tous les rats de l'expérimentation. Sauf pour le J 1 au J 3 qu'il y a une augmentation des surfaces des plaies chez les lots (DMD, NDMD et NDM). Les surfaces des plaies chez les lots diabétiques (DC, DMD et DM) au début de l'expérimentation (J 1) sont égales aux  $1,63 \text{ cm}^2$ ,  $1,2 \text{ cm}^2$  et  $1,3 \text{ cm}^2$  respectivement. À la fin de l'expérimentation (J 13), elles sont devenues comme suit  $0,33 \text{ cm}^2$ ,  $0,25 \text{ cm}^2$  et  $0,26 \text{ cm}^2$  respectivement. Alors qu'en J 1, les surfaces des plaies chez les rats non diabétiques (NDC, NDMD et NDM) sont respectivement comme suit  $1,18 \text{ cm}^2$ ,  $1,29 \text{ cm}^2$  et  $1,01 \text{ cm}^2$  et à la fin de l'expérimentation, elles ont réduits aux  $0,12$ ,  $0,2$  et  $0,07$  respectivement.



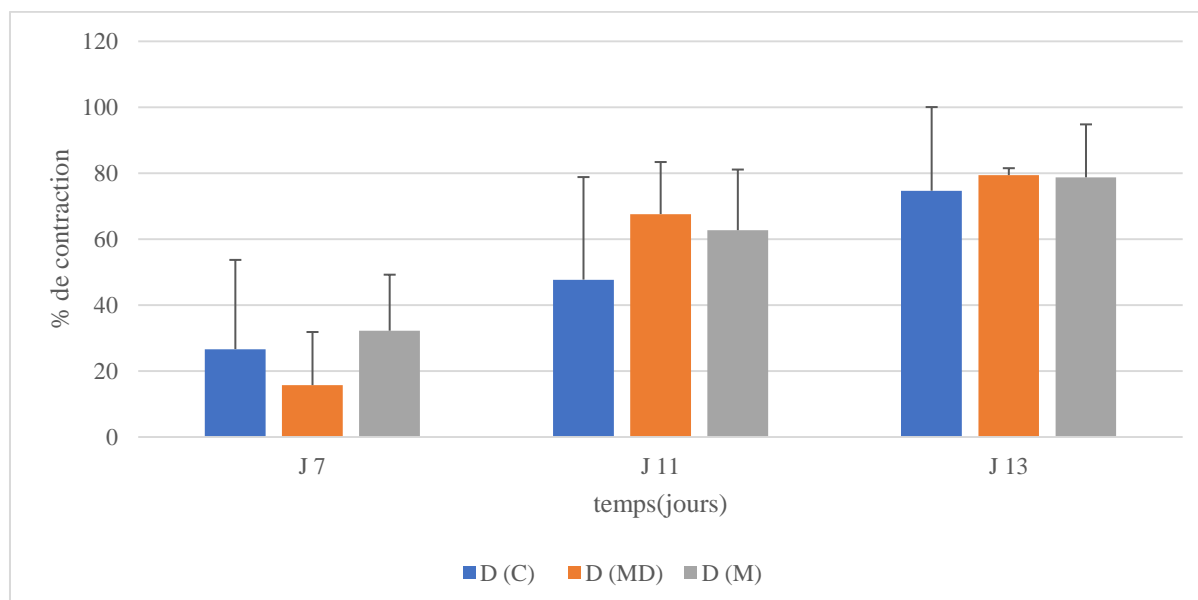
**Figure 40:** évolution des surfaces moyennes des plaies en  $\text{cm}^2$  chez les rats diabétiques (DC : témoin ; DMD : traité par Madécassol® et DM : traité par le miel) et non diabétiques (NDC : témoin ; NDMD : traité par Madécassol® et NDM : traité par le miel) pendant 13 jours d'expérimentation.

La figure 41 montre le pourcentage de contraction des plaies chez les rats diabétiques et non diabétiques cicatrisés pendant 13 jours d'expérimentation. Selon la figure on a remarqué que tous les pourcentages des contractions ont augmentés tout au long de l'expérimentation chez tous les lots diabétiques et non diabétiques. On a constaté aussi qu'à la fin de l'expérimentation, les rats non diabétiques (NDC, NDMD et NDM) ont des pourcentages des contractions des plaies élevées que les rats diabétiques (DC, DMD et DM). Le pourcentage de contraction des plaies chez les lots DM et DMD est presque identique, le pourcentage du lot DC est inférieur aux lots DM et DMD. Ainsi le pourcentage des contractions des plaies chez les rats non diabétiques traité par le miel est élevé que le pourcentage des rats non diabétiques témoins, ce dernier est supérieure que le pourcentage de la contraction des plaies chez les rats non diabétiques traité par Madécassol®.



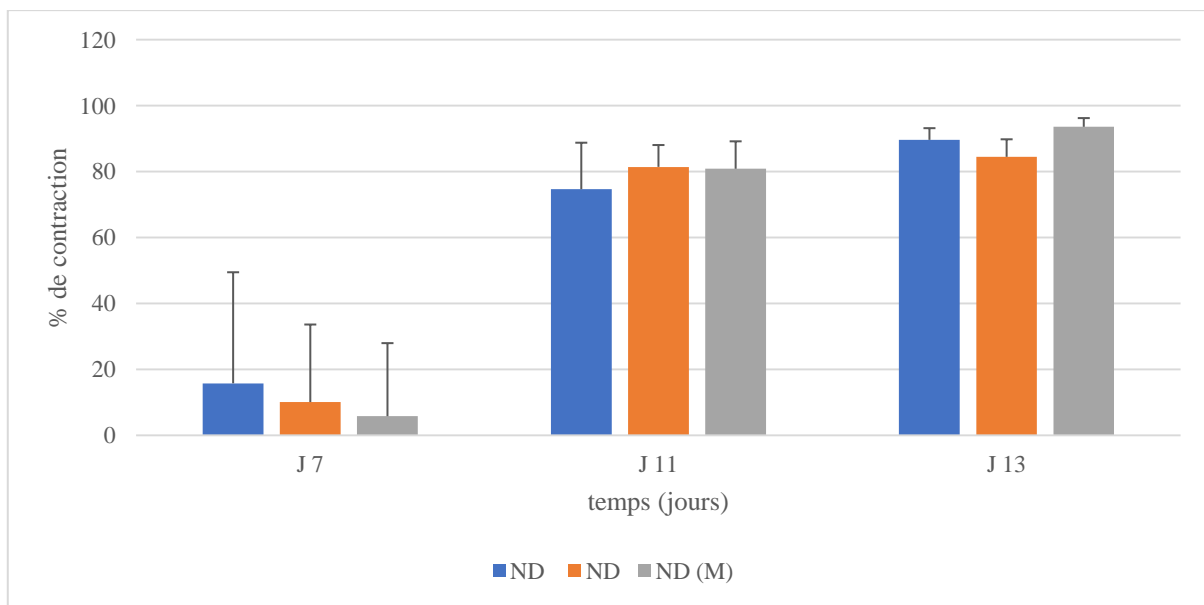
**Figure 41:** le pourcentage de contraction des plaies chez les rats diabétiques et non diabétiques cicatrisés durant 13 jours d’expérimentation

Selon la figure 42 on a constaté qu’au 7<sup>ème</sup> jour (J 7), la cicatrisation est importante chez les rats diabétiques traités par le miel que chez les rats diabétiques traités par Madécassol® et les rats diabétiques témoins, aussi le processus de la cicatrisation du lot DC est plus important que la cicatrisation du lot DMD. Au 11<sup>ème</sup> jour (J 11), la cicatrisation des plaies chez les rats diabétiques traités par le miel et par Madécassol® est presque identique. Elle est aussi plus élevée que les rats diabétiques témoins. Au 13<sup>ème</sup> jour, la cicatrisation chez tous les lots diabétiques est importante par rapport au début de l’expérimentation et presque identique entre eux (DMD : 79,39, DM : 78,73 et DC : 74,66).



**Figure 42:** pourcentage de contraction des plaies moyen chez les rats diabétiques cicatrisés aux 7<sup>ème</sup>, 11<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> jours.

Le phénomène de la cicatrisation chez les rats non diabétiques au 7<sup>ème</sup> jour est élevé chez le lot NDC comparativement au lot NDMD. La cicatrisation de ce dernier est supérieure que le lot NDM. On a remarqué que la cicatrisation chez les rats Non-diabétiques est importante au 11<sup>ème</sup> jour (J 11) comparativement au 7<sup>ème</sup> jour. Elle est comme suit NDMD : 81,39%, NDM : 80,81% et NDC : 74,61%. Ainsi que au 13<sup>ème</sup> jour, la cicatrisation est importante pour tous les lots non-diabétiques par rapport au 7<sup>ème</sup> jour. La cicatrisation du lot NDM presque arrivé au pourcentage de la contraction des plaies totale (100%), elle est égale à 93,53% et aussi supérieure au lot NDC (89,57%) et au lot NDMD (84,42%). (**Figure 43**)



**Figure 43:** pourcentage de contraction des plaies chez les rats Non-diabétiques cicatrisés t aux 7<sup>ème</sup>, 11<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> jours.

# **Discussion générale**

Le diabète sucré est une maladie métabolique grave menaçant, d'une manière croissante, la santé publique dans le monde. Elle touche environ 4% de la population mondiale et on s'attend à une augmentation de 5,4% en 2025 [Al-Achi, 2005]. Il est caractérisé par un désordre au niveau de la régulation du métabolisme des glucides entraînant une hyperglycémie. A l'origine, le terme "diabète" désignait diverses maladies caractérisées par une élimination importante d'urines, une déshydratation et une soif intense [Calop et al., 2008]. Il est associé à beaucoup de complications de santé comprenant le fonctionnement incorrect de toutes les étapes de cicatrisation. Ceci a comme conséquence la mauvaise cicatrisation et dans des cas sévères peut mener aux amputations de membre (Mckenzie S., 2018)

La cicatrisation d'une plaie est un phénomène biologique naturel. Les tissus animaux sont capables de réparer des lésions localisées par des processus de réparation et de régénération qui leur sont propres. Cette capacité reste cependant soumise à de nombreuses variations. Ainsi la rapidité et la qualité de la cicatrisation d'une plaie dépendent de l'état général de l'organisme atteint, qui conditionne sa force de résistance plus ou moins prononcée, de l'étiologie de la lésion, de l'état et de la localisation de la plaie, ainsi que de la survenue ou de l'absence d'une infection (Gagnon V, 2005). Mais il y a des facteurs influant négativement sur la cicatrisation, parmi ceux-ci on peut citer la surcharge pondérale, le tabagisme, le vieillissement, le diabète, les maladies cardiovasculaires, le stress, la malnutrition.....etc. (Yapo FD, 2002).

En effet, Plusieurs études de recherche sur le miel ont confirmé ses propriétés biologiques, telles que les activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antibactériennes, antivirales, anti-ulcères; et propriétés antihyperlipidémiques, antidiabétiques et anticancéreuses (Erejuwa et al., 2010; Kishore et coll., 2011; Viuda-Martos et coll., 2008 ; Pasupuleti V.R., 2016).

Durant notre expérimentation in vivo l'évaluation de l'effet antidiabétique du miel (Sidir) de la région de Djelfa a été établie. Les paramètres étudiés sont : les paramètres biologiques, biochimiques et histologiques.

### ➤ **Test de toxicité**

Au début de l'expérimentation un test de toxicité a permis d'évaluer l'effet du miel vis-à-vis d'effets indésirables. Aucun effet toxique n'a été observé.

Les paramètres biologiques étudiés nous ont permis de suivre la consommation d'eau, l'évolution pondérale ainsi que la glycémie des rats Wistar.

### ➤ **Activité antidiabétique**

La consommation d'eau des lots diabétiques (121,01 ml/rat) durant les 58 jours d'expérimentation nous ont permis d'observer une consommation hautement significative après l'induction du diabète chez les lots diabétiques comparativement au lot témoin T<sup>-</sup> (26,65 ml/rat) . C'est la polydipsie, C'est une conséquence du diabète. Ce résultat correspond à celui noté par Akbarzadeh et al (2007).

Une diminution de consommation d'eau chez les lots diabétiques traités par le miel DM (5% :111,07 ; 10% : 105,65 et 20% : 109,83 ml/Rat) et la metformine (90,75 ml/rat) comparativement au lot diabétique (121,01 ml/rat) a été noté, mais elle reste élevée au celle

trouvés chez le lot témoin T<sup>-</sup> (26,65 ml/rat). Cela montre que le miel a amélioré l'état de polydipsie.

Une diminution importante du poids corporels est observée après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (281,2 à 199 g) jusqu'à la fin de l'expérimentation comparativement aux rats témoins T<sup>-</sup> (219,2 à 301 g) due à l'induction de l'état diabétique. Ce résultat concorde à ceux observé par Furman (2015).

Cependant, durant la période de traitement une augmentation du poids corporel est notée chez les rats traités au miel (5% : 149,2 à 151 g ; 10% : 154,2 à 157,75 g et 20% : 159 à 161,5 g). Ces résultats sont en concordance avec ceux trouvé par Erejuwa et al (2010) et Hemmati et al (2015) qui a montré que le miel affecte le poids corporel contrairement aux résultats trouvé par Al-Amri et al, (2017).

L'étude de la glycémie chez les lots diabétiques à révéler une augmentation de la glycémie (572,33 à 600 mg/dl) par rapport aux rats témoins (138,6 à 142,6 mg/dl) après 48h de l'injection de la streptozotocine (STZ). Cette hyperglycémie a durée tout au long de l'expérimentation. Ces résultats correspondent à ceux établis par Furman (2015).

Les mesures de la glycémie durant toute la période de traitement (28 jours) nous ont permis de mettre en évidence l'effet hypoglycémiant du miel. En effet, chez les rats diabétiques traités par le miel DM (5%,10%) et le metformine (T<sup>+</sup>) une diminution significative du taux de glucose dans le sang résulte (563 à 459 ; 600 à 531,25 et 510,5 à 455 mg/dl, respectivement), comparativement aux rats diabétiques D qui note une augmentation de la glycémie, tandis qu'une diminution non significative est observée chez les rats traités par le miel DM 20% (574,25 à 555,5 mg/dl) mais cette valeur reste au-dessus de celle observée chez les rats témoins. Ces résultats confirment ce qui a été rapporté par la littérature. Effectivement, plusieurs travaux certifient l'effet antidiabétique du miel et le metformine comme ceux apportés par Erejuwa et al., (2010) qui suggèrent que l'effet hypoglycémiant du miel est dû à son effet antioxydant sur le pancréas. Ainsi que le résultat obtenu par Erejuwa et al, 2012 qui suggèrent que le miel est un agent complémentaire dans la gestion du diabète sucré.

Les résultats observables à partir de l'analyse du taux de cholestérol nous permettent de constater une augmentation moyenne chez les rats diabétique D ( $0,54 \pm 0$  g/l) comparativement aux rats témoins T<sup>-</sup> ( $0,375 \pm 0,007$  g/l). Cependant, les résultats des rats diabétiques traités par le miel DM (5% :  $0,42 \pm 0$  g/l, 10% :  $0,39 \pm 0$  g/l et 20% :  $0,38 \pm 0$  g/l) et ceux traités par le metformine T<sup>+</sup> ( $0,41 \pm 0,01$  g/l) présentent une moyenne du taux de cholestérol presque similaire à celle des rats témoins non traités T<sup>-</sup> ainsi qu'un taux moins que celui noté chez les rats diabétiques. En effet, il a été indiqué chez Hassan et al (2019) qu'après le traitement au miel une diminution du cholestérol est observée.

L'analyse biochimique révèle une concentration des triglycérides importante chez les rats diabétiques traités au metformine T<sup>+</sup> ( $0,695 \pm 0,11$ g/l) et les rats diabétiques traités au miel DM 20% ( $0,64 \pm 0$  g/l). Cependant, les rats diabétiques traités au miel DM 10% ( $0,46 \pm 0$  g/l) affichent une concentration légèrement importante comparativement aux rats diabétiques D ( $0,55 \pm 0$  g/l), et le lot DM 5% ( $0,41 \pm 0$  g/l) presque identique à celle du lot témoin T<sup>-</sup> ( $0,345 \pm 0,007$  g/l). En effet les résultats obtenus chez les rats traités au miel DM (5%,10% et 20%)

concordent avec les résultats obtenus par Hassan et al (2019) et Abdul Sani et al (2014). Les résultats des rats traités par la metformine sont contrairement à ceux noté par Erejuwa (2011).

L'analyse de HDL des rats de lots diabétiques traités et non traités (DM (5%, 10%, 20%) ; T<sup>+</sup> et D) ne présente pas une grande différence, une légère augmentation, comparativement au lot témoin T<sup>-</sup>. Ils sont tous dans les normes ainsi que semblable aux résultats obtenus par Hassan et al (2019).

L'analyse des résultats de LDL démontre une légère différence chez les lots expérimentaux comparativement au lot témoins T. Ces résultats sont semblables à ceux notée chez Aziz et al, 2017.

Concernant les résultats d'analyses d'urée a montré qu'il y a une augmentation chez les lots diabétiques traités par le miel DM (10 et 20%) ( $0,51 \pm 0$  et  $0,5 \pm 0$  g/l, respectivement) et par la metformine T<sup>+</sup> ( $0,55 \pm 0,03$  g/l) ainsi que le lot diabétique ( $0,5 \pm 0$  g/l) comparativement au lot témoin T<sup>-</sup> ( $0,265 \pm 0,04$  g/l), pour le lot DM 5% ( $0,42 \pm 0$  g/l), une léger augmentation mais resté dans les normes. Cette augmentation de l'urée est un indicateur de l'insuffisance rénale ou de la lésion rénal. Ces résultat est identique à ceux observer par Erejuwa (2011).

A propre de la créatinine, chez le lot diabétique D ( $3,96 \pm 3,96$  mg/l) a été observé une diminution du taux comparativement aux rats témoins ( $7,145 \pm 0,22$  mg/l). Tandis que tous les lots diabétiques traités (DM 5%:  $6,82 \pm 1,67$  mg/l; DM 10%:  $6,63 \pm 0,42$  mg/l; DM 20%:  $7,09 \pm 0,35$  mg/l et T<sup>+</sup>:  $5,87 \pm 0,75$  mg/l) a un taux normal comme le lot témoin T<sup>-</sup> ( $7,145 \pm 0,22$  mg/l). contrairement au résultats obtenus par Erejuwa (2011) qui a trouvé une augmentation du taux de la créatinine chez tous les rats diabétiques traités par le miel et le metformine même les rats diabétiques non traités.

Cependant, l'ionogramme a été révélé qu'une augmentation du taux de potassium (K) chez tous les rats diabétiques (traités ou non) par rapport au lot témoin (T<sup>-</sup>) qu'il est normal. Peut-être Cette hyperkaliémie due à l'injection de la STZ ou due aux complications du diabète.

Concernant les résultats obtenus par l'analyse du sodium une diminution est notée chez les rats diabétiques traités (T<sup>+</sup> et DM 5%) ( $115,85 \pm 16,05$  mmol/l et  $124,35 \pm 6,15$  mmol/l, respectivement) et diabétique D ( $130,9 \pm 0,28$  mmol/l) comparativement aux rats témoins T<sup>-</sup> ( $135,75 \pm 3,32$  mmol/l). Cette hyponatrémie due aux complications du diabète. Tandis que les lots diabétiques traités par le miel DM (10 et 20%) ( $139,3 \pm 2,89$  mmol/l et  $145,35 \pm 2,9$ mmol/l, respectivement) restent normale que le lot témoin T<sup>-</sup>. On note que la metformine et la dose faible du miel (5%) n'améliorent pas le taux de sodium. Alor que la dose forte du miel (10%, 20%) a une action positive sur le taux de sodium.

Observant les taux de transaminases (TGO et TGP), pour le TGP, une augmentation a été noté chez les rats diabétiques D ( $121 \pm 0$  UI/l) comparativement aux rats témoins T<sup>-</sup> ( $59 \pm 2,83$  UI/l). Mais pour les lots DM 5 et 20% ( $87 \pm 4,24$  et  $83,5 \pm 53,03$  UI/l, respectivement), il y a une amélioration du taux de cette enzyme (un peu proche au lot témoin). Ces résultats sont similaires à ceux observé par Erejuwa et al (2012). Tandis que pour le TGO, une diminution a été observée chez le lot diabétique D ( $48,5 \pm 13,44$  UI/l) comparativement au lot témoin T<sup>-</sup> ( $81,5 \pm 2,12$  UI/l). Contrairement aux résultats d'Erejuwa et al (2012). Selon IFFA CREDO les concentrations de TGO chez les lots traités par le miel DM (5, 10 et 20%) ( $120 \pm 22,63$ ,  $108 \pm 8,49$  et  $95 \pm 0$  UI/l, respectivement) sont dans les normes ( $90 \pm 38$  UI/L). Tandis que

les rats traités par le metformine a une augmentation importante de transaminase (TGO:  $226,5 \pm 14,85$  UI/l et TGP :  $176,5 \pm 48,79$  UI/l) par rapport au lot diabétique D. On a été observé que la dose la plus élevée du miel mieux que la faible dose. Ces résultats montrent que le miel a un effet positif sur les enzymes du foie. Par contre le metformine a un effet indésirable sur ces enzymes.

Concernant l'étude histopathologique, Le pancréas des animaux témoins normaux a montré des îlots pancréatiques présentant un aspect histologique normal avec un nombre cellulaire important et sans nécrose cellulaire.

Par contre L'étude histopathologique de pancréas des rats diabétiques non traité a montré la destruction presque complète des îlots de Langerhans et des cellules bêta. Ces îlots de Langerhans ont un aspect déformé et atrophie avec nécrose cellulaire. Cette observation due à l'injection de la streptozotocine qu'elle a été proposé d'agir comme un agent diabétogène en raison de sa capacité à détruire les cellules des îlots de Langerhans. (Bouzghaya et al, 2016). Nos résultats concordent avec les résultats d'El Rabey et al (2017), Al-Hariri et al (2015).

Les coupes histologiques du pancréas des rats diabétiques traités par le miel ont révélé la présence de quelques îlots de Langerhans avec très peu des destructions cellulaires et une forme un peu intacte et l'absence des nécroses cellulaires. Le résultat obtenu est en concordance avec celui de Arabmoazen et al, (2015) qui démontre un nombre inférieur de cellules de Langerhans suite au traitement par le miel par rapport au lot témoins T ainsi qu'une augmentation de cellules par rapport au lot diabétiques non traités D.

En effet, nos résultats montrent que le miel a un effet régénératif de la structure et la fonction des cellules  $\beta$  de Langerhans et amélioré l'architecture histologique des îlots de Langerhans, ces résultats concordent avec le résultat obtenu par Erejuwa, (2012) qui démontre que le miel améliore les îlots de langerhans.

En ce qui concerne le pancréas des animaux traités par la metformine, l'étude histopathologique montre des îlots de Langerhans avec un aspect histologique presque normal, sans nécrose cellulaire, ainsi que le nombre des cellules un peu importantes.

### ➤ **Activité cicatrisante**

Les résultats des paramètres biologiques pour l'activité cicatrisante nous ont permis; En premier lieu, d'étudier l'évolution pondérale et glycémique des rats Wistar durant les deux premiers jours de l'expérimentation. Ce qui a montré chez les rats diabétiques (D), une diminution importante de poids corporel ( $233,86 \pm 13,02$  g à  $218,67 \pm 11,24$  g) et une augmentation de la glycémie ( $135,24 \pm 16,04$  mg/dl à  $507,05 \pm 89,96$  mg/dl) à partir de l'induction du diabète par l'injection intrapéritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ) ( $60\text{mg/kg}$ ) en comparaison aux rats non diabétiques (concerne le poids:  $207,47 \pm 8,97$  g à  $208,87 \pm 10,83$  g et pour la glycémie :  $137,53 \pm 13,37$  mg/dl à  $130,73 \pm 12,06$  mg/dl ). Ce signe est la conséquence de l'état diabétique. Nos résultats sont similaires avec les travaux établis par Furman (2015).

A propos de la cicatrisation chez les lots diabétiques (DC, DMD et DM) nous relevons une cicatrisation très lent ( $74,66 \pm 25,36$ ,  $79,39 \pm 2,11$  et  $78,73 \pm 16,05$  % respectivement) par rapport aux lots non diabétiques (NDC, NDMD et NDM) ( $89,57 \pm 3,55$ ,  $84,42 \pm 5,33$  et  $93,53 \pm 2,64$  % ; respectivement). Cette manifestation est due à l'effet du diabète. Ce résultat

concorde avec Moulin et Carvelle (1993) qui ont dit que la cicatrisation chez le diabétique s'accompagne d'un retard dans la mise en place de la phase inflammatoire essentiellement plus important aux niveaux des plaies.

Concernant les rats diabétiques traités par le miel (DM), nous avons constaté une bonne cicatrisation (78,73+16,05%) presque similaire à celle de Madécassol® (79,39+2,11%), mais ces valeurs restent importantes de celle observée chez le lot DC (74,66+25,36 %). Ce résultat est dû à la présence des substances qui favorisent et accélèrent le processus de cicatrisation. Ces substances sont des sucres simples (80%), de glucose-lévulose (80%), d'enzyme glucoxydase (GOX), de Methylglyoxal (MGO) et des flavonoïdes qui jouent également un rôle très important dans la cicatrisation. En concentration importante elles réduisent l'état inflammatoire installé et apaise les douleurs, ce qui est non négligeable pendant le processus de cicatrisation, rendant l'épisode plus supportable pour les patients (Lechaux D., 2018). Ces résultats correspondent à ceux notés par Malkoç M. et al (2019).

En effet, chez les rats non diabétiques traités par le miel (NDM), les résultats indiquent une cicatrisation importante (93,53+2,64%) comparativement aux rats non diabétiques traités par Madécassol® (NDMD) (84,42+5,33 %). Cette constatation confirme que le miel a un pouvoir cicatrisant important. Effectivement, plusieurs travaux certifient l'effet cicatrisant du miel comme ceux apportés par Hwisa et al(2013) et Saeed Nazeri, et al (2015)

# **Conclusion Générale**

Le diabète est une maladie chronique incurable mais traitable touchant toutes tranches d'âge. Cette maladie est due à une déficience du pancréas qui provoque un manque ou une mauvaise utilisation de l'insuline chez l'homme. Cette déficience inflige une hyperglycémie qui par la suite des complications graves en résulte.

Plusieurs traitements synthétiques sont connus pour le traitement du diabète. Cependant, chaque traitement synthétique présente des effets indésirables non souhaitables. Ainsi, des alternatives de traitements naturels sont présentes.

L'évaluation de l'effet antidiabétique et cicatrisant par traitement naturel « Miel du Sidir » a été établie chez des rats diabétiques de souche Wistar. Le résultat du test de toxicité du miel n'a présenté aucun effet indésirable.

Pour l'activité antidiabétique un traitement de 28 jours a été établi chez les rats Wistar males, au miel par gavage à trois doses différentes 5%, 10%, 20% suite à l'induction du diabète par Streptozotocine (STZ) à raison de 65mg/kg. Tandis que pour l'activité cicatrisante un traitement de 14 jours a été établi sur des plaies par application locale après induction du diabète par STZ sur des rats Wistar femelles a raison de 60mg/kg.

Pour évaluer l'activité antidiabétique du miel, des paramètres biologiques (eau consommée, glycémie et poids corporel); biochimiques (glycémie, bilan lipidique (cholestérol, triglycérides, HDL et LDL), bilan hépatique (TGO, TGP) et Bilan rénal (Ionogramme, Créatinine et Urée)) et histopathologiques (histologie du pancréas) ont été traités. Cependant, pour l'activité cicatrisante des paramètres biologiques ont été évalué (eau consommée, glycémie et poids corporel) ainsi que la surface des plaies a été représentée sur une feuille transparente pour chaque groupe quotidiennement puis on a recours au logiciel Image J pour calculer le pourcentage de contraction.

À la fin de l'expérimentation les rats sont anesthésiés au chloroforme par voie respiratoire et sacrifier, pour ceux de l'activité antidiabétique un prélèvement sanguin est établi ainsi que le pancréas prélevé pour l'étude histologique.

Concernant l'activité antidiabétique, la consommation d'eau des lots diabétique durant les 58 jours d'expérimentation présente une consommation hautement significative après l'induction du diabète chez les lots diabétiques comparativement au lot témoin T<sup>-</sup>. Cependant, Une diminution de consommation d'eau chez les lots diabétiques traités par le miel DM (5%, 10%, 20%) comparativement au lot diabétique D a été notée.

Une diminution importante du poids corporels est observée après l'induction du diabète chez les rats diabétiques jusqu'à la fin de l'expérimentation comparativement aux rats témoins T<sup>-</sup>. Cependant, durant la période de traitement une augmentation du poids corporel est notée chez les rats traités au miel (5%, 10%, 20%) comparativement au lot diabétique.

L'étude de la glycémie chez les lots diabétiques à révéler une augmentation de la glycémie (572,33 à 600 mg/dl) par rapport aux rats témoins (138,6 à 142,6 mg/dl) après 48h de l'injection de la streptozotocine (STZ). Cette hyperglycémie a durée tout au long de l'expérimentation.

Les mesures de la glycémie durant toute la période de traitement on présenté un effet hypoglycémiant du miel. En effet, chez les rats diabétiques traités par le miel DM (5%,10%) et le metformine (T<sup>+</sup>) comparativement aux rats diabétiques D une diminution significative du

taux de glucose est notée, tandis qu'une diminution non significative est observée chez les rats traités par le miel DM 20%.

L'analyse du taux de cholestérol démontre une augmentation moyenne chez les rats diabétiques comparativement aux rats témoins T<sup>-</sup>. Cependant, les résultats notée chez les rats diabétiques traités au miel DM (5%, 10%, 20%) et ceux traités au metformine T<sup>+</sup> présentent un taux de cholestérol presque similaire aux rats témoins T<sup>-</sup> et moins que celui notée chez les rats diabétiques (D).

Une concentration de triglycérides importante chez les rats diabétiques traités au metformine T<sup>+</sup> et les rats diabétiques traités au miel DM 20% est observée. Cependant, comparativement aux rats diabétiques D, les rats diabétiques traités au miel DM 10% affichent une concentration légèrement importante et le lot DM5% présente une concentration presque identique à celle du lot témoin T<sup>-</sup>.

L'analyse de HDL des rats de lots diabétiques traités et non traités (DM (5%, 10%, 20%) ; T<sup>+</sup> et D) ne présente pas une grande différence, une légère augmentation, comparativement au lot témoin T<sup>-</sup>.

L'analyse des résultats de LDL démontre une légère différence chez les lots expérimentaux comparativement au lot témoins T<sup>-</sup>.

Le résultat d'analyses d'urée a montré qu'il y a une augmentation chez les lots diabétiques traités (DM (10%, 20%) ; T<sup>+</sup>) ainsi que le lot diabétique D comparativement au lot témoin T<sup>-</sup>, pour le lot DM5%, une léger augmentation est notée.

A propre de la créatinine, chez le lot diabétique D une diminution est observée comparativement aux rats témoins. Tandis que tous les lots diabétiques traités (DM (5% ; 10% ; 20%) et T<sup>+</sup>) ont un taux normal semblable au lot témoin T<sup>-</sup>.

Cependant, l'ionogramme a été révélé qu'une augmentation du taux de potassium (K) chez tous les rats diabétiques (traités ou non) par rapport au lot témoin (T<sup>-</sup>) qu'il est normal.

Concernant les résultats obtenus par l'analyse du sodium une diminution est notée chez les rats diabétiques traités (T<sup>+</sup> et DM5%) et diabétique D comparativement aux rats témoins T<sup>-</sup>. Tandis que les lots diabétiques traités par le miel DM (10 et 20%) sont semblables au lot témoin T<sup>-</sup>.

L'observation des taux de transaminases (TGO et TGP) présente pour le TGP, une augmentation chez les rats diabétiques D est notée comparativement aux rats témoins T<sup>-</sup>. Mais pour les lots DM 5 et 20% sont un peu proche au lot témoin. Tandis que pour le TGO, une diminution a été observée chez le lot diabétique D comparativement au lot témoin T<sup>-</sup>. Les concentrations de TGO chez les lots traités par le miel DM (5, 10 et 20%) sont dans les normes. Tandis que le lot traité par le Metformine® a une augmentation importante de transaminase par rapport au lot diabétique D.

Concernant l'étude histopathologique, Le pancréas des animaux témoins a montré des ilots pancréatiques présentant un aspect histologique normal avec un nombre cellulaire important et sans nécrose cellulaire.

Par contre L'étude histopathologique de pancréas des rats diabétiques non traité a montré la destruction presque complète des îlots de Langerhans et des cellules bêta d'aspect déformé et atrophie avec nécrose cellulaire.

Les coupes histologiques du pancréas des rats diabétiques traités par le miel ont révélé la présence de quelques îlots de Langerhans avec très peu des destructions cellulaires et une forme un peu intacte et l'absence des nécroses cellulaires. Le résultat démontre un nombre inférieur de cellules de Langerhans suite au traitement par le miel par rapport au lot témoins T ainsi qu'une augmentation de cellules par rapport au lot diabétiques non traités D.

En ce qui concerne le pancréas des animaux traités par la Metformine®, l'étude histopathologique montre des îlots de Langerhans avec un aspect histologique presque normal, sans nécrose cellulaire, ainsi que le nombre des cellules un peu importantes.

A propos de la cicatrisation chez les lots diabétiques (DC, DMD et DM) une cicatrisation très lente est observée par rapport aux lots non diabétiques (NDC, NDMD et NDM).

Concernant les rats diabétiques traités par le miel (DM), nous avons constaté une bonne cicatrisation presque similaire à celle de Madécassol®, mais ces valeurs reste importante de celle observée chez le lot DC.

En effet, chez les rats non diabétiques traités par le miel (NDM), les résultats indiquent une cicatrisation importante comparativement aux rats non diabétiques traités par Madécassol® (NDMD).

Suivant les conditions expérimentales du travail sur l'activité antidiabétique, l'ensemble des résultats évoquent un effet plus efficace du miel selon les doses et présente un traitement naturel possédant des propriétés antidiabétiques et hypoglycémiantes ayant la possibilité de traiter le diabète en ayant moins d'effet indésirables qu'avec le traitement synthétique Metformine®. Tandis que pour l'activité cicatrisante du miel nous constatons une bonne alternative d'utilisation du miel comme cicatrisant chez les diabétiques en ayant un résultat similaires a celui obtenu par le Madécassol®, et un meilleur résultat chez les personnes non diabétiques traités au miel comparativement au traitement synthétique.

En perspectif et pour mieux observé l'effet du miel sur le diabète c'est d'envisager d'autres doses de miel, augmenter la période du traitement, augmenter l'effectif des rats à traités, prendre du miel tout au long de l'expérimentation (avant et après induction du diabète). Cependant, pour observer l'effet cicatrisant du miel chez les diabétiques il est recommandé d'augmenter la période d'expérimentation jusqu'à avoir une complète cicatrisation, traités en même temps le diabète et la plaie par le miel ainsi qu'établir une étude histologique des parties cicatrisées.

# **Références**

# **Bibliographiques**

- Abdeldjelil, M. C. (2016). Effets cicatrisants de produits à base d'huile de lentisque (*Pistacia lentiscus* L.) sur les brûlures expérimentales chez le rat.
- Ahlam , B., & Hizia , B. S. (2017). Analyses physico-chimiques et polliniques de quelques miels Produits dans différentes régions.
- Akbarzadeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, M.R. et al. Induction of diabetes by Streptozotocin in rats. *Indian J Clin Biochem* 22, 60–64 (2007).  
<http://doi.org/10.1007/BF02913315>
- Al Aamri Z.M, Ali B.H, 2017. Does honey have any salutary effect against streptozotocin induced diabetes in rats? *J Diabetes metab disord*; 24:16-4.
- Al-Achi A., 2005. Herbs that affect blood glucose levels. *Women's Health in Primary Care*. 8(7): 325-330.
- Al-Hariri MT, et al., Protective effect and potential mechanisms of propolis on streptozotocin-induced diabetic in rats, *Journal of Taibah University Medical Sciences* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtumed.2015.11.002>
- Altman, J.-J. (2015). Diabète: Complication macroangiopathie. Consulté le Mai 15, 2020, sur Le diabète:  
<http://www.hegp.fr/diabeto/complicationmacro.html#:~:text=%20Au%20niveau%20des%20artères%20des,1%27%20hémiplegie%2C%20par%20exemple.>
- Amina, B. K. O., & Manal, Z. (2019). Contribution à l'étude du miel sur l'activité de quelques antibiotiques sur des souches bactériennes.
- Arabmoazzen, S., Sarkaki, A., Saki, G., & Mirshekar, M. A. (2015). Antidiabetic effect of honey feeding in noise induced hyperglycemic rat: involvement of oxidative stress. *Iranian journal of basic medical sciences*, 18(8), 745–751.
- Aziz, M. S. A., Giribabu, N., Rao, P. V., & Salleh, N. (2017). Pancreatoprotective effects of *Geniotrigona thoracica* stingless bee honey in streptozotocin-nicotinamide-induced male diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89, 135–145. doi:10.1016/j.biopha.2017.02.026

– B –

-Benbareka, O., & Hafsaoui, I. (2019). ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DE MIEL RECOLTE DU TERRITOIRE ALGERIEN. Thèse de doctorat. (Université de Blida 1, Faculté de Medecine).

-Boulaaba, I. A. (2019). Place du miel à l'officine.

-Bouvet, R. (2019). Traitement des ulcérations cutanées par nanoencapsulation d'agents actifs. Mise au point et preuve de concept. Thèse de doctorat. (Grenoble Alpes).

- Bouzghaya S. \*, Bendhifi M.Z, Borgi M.A, Souid S. (2016). Hypoglycemic and antioxidant effects of Opuntia streptacantha cladodes juice in alloxan-induced diabetic rats.

– C –

-Calop J., Limat S., Frnandez C., 2008. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3ème Ed. Masson, Elsevier Masson, Paris. pp.417-427.

-Cardiologie, F. F. (2020). Le diabète. Consulté le Mai 15, 2020, sur Fédération Francaise de Cardiologie: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Reduire-le-risque-cardio-vasculaire/le-diabete>

-Cimon, E. (2014). FACTEURS INFLUENÇANT L'AUTOGESTION DU DIABÈTE : PERCEPTIONS DES DIABETES DE TYPES 2 Insulinotraités. Mémoire . Université du Québec.

– D –

-Dagorne, C., & Rangé, H. (2014). Diabète et Maladies Parodontales. EDP Sciences , 27-34.

-Dardenne, C. (2015). Mécanismes de dérégulation de la polarisation des macrophages et de la résolution de l'inflammation au cours de la cicatrisation de plaies cutanées chez des souris diabétiques de type 2: restauration par application topique d'aspirine (Thèse de doctorat ).

-DE, P. L. D. D. E. (1985). LE MIEL, UN COMPOSE COMPLEXE AUX PROPRIETES SURPRENANTES. Thèse de doctorat. (Université de Limoges, France).

-Diabète, F. I. (2017). Le diabète dans le monde. Consulté le Mai 01, 2020, sur Fédération Internationale du diabète:

<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/definition-diabete/chiffres-monde#:~:text=Contrairement%20aux%20idées%20reçues%2C%20le,diabétiques%20ne%20sont%20pas%20diagnostiquées.>

-Docteurcllic. (2015). Diabète Bronzé. Consulté le mai 03, 2020, sur Docteurcllic: <https://www.docteurcllic.com/maladie/diabete-bronze.aspx>

#### – E –

- El Rabey, H. A., Al-Seeni, M. N., & Bakhashwain, A. S. (2017). The Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* and Propolis on Streptozotocin-Induced Diabetes and Diabetic Nephropathy in Male Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1–14. doi:10.1155/2017/5439645

-Erejuwa OO, Gurtu S, Sulaiman SA, Ab Wahab MS, Sirajudeen KN, Salleh MS. Hypoglycemic and antioxidant effects of honey supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats [published correction appears in *Int J Vitam Nutr Res*. 2011 Nov;81(6):346. Omotayo, Erejuwa O [corrected to Erejuwa, O O]]. *Int J Vitam Nutr Res*. 2010;80(1):74-82. doi:10.1024/0300-9831/a000008

-Erejuwa, O. O. (2014). Effect of honey in diabetes mellitus: matters arising. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 13(1), 23.

-Eteraf-Oskouei, T., & Najafi, M. (2013). Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 16(6), 731.

#### – F –

- Ferré, P. (2005). Action et sécrétion de l'insuline : double jeu pour les canaux potassiques. *Medecine Sciences*, 694-696.

- Federation, I. D. (2019). Fédération internationale du diabète. Consulté le 2020, sur Pr Newswire: <https://www.prnewswire.com/news-releases/federation-internationale-du-diabete-les-dernieres-conclusions-indiquent-que-463-millions-de-personnes-vivent-aujourd-hui-avec-le-diabete-a-travers-le-monde-et-une-hausse-des-chiffres-en-general-852954523.html>

-Fischer, P., Ghanassia, E., & Baraut, M. C. (2017). Endocrinologie: DIABETOLOGIE- NUTRITION. Paris: Vernazobres Grego.

- Furman, B. L. (2015). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols in Pharmacology*, 70(1), 1–5. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70> .

### – G –

- Gagnon V. 2005. Étude des interactions entre les nerfs sensoriel et les follicules pileux dans un modèle in vitro de peau reconstruite par gène tissulaire (THM-47552.pdf).

- Gharbi, M. (2011). Les produits de la ruche : origines-fonctions naturelles-composition-propriétés thérapeutiques : apithérapie et perspectives d'emploi en médecine vétérinaire (Thèse de doctorat).

- Goldenberg, R., & Punthakee, Z. (2013). Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. *Canadian Journal Of Diabetes* , 37, 369-372.

- Goumy, P. (2005). Le diabète de type 1 autoimmunitaire et son traitement. Thèse de Doctorat. Université de Limoges.

### – H –

- Hassan, A.K., El-kotby, D.A., Tawfik, M.M. et al. Antidiabetic effect of the Egyptian honey bee (*Apis mellifera*) venom in alloxan-induced diabetic rats. *JoBAZ* 80, 58 (2019). <https://doi.org/10.1186/s41936-019-0127-x>

- Hayet, H., & Aicha , A. (2018). Analyses physico-chimiques et activité antibactérienne de quelques échantillons du miel Algérien.

- Hemmati, Mina & Karamian, Mehdi & Malekaneh, Mohammad. (2015). Anti-atherogenic Potential of Natural Honey: Anti-diabetic and Antioxidant Approaches. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 3. 278-284. 10.17265/2328-2150/2015.06.004

- Hoyet, C. (2005). Le miel: de la source à la thérapeutique. Thèse de doctorat. (UHP-Université Henri Poincaré).

- Hwisa T.N., Katakam P, Chandu B.R., Ghafar Abadi E. and Mosbah Shefha E. (2013). Comparative in vivo evaluation of three types of honey on topical wound healing activity in rabbits. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 3 (08), pp. 139-143.

– K –

- Kebede, A., & Adgaba, N. (2011). Honey Bee Production Practices and Honey Quality In Silti Wereda Ethiopia. Thèse de doctorat. (Haramaya University).
- Kishore, R. K., Halim, A. S., Syazana, M. S. N., & Sirajudeen, K. N. S. (2011). Tualang honey has higher phenolic content and greater radical scavenging activity compared with other honey sources. *Nutrition Research*, 31(4), 322–325. Doi:10.1016/j.nutres.2011.03.001
- Koechler, S. (2015). Le miel dans la cicatrisation des plaies: un nouveau médicament? Thèse de doctorat. (Université de Lorraine).

– L –

- Lakhdari , H., & Sehili , H. (2019). Potentiel cicatrisant de l’huile essentielle d’Artemisia absinthium L. Thèse de doctorat. (Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila)
- Lechaux D. (2018). Le miel et la cicatrisation des plaies; Types de plaies, protocoles de soins et qualités pharmaceutiques requises pour l’usage médical du miel. Président du comité de liaison Alimentation et Nutrition. Ancien interne des Hôpitaux de Rennes. France.
- Lequet, L. (2010). Du nectar a un miel de qualité : Contrôles analytiques du miel et conseils Pratiques à l’intention de l’apiculteur amateur. Travail de diplôme réalisé en vue de l’obtention d’un grade de doctorat vétérinaire. Université de Claude-Bernard-Lyon, 1, 101.
- Leshaf , H., & Alahoum , A. (2018). L’effet cicatrisant et antibiotique du miel d’Eucalyptus Etude prospective au niveau du service de Chirurgie générale «B» CHU TLEMEN .Thèse de doctorat.

– M –

- Malkoç M., Yaman S.O, Imamogiu Y, Ince I., Kural B.V., Mungan S., Livaoglu M., Yildiz O., Kolayli S., Orem A. (2019). Anti-inflammatory, antioxidant and wound-healing effects of mad honey in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of apicultural research*.  
<https://www.tandfonline.com/loi/tjar20>.

- Marcet, M. (2017). La cicatrisation des brûlures par le miel.
- Mautuit, M. (2014). L'influence de la grossesse sur la peau: Traitements et conseils du pharmacien.
- Mckenzie S., 2018. News-medical.net. [https://www.news-medical.net/health/Diabetes-and-Wound-Healing-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Diabetes-and-Wound-Healing-(French).aspx).
- Molan, C.P. (2011). La preuve et la raison d'être de l'utilisation du miel comme pansement. Wound Practice and Research, 19(4), 204-220
- Moulin, V., Carvelle, J-P. (1993). Cutaneous healing in healthy or diabetic rats. Study of the evolution of different growth factors in wounds during the healing process. Université de Paris;93 P.A12.

– N –

- Naceiri Mrabti , H. (2018). Étude Pharmacologique Toxicologique de l'Arbutus unedo L. au Maroc.
- Nazeri S., Ardakani E.M., Babavalian H., Latifi A.M. (2015). Evaluation of Effectiveness of Honey-Based Alginate Hydrogel on Wound Healing in Rat Model. Journal of Applied Biotechnology Reports. Volume 2. P: 293-297.
- Nedelec, A. (2012). Diabète sucré. Consulté le Mai 15, 2020, sur Memobio: [https://www.memobio.fr/html/bioc/bi\\_did\\_ph.html](https://www.memobio.fr/html/bioc/bi_did_ph.html)
- Nicard, Q. (2020). Artère Fémorale. Consulté le Mai 15, 2020, sur Passeport santé: [https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=artere-femorale#:~:text=L%27artère%20fémorale%20\(artère%2C,artères%20principales%20des%20membres%20inférieurs.](https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=artere-femorale#:~:text=L%27artère%20fémorale%20(artère%2C,artères%20principales%20des%20membres%20inférieurs.)
- Nordisk, n. (2015). Qu'est-ce que le diabète ? Consulté le Mai 05, 2020, sur novo nordisk: <http://www.novonordisk.dz/patients/diabetes-care/what-is-diabetes.html>
- Nordisk, n. (2018). Changing Diabetes. Consulté le Mai 2020, sur Le diabète dans le monde: <https://www.diabete.fr/comprendre/diabete/le-diabete-dans-le-monde>

– O –

-OCDE (2002), Essai n°423 : Toxicité orale aiguë – Méthode par classe de toxicité aiguë, Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, section 4, édition OCDE, Paris,  
<https://doi.org/10.1787/9789264071018-fr>.

- Omotayo O. Erejuwa, Siti A. Sulaiman, Mohd S. Ab Wahab Int J Biol Sci. 2012; 8(6): 913–934. Published online 2012 Jul 7. doi: 10.7150/ijbs.3697

- Orban, J. -C., & Ichai, C. (2008). Complications métaboliques aiguës du diabète. Réanimation , 17, 761-767.

- Orkyn, E. (2020). Le diabète. Consulté le 12 Mai, 2020, sur orkyn:  
<https://www.orkyn.fr/mon-traitement-suivi-domicile-diabete/quest-ce-que-diabete#:~:text=Le%20diabète%20de%20type%201%20survient%20lorsque%20le%20pancréas%20ne,chargées%20de%20produire%201%27hormone.>

- OUMMAD, A. (2013). Cicatrisation et plaie cutanée chez l'enfant. Thèse de doctorat.

– Q –

-Québec, D. (2020). Qu'est-ce que l'insuline? Consulté le Mai 05, 2020, sur Diabète Québec:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiCqNvFvpPqAhWk4IUKHXqTBacQFjABegQICxAD&url=https%3A%2F%2Fwww.diabete.qc.ca%2Ffr%2Fvivre-avec-le-diabete%2Fsoins-et-traitements%2Fmedicaments-et-insuline%2Flinsuline%2>

– R –

- RAO, Pasupuleti Visweswara; KRISHNAN, Kumara Thevan; SALLEH, Naguib and GAN, Siew Hua. Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: a comparative review. Rev. bras. farmacogn. [online]. 2016, vol.26, n.5 [cited 2020-08-22], pp.657-664.

Available from:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-695X2016000500657&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2016000500657&lng=en&nrm=iso)>. ISSN 1981-528X.

<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.01.012>.

- Remoué, N. (2020). Fragilité cutanée et cicatrisation retardée de l'ulcère de pression avec la neuropathie diabétique: étude dans un modèle murin .Thèse de doctorat ( Université de Lyon).

– S –

- Salhi née SI SABEUR, S. O. U. A. D. (2019). EVALUATION DE LA QUALITE DU MIEL DE LA REGION DE BENI CHOGRANE MASCARA.
- Sante, L. F. (2012). traitement du diabète de type I. Consulté le Mai 8, 2020, sur Le Figaro: <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/diabete-type-1/quels-traitements#:~:text=L%27insuline%20est%20le%20traitement,agit%20de%20contrôler%20la%20glycémie>.
- Santé, O. M. (2020). Diabète. Consulté le Mai 2020, sur WHO international: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#:~:text=Le%20diabète%20gestationnel%20se%20caractérise,poser%20le%20diagnostic%20de%20diabète>.
- Sarah, Y. M., & Wissam, Y. M. Analyses physico-chimique du miel de quelque miel de la wilaya : Ain Defla, Djendel, Bathia, Bourached et Miliana.
- Shellens, J. -J., & Dumont, J. (1968). LE DICTIONNAIRE MARABOUT DE LA MEDECINE. Belgique: GERARD & C°.

– T –

- Tsourdi, E., Barthel, A., Rietzsch, H., Reichel, A., & Bornstein, S. R. (2013). Current aspects in the pathophysiology and treatment of chronic wounds in diabetes mellitus. BioMed research international, 2013.

– V –

- Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Alvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. J Food Sci. 2008;73(9):R117-R124. doi:10.1111/j.1750-3841.2008.00966.x

– W –

- Wikipédia. (2019, Décembre 09). Artère carotide commune. Consulté le Mai 09, 2020, sur Wikipédia: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Artère\\_carotide\\_commune#:~:text=En%20anatomie%20humaine%2C%20l%27artère,et%20une%20partie%20du%20cou](https://fr.wikipedia.org/wiki/Artère_carotide_commune#:~:text=En%20anatomie%20humaine%2C%20l%27artère,et%20une%20partie%20du%20cou).

- Wikipédia. (2020). Potomanie. Consulté le Mai 10, 2020, sur Wikipédia:  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Potomanie#:~:text=La%20potomanie%20\(du%20latin%20potare,%2C%20principalement%20de%20l%27eau.](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potomanie#:~:text=La%20potomanie%20(du%20latin%20potare,%2C%20principalement%20de%20l%27eau.)

- Wikipédia. (2020, Mars 01). Système nerveux périphériques. Consulté le Mai 09, 2020, sur Wikipédia:  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Système\\_nerveux\\_périphérique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Système_nerveux_périphérique)

– Y –

-Yahiaoui, S. E. I., Soualmia, S., & Hamadouch, N. (2018). L'effet de miel de Sidr sur le système reproductif et quelque paramètre biochimique, et son impact sur la cicatrisation des plaies chez les rats de Wistar Albinos.

- Yapo FD. 2002. Les produits cosmétiques dépigmentant à Abidjan : étude prospective au C.H.U. de Treichville, recherche et dosage de l'hydroquinone par chromatographie. Thèse doctorat en pharmacies, Dakar, n°65.)

– Z –

- Zahra, B. H. C. F., & Marwa, Y. (2015). Effet immunologique de deux variétés de miel chez un modèle murin (*Mus musculus*).

# **Annexes**

**Tableau 01 :** évolution de la glycémie durant les 58 jours d'expérimentation (avant, pendant et après traitement) chez tout les lots d'expérimentation (T- ; D ; T+ ; DM 5% ; DM 10% ; DM 20%)

Jours	T -	D	T +	DM (05%)	DM (10%)	DM (20%)
Avant traitement	143,7 ± 14,3	550± 26.6	543,25 ± 20.25	578,8 ± 21.2	590,2 ± 9.8	569 ± 31
traitement	135,01 ± 11.008	568,64 ± 8.317	419,28 ± 92.014	526,53 ± 31.842	545,66 ± 54.920	550,36 ± 18.503
Après traitement	140,6 ± 2.828	586,17 ± 19.563	482,75 ± 39.244	511 ± 73.54	565,63 ± 48.613	564,88 ± 13.26

**Tableau 02 :** analyse des variables (test t student) du tableau 01 durant la période d'avant traitement

	T-/ D	T-/ T+	T-/ DM 5%	T-/ DM 10%	T-/ DM 20%
p- value	0.0001< 0.001	0.0001 < 0.001	0.0001 < 0.001	0.0001 < 0.001	0.0001 < 0.001

	D/ T+	D/ DM 5%	D/ DM 10%	D/ DM 20%
p-value	0.744> 0.05	0.216> 0.05	0.070> 0.05	0.466< 0.05

**Tableau 03 :** analyse des variables (test t student) du tableau 01 pendant le traitement

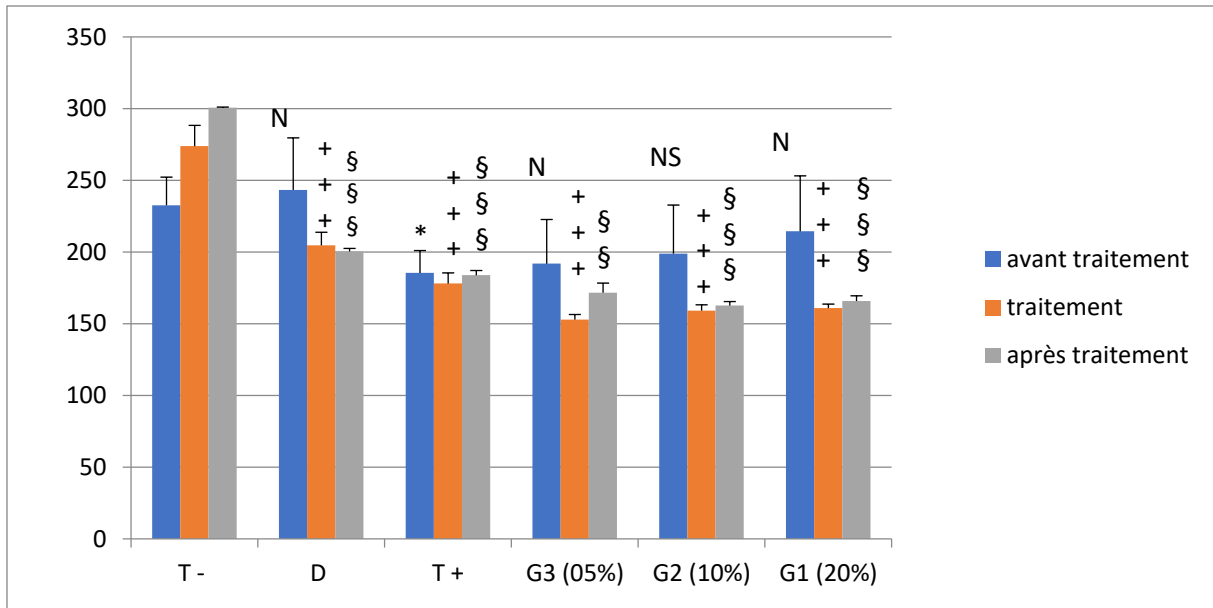
	T-/ D	T-/ T+	T-/ DM 5%	T-/ DM 10%	T-/ DM 20%
p-value	< 0.0001< 0.001	0.001< 0.01	< 0.0001< 0.001	< 0.0001< 0.001	< 0.0001< 0.001

	D/ T+	D/ DM 5%	D/ DM 10%	D/ DM 20%
p-value	0.018< 0.05	0.043< 0.05	0.440> 0.05	0.122> 0.05

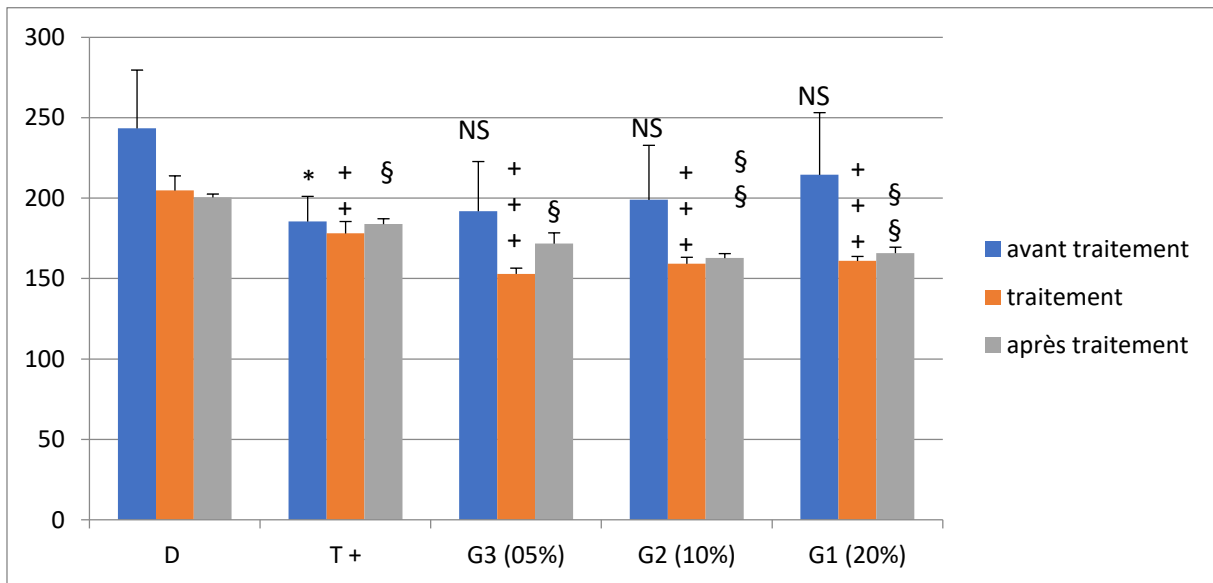
**Tableau 04 :** analyse des variables (test t student) du tableau 01 durant la période d'après traitement

	T-/ D	T-/ T+	T-/ DM 5%	T-/ DM 10%	T-/ DM 20%
p-value	0.001< 0.01	0.007< 0.01	0.019< 0.05	0.006< 0.01	0.001< 0.01

	D/ T+	D/ DM 5%	D/ DM 10%	D/ DM 20%
p-value	0.079< 0.05	0.297< 0.05	0.635< 0.05	0.331< 0.05



**Figure 01:** moyenne du poids corporel de chaque étape des étapes du protocole (avant, pendant et après traitement) chez les lots diabétiques d'expérimentation (D : lot diabétique, T+ : lot traité par la Metformine® et DM (5, 10 et 20%) : lot traités par le miel) et le lot témoin T-. +++ :  $p < 0,001$  comparativement à l'étape d'avant traitement de lot T-; §§§ :  $P < 0,001$  par rapport à l'étape (pendant traitement) de lot T-.



**Figure 02:** moyenne du poids corporel de chaque étape des étapes du protocole (avant, pendant et après traitement) chez les lots diabétiques traités (T+ : lot traité par la metformine® et DM (5, 10 et 20%) : lot traités par le miel) et le lot diabétique D. \* :  $P < 0,05$  (comparativement à l'étape d'avant traitement du lot D ; ++ :  $P < 0,01$  en comparaison avec l'étape (pendant traitement) du lot D ; § :  $P < 0,05$  (par rapport à l'étape (après traitement) du lot D).

**Tableau 05** : évolution du poids corporel durant les 58 jours d'expérimentation (avant, pendant et après traitement) chez tout les lots d'expérimentation (T- ; D ; T+ ; DM 5% ; DM 10% ; DM 20%)

Jours	T -	D	T +	DM (05%)	DM (10%)	DM (20%)
avant traitement	232,65	243,4	185,5	191,9	198,95	214,5
Traitement	273,85	204,75	178,0625	152,966667	159,2375	160,975
après traitement	300,6	200,5	183,875	171,75	162,75	165,875

**Tableau 06**: analyse des variables (test de Student) du tableau 5 durant la période d'avant traitement

	T/ D	T/ T <sup>+</sup>	T/ DM 5%	T-/ DM 10%	T-/ DM 20%
p-value	0.621 > 0.05	0.010 < 0.05	0.068 > 0.05	0.137 > 0.05	0.435 > 0.05

	D/ T <sup>+</sup>	D/ DM 5%	D/ DM 10%	D/ DM 20%
p-value	0.026 < 0.05	0.074 > 0.05	0.124 > 0.05	0.318 > 0.05

**Tableau 07** : analyse des variables (test de Student) du tableau 5 durant la période de traitement

	T/ D	T/ T <sup>+</sup>	T/ DM 5%	T-/ DM 10%	T-/ DM 20%
p-value	0.001 < 0.01	< 0.0001 < 0.001	< 0.0001 < 0.001	< 0.0001 < 0.001	< 0.0001 < 0.001

	D/ T <sup>+</sup>	D/ DM 5%	D/ DM 10%	D/ DM 20%
p-value	0.004 < 0.01	< 0.0001 < 0.001	< 0.0001 < 0.001	< 0.0001 < 0.001

**Tableau 08** : analyse des variables (test de Student) du tableau 5 durant la période d'après le traitement

	T/ D	T/ T <sup>+</sup>	T/ DM 5%	T-/ DM 10%	T-/ DM 20%
p-value	0 < 0.001	0 < 0.001	0.001 < 0.01	0 < 0.001	0 < 0.001

	D/ T <sup>+</sup>	D/ DM 5%	D/ DM 10%	D/ DM 20%
p-value	0.027 < 0.05	0.029 < 0.05	0.004 < 0.01	0.008 < 0.01

**Tableau 09:** évolution de l'eau consommée durant les 58 jours d'expérimentation (avant, pendant et après traitement) chez tout les lots d'expérimentation (T- ; D ; T+ ; DM 5% ; DM 10% ; DM 20%)

	T-	D	T+	DM 20%	DM 10%	DM 05%
avant traitement	22,2142857	117,242857	98,0142857	116,614286	113,828571	114,014286
Traitement	28,0785714	124,714484	88,0571429	110,5375	105,698214	104,824405
Après traitement	28,2428571	117,357143	88,8857143	101,625	97,3928571	120,607143

**Tableau 10:** analyse des variables (test de Student) du tableau 09

	T/ D	T/ T <sup>+</sup>	T/ DM 5%	T-/ DM 10%	T-/ DM 20%
p-value	< 0.0001< 0.001	< 0.0001< 0.001	< 0.0001< 0.001	< 0.0001< 0.001	< 0.0001< 0.001

	D/ T+	D/ DM 5%	D/ DM 10%	D/ DM 20%
p-value	< 0.0001< 0.001	0.197> 0.05	0.049< 0.01	0.171> 0.05

**Tableau 11 :** analyse des variables (test de Student) moyenne de la glycémie des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot T-

	T- Avant traitement/ pendant traitement	T- Avant traitement/ après traitement
P value	0.402> 0.05	0.792> 0.05

**Tableau 12:** analyse des variables (test de Student) moyenne de la glycémie des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot D

	D Avant traitement/ pendant traitement	D Avant traitement/ après traitement
P value	0.233> 0.05	0.204> 0.05

**Tableau 13:** analyse des variables (test de Student) moyenne de la glycémie des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot T+

	T+ Avant traitement/ pendant traitement	T+ Avant traitement/ après traitement
P value	0.075> 0.05	0.099> 0.05

**Tableau 14 :** analyse des variables (test de Student) moyenne de la glycémie des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot DM20%

	DM 20% Avant traitement/ pendant traitement	DM 20% Avant traitement/ après traitement
P value	0.361 > 0.05	0.875 > 0.05

**Tableau 15 :** analyse des variables (test de Student) moyenne de la glycémie des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot DM 10%

	DM 10% Avant traitement/ pendant traitement	DM 10% Avant traitement/ après traitement
P value	0.233 > 0.05	0.424 > 0.05

**Tableau 16 :** analyse des variables (test de Student) moyenne de la glycémie des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot DM5%

	DM 5% Avant traitement/ pendant traitement	DM 5% Avant traitement/ après traitement
P value	0.059 > 0.05	0.204 > 0.05

**Tableau 17 :** analyse des variables (test de Student) moyenne de la consommation d'eau des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot T-

	T- Avant traitement/ pendant traitement	T- Avant traitement/ après traitement
P value	0.010 < 0.05	0.015 < 0.05

**Tableau 18 :** analyse des variables (test de Student) moyenne de la consommation d'eau des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot D

	D Avant traitement/ pendant traitement	D Avant traitement/ après traitement
P value	0,084 > 0.05	0.190 > 0.05

**Tableau 19 :** analyse des variables (test de Student) moyenne de la consommation d'eau des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot T+

	T+ Avant traitement/ pendant traitement	T+ Avant traitement/ après traitement
P value	0.424 > 0.05	0.897 > 0.05

**Tableau 20 :** analyse des variables (test de Student) moyenne de la consommation d'eau des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot DM 20%

	DM 20% Avant traitement/ pendant traitement	DM 20% Avant traitement/ après traitement
P value	0.033 < 0.05	0.170 > 0.05

**Tableau 21 :** analyse des variables (test de Student) moyenne de la consommation d'eau des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot DM 10%

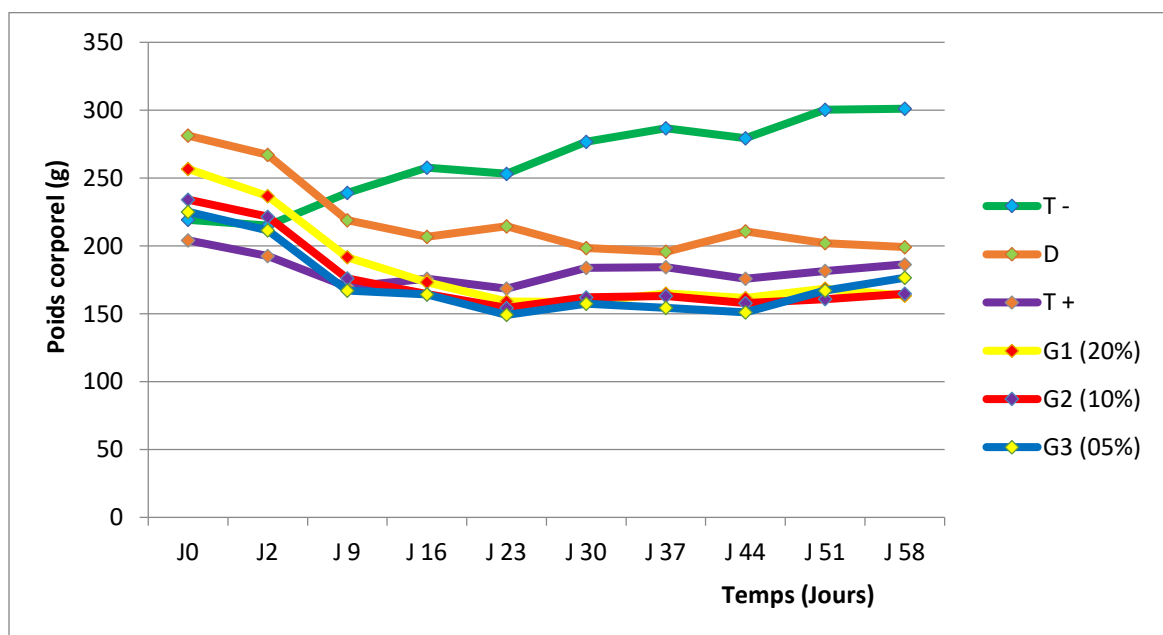
	DM 10% Avant traitement/ pendant traitement	DM 10% Avant traitement/ après traitement
P value	0.059 > 0.05	0.228 > 0.05

**Tableau 22 :** analyse des variables (test de Student) moyenne de la consommation d'eau des étapes (avant traitement, pendant et après traitement) du lot DM 5%

	DM 5% Avant traitement/ pendant traitement	DM 5% Avant traitement/ après traitement
P value	0.046 < 0.05	0.437 > 0.05

**Tableau 23:** pourcentage de contraction des plaies moyen chez les rats diabétiques et non diabétiques cicatrisés aux 7<sup>ème</sup>, 11<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> jours.

	DC	DMD	DM	NDC	NDMD	NDM
J 7	26,65 ± 27,05	15,73 ± 16,10	32,23 ± 16,98	15,77 ± 33,67	10,09 ± 23,51	5,80 ± 22,15
J 11	47,72 ± 31,09	67,59 ± 15,77	62,70 ± 18,39	74,61 ± 14,1	81,39 ± 6,62	80,81 ± 8,32
J 13	74,66 ± 25,36	79,39 ± 2,11	78,73 ± 16,05	89,57 ± 3,55	84,42 ± 5,33	93,53 ± 2,64



**Figure 03:** Evolution pondérale des rats diabétiques non traités (D), diabétiques traités par le miel DM (5%, 10% et 20%), les rats témoins traités par le metformine (T<sup>+</sup>) et les rats témoins (T<sup>-</sup>) durant 58 jours.



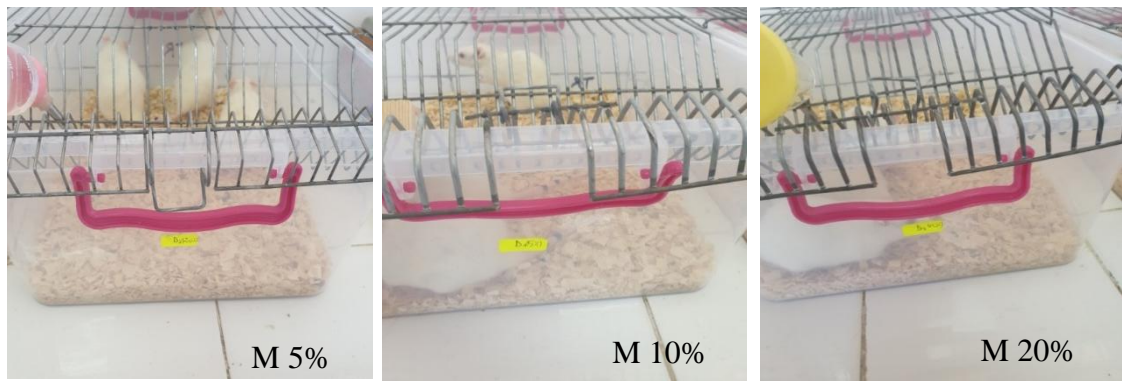
**Figure 04:** la répartition des lots d'expérimentation (lot des rats diabétiques D, lot des rats diabétiques traités par le miel DM (5%, 10% et 20%), la metformine (T+), et le lot des rats témoins (T-)).



**Figure 05:** présentation des étapes et des bacs de la coloration



**Figure 06:** montage des lames



**Figure 07:** la répartition des lots de la toxicité (lot des rats traité par le miel des différentes doses DM (5%, 10% et 20%).



**Figure 08 :** appareil vital check de mesure de glycémie



**Figure 09 :** diabétogène Streptozotocine (STZ)