

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master

en

Médecine vétérinaire

THEME

Contribution à l'évaluation des propriétés antidiabétique de l'extrait aqueux de l'Origanum Vulgare

Présenté par :

Mr /Melle SIALI YAMINA

Mr/Melle SABTI ILHAM

Soutenu publiquement, le 20 Décembre 2020 devant le jury :

Mme REMICHI HAYAT	MCA (ENSV)	Présidente
Mme HANI AMIRA	MCA (ENSV)	Examinatrice
Mr ZAOUANI MOHAMED	MCA (ENSV)	Promoteur

2019-2020

Déclaration sur l'honneur

Je soussigné(e) **SIALI Yamina**, déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

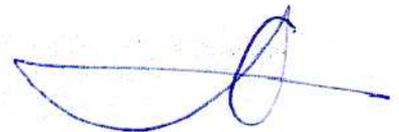
Signature



Déclaration sur l'honneur

Je soussigné(e) **SABTI Ilham**, déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in blue ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Remerciement

Notre première gratitude va au tout-puissant **ALLAH**, le créateur du tout, pour nous avoir donné la vie, le bénédicité et la force pour accomplir ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements tout particulièrement à notre promoteur **Dr ZAOUANI. M**, maitre de conférences A à l'Ecole Nationale supérieure Vétérinaire d'avoir accepté de nous encadré, nous le remercions pour sa disponibilité et son aide tout le long de ce modeste travail, ses bons conseils, ses immenses contributions, critiques constructives, patience et compréhension.

Nous tenons également à exprimer notre sincère remerciement aux égards des membres de jury, à **Dr REMICHI** qui nous fait l'honneur de sa présence en acceptant de présider le jury de cette soutenance, et **Dr HANI** d'avoir accepter de siéger parmi les membres du jury et d'avoir eu l'amabilité de partager ses connaissances.

En fin nous tenons à remercier tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Avant tous je remercie le dieu qui m'a donné la volonté, le courage et la patience
durant mes cinq ans d'études.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont
soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon
objectif. C'est avec amour, respect et gratitude

que **je dédie ce modeste travail :**

A mon cher papa «**BECHERKI**» et ma chère maman «**NAIMA**» qui m'ont toujours
encouragé, pour leurs sacrifices, leurs soutiens et leurs précieux conseils durant toute
ma vie. Que Dieu vous bénisse et vous garde en bonne santé.

A mon cher frère «**MOHAMED FATEH**» pour son soutien et son encouragement, je
te souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.

A mes très chères sœurs «**KOUNOUZ**» et «**ANYA**» pour l'amour qu'elles me
réservent, je vous souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.

A toute ma famille ; mes oncles surtout mon oncle **MAHREZ** et mes tantes surtout
ma tante **AMINA**.

A mes chers amis qui me rendent la vie plus belle,
sans exception.

A mon binôme **Ilham** avec qui j'ai vécu des beaux moments, ainsi qu'à sa famille.

A toute la **promotion 2020**.

Je vous aime

AMINA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents qui m'ont guidé durant les moments les plus pénibles de ce long chemin.

A ma très chère maman « **Fatma Zohra** » pour son amour, et quelle m'a toujours accordé en témoignage de ma reconnaissance envers sa confiance, ses sacrifices et sa tendresse.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voie réussir, à toi mon père « **Mohammed** ».

A mes très chères sœurs **Ibtissam** et **Ikram** pour l'amour qu'elles me réservent, à mon chère frère **Sofiane** pour son soutien et son encouragement.
je leur souhaite une vie pleine du bonheur et de succès.

A toute ma famille ; mes oncles et mes tantes.

A mon encadreur qui m'a guidé et éclairé de ces conseils tout au long de ce projet.

A tous mes amis **Ibtissem**, **Mimi**, **Chaima** , **Samira** pour vos présences, vos soutiens, et tout ce que vous m'apportez. Pour tous nos moments partagés, je souhaite le meilleur pour chacun de vous.

A ma meilleur amie, **Amina** mon binôme, ce qui vécue toutes les aventures avec moi durant les cinq ans. Aujourd'hui je te dis enfin nous sommes docteurs vétérinaires, puisse Dieu t'apporter encore plus de succès et de bonheur incha'allah.

A tous je dis un grand Merci.

SABTI ILHAM.

Liste des tableaux

Tableau 01 : Propriétés chimiques d'alloxane	16 P
Tableau 02 : Propriétés chimiques de la streptozocine.....	18 P
Tableau 03 : Les plantes médicinales à usage vétérinaire.....	43-44-45-46 P
Tableau 04 : Plantes médicinales utilisées pour le diabète type 2.....	47-48 P
Tableau 05 : Le matériel non biologique tuilée dans les 03 tests.....	58-59 P
Tableau 06 : Répartition des lots des rates selon leurs usage.....	61 P
Tableau 07 : Variations du poids corporel chez les rats normaux diabétiques et traités par l'extrait <i>Origanum Vulgare</i> sur le poids corporel (moyenne± SEM).....	72 P
Tableau 08 : Effets normoglycémiantes des extraits de l' <i>Origanum Vulgare</i> chez les rats soumis à une hyperglycémie provoquée par voie orale.....	74 P
Tableau 09 : L'effet de l'extrait aqueux d' <i>Origanum Vulgare</i> chez les rats diabétiques induits par l'alloxane à long terme.....	76 P

Listes des figures

Figure 01 : Représentation schématique du pancréas.....	2 P
Figure 02 : Schéma représentant les différences entre les îlots de LANGERHANS chez le rat et chez l'homme.....	5 P
Figure 03 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire.....	8 P
Figure 04 : Structure primaire de l'insuline humaine.....	9 P
Figure 05 : Stimulation de la sécrétion de l'insuline par le glucose.....	10 P
Figure 06 : Tissus cibles de l'insuline.....	13 P
Figure 07 : Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes D'antidiabétiques oraux.....	21 P
Figure 08 : Huiles essentielles sous formes commercialisées et stimulation des récepteurs olfactifs par le parfum aromatique.....	25 P
Figure 09 : Bourgeon de vigne rouge et Bourgeons de pin à crochets et les Jeunes pousses d'Equisetum arvense utilisé en gemmothérapie.....	26 P
Figure 10 : Herboristerie (Boutique des herbes)	26 P
Figure 11 : le principe et l'efficacité de l'homéopathie.....	26 P
Figure 12 : Répartition de pourcentage d'utilisation des plantes médicinales selon le groupe de maladies traitées dans le Nord-est algérien.....	28 P
Figure 13 : Fréquence des différents groupes pathologiques traités par la population riveraine du conservatoire botanique Michel Adanson de Mbour (Sénégal)	29 P
Figure 14 : Les raisons ayant conduit les vétérinaires à utiliser la phytothérapie.....	31 P
Figure 15 : Infusion des feuilles.....	35 P
Figure 16 : Décoction des tiges et feuilles.....	35 P
Figure 17 : L'origan, Origanum vulgare.....	49 P
Figure 18 : Dessin d'O. vulgares sp vulgare.....	52 P
Figure 19 : L'Origanum Vulgare récolté.....	56 P
Figure 20 : Rats albinos.....	57 P
Figure 21 : Etapes de l'extraction.....	60 P
Figure 22 : Répartition des lots	62 P

Figure 23 : Pesée des rats.....	62 P
Figure 24 : bandelettes réactives.....	63 P
Figure 25 : Glucometre.....	63 P
Figure 26 : Prélèvement sanguin oculaire.....	64 P
Figure 27 : récolte du sang par prélèvement oculaire Sur tube héparine.	64 P
Figure 28 : Prélèvement après centrifugation.....	64 P
Figure 29 : Récolte du plasma.....	64 P
Figure 30 : Dissection des rats	65 P
Figure 31 : Fixation et déshydratation des blocs.....	66 P
Figure 32 : Préparation des blocs.....	67 P
Figure 33 : Refroidissement des blocs.....	67 P
Figure 34 : coupe des blocs.....	68 P
Figure 35 : mise des rubans dans un bain marie.....	68 P
Figure 36 : Séchage des lames.....	68 P
Figure 37 : Les étapes de coloration	68 P
Figure 38 : Les 2 types de coloration.....	69 P
Figure 39 : Montage des lames.....	70 P
Figure 40 : Observation d'une lame sous microscope optique.....	71 P
Figure 41 : Variations du poids corporel chez les rats normaux diabétiques et traités par l'extrait Origanum Vulgare sur le poids corporel (moyenne± SEM)	73 P
Figure 42 : Evolution de la glycémie des rats à 1h, 2h et 4h.....	75 P
Figure 43 : Evolution de la glycémie des rats à J0 et J07.....	77 P
Figure 44 : Microphotographie histologiques x10 HE, Pancréas des rats témoins (lot témoin)...	78 P
Figure 45 : Microphotographie histologiques x10 HE, Pancréas des rats diabétiques (lot diabétique).	78 P
Figure 46 : Microphotographie histologiques x10 HE, Pancréas des rats de référence (diabétiques traités par le Glibenclamide 2mg/kg).....	79 P
Figure 47 : Microphotographie histologiques x10 HE, Pancréas des rats diabétiques traités par l'OriganumVulgare.....	80 P

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondial de Santé.

PP : Polypeptides Pancréatiques.

AA : Acide Aminé.

ATP : Adénosine TriPhosphate.

RTK : Récepteur à activité Tyrosine Kinase.

IRS : Substrat de Récepteur d'Insuline.

DID : Diabète Insulino-Dépendant.

DNID : Diabète Non Insulino-Dépendant.

NOD : Non Obese Diabetic.

STZ : Streptozotocine.

IDPP4 : Dipeptidyl Peptidase-4.

SGLT2 : Sodium-Glucose co-Transporter-2.

EPS : Extraits fluides de Plantes fraîches Standardisés et glycélinés.

SIPF : Suspension Intégrale de Plante Fraîche.

1D : Première Dilution.

TAC : Total Antioxydant Capacity.

SPME : Solid Phase Micro Extraction.

KNO3 : Nitrate de Potassium 3.

TTOG : Test de Tolérance Orale au Glucose.

Sommaire :

INTRODUCTION	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I: GENERALITES SUR LE DIABETE	
PARTIE 01 : RAPPEL	2
I PHYSIOLOGIE DU PANCREAS	2
I.1 PANCREAS EXOCRINE.....	3
I.2 PANCREAS ENDOCRINE = ILOTS DE LANGERHANS.....	3
I.2.1 Histologie.....	3
II METABOLISME GLUCIDIQUE	5
II.1 LES GLUCIDES.....	5
II.2 PRINCIPALES VOIES METABOLIQUES DE GLUCOSE.....	6
III LA REGULATION HORMONALE DE LA GLYCEMIE	7
IV PHYSIOLOGIE DE LA CELLULE B ET SECRETION D'INSULINE	7
IV.1 L'INSULINE.....	7
IV.2 DEFINITION ET BIOSYNTHESE.....	7
IV.3 STIMULATION DE LA SECRETION DE L'INSULINE PAR LE GLUCOSE.....	9
IV.4 ACTION DE L'INSULINE.....	10
IV.5 EFFET DE L'INSULINE SUR LES DIFFERENTS METABOLISMES.....	11
PARTIE 02 : LE DIABETE SUCRE	14
I DEFINITION DU DIABETE SUCRE	14
II CLASSIFICATION DU DIABETE SUCRE	14
II.1 DIABETE DU TYPE I.....	14
II.2 DIABETE DE TYPE II.....	14
II.3 DIABETE GESTATIONNEL.....	14
II.4 DIABETE EXPERIMENTAL.....	15
II.4.1 Diabète induit par l'alloxane.....	16
II.4.1.1 Définition.....	16
II.4.1.2 Structure.....	16
II.4.1.3 Mode d'action.....	17
II.4.2 Diabète induit par la streptozocine.....	17
II.4.2.1 Définition.....	17
II.4.2.2 Structure :.....	18
II.4.2.3 Mode d'action.....	18
PARTIE 03 : TRAITEMENT PAR MEDICAMENT SYNTHETIQUE	19
I GENERALITE SUR LE TRAITEMENT MEDICAL DU DIABETE	19
II L'INSULINOTHERAPIE	19
III LES DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES DES MEDICAMENTS DU DIABETE	19
III.1 CLASSE 1: LES BIGUANIDES.....	19
III.2 CLASSE 2: LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS ET LE GLINIDES.....	20
III.3 CLASSE 3: LES INHIBITEURS DES ALPHA-GLUCOSIDASES.....	20
III.4 CLASSE 4: LES INCRETINES.....	20
III.5 CLASSE 5: LES INHIBITEURS DU SGL T2.....	20

CHAPITRE II: LA PHYTOTHERAPIE

PARTIE 01 : GENERALITES SUR LA PHYTOTHERAPIE.....	22
I DEFINITION.....	22
I.1 LA PHYTOTHERAPIE «MODERNE»	22
I.2 LA PHYTOTHERAPIE DITE «TRADITIONNELLE»:.....	22
II HISTOIRE	22
II.1 LA PHYTOTHERAPIE AU COURS DU TEMPS	22
II.2 LA PHYTOTHERAPIE AUJOURD’HUI	23
II.3 LA PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE EN ALGERIE	24
III LES DIFFERENTS TYPES DE LA PHYTOTHERAPIE	25
III.1 AROMATHERAPIE	25
III.2 GEMMOTHERAPIE	25
III.3 HERBORISTERIE	26
III.4 HOMEOPATHIE	26
III.5 PHYTOTHERAPIE PHARMACEUTIQUE.....	27
IV PROPRIETES THERAPEUTIQUES DU PRODUIT PHYTOTHERAPIQUE	27
IV.1 ACTIVITE ANTIBACTERIENNE	27
IV.2 ACTIVITE ANTIVIRALE.....	27
IV.3 ACTIVITE ANTIPARASITAIRE	27
IV.4 ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE	27
IV.5 ACTIVITE IMMUNOSTIMULANTE	27
IV.6 ACTIVITE PROTECTRICE DES GRANDES FONCTIONS.....	27
IV.7 ACTIVITE ANTISTRESS.....	28
V LA PHYTOTHERAPIE VETERINAIRE	29
V.1 L’UTILISATION LA PHYTOTHERAPIE EN MEDECINE VETERINAIRE	29
V.2 INTERET DE LA PHYTOTHERAPIE EN MEDECINE VETERINAIRE	30
V.3 LA REGLEMENTATION DE L’UTILISATION DE LA PHYTOTHERAPIE EN MEDECINE VETERINAIRE.....	32
PARTIE 02: LES PLANTES MEDICINALES.....	32
I DEFINITION DES PLANTES MEDICINALES.....	32
II ORIGINE DES PLANTES MEDICINALES	32
II.1 PLANTES SPONTANEEES	32
II.2 PLANTES CULTIVEES	33
III LES COMPOSANTES DES PLANTES MEDICINALES	33
III.1 PRINCIPE ACTIF	33
III.2 LES HUILES ESSENTIELLES.....	33
III.3 LES FLAVONOÏDES.....	33
III.4 LES ALCALOÏDES	33
III.5 SUBSTANCES AMERES	33
III.6 LES GLUCOSIDES.....	33
III.7 LES RESINES	34
III.8 LES PHENOLS	34
III.9 LES GLUCOSINOLATES	34
III.10 L’AMIDON	34
III.11 LES MUCILAGES.....	34
IV MODES DE PREPARATION ET D’UTILISATION DES PLANTES MEDICINALES	34

IV.1	INFUSION	34
IV.2	DECOCTION	35
IV.3	MACERATION	36
IV.4	DIGESTION.....	36
IV.5	FUMIGATION.....	36
IV.6	LIXIVIATION	36
V	LES FORMES GALENIQUES DES PLANTES	36
V.1	FORMES SOLIDES.....	36
V.2	FORMES LIQUIDES	38
V.3	AUTRES FORMES :	41
VI	TRAITEMENT DU DIABETE A BASE DE PLANTES.....	46
CHAPITRE III: ORIGANUM VULGARE		
I	ORIGANUM VULGARE	49
II	ETYMOLOGIE ET HISTORIQUE	49
III	CLASSIFICATION TAXONOMIQUE	50
IV	DESCRIPTION BOTANIQUE	51
V	HABITAT ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE.....	52
V.1	DANS LE MONDE	52
V.2	EN ALGERIE	52
VI	EXIGENCES ECOLOGIQUES ET CULTURE	53
VII	COMPOSITION CHIMIQUES.....	53
VIII	PROPRIETES MEDICINALES ET THERAPEUTIQUE	54
PARTIE EXPERIMENTALE		
OBJECTIF, MATERIELS ET METHODES		
I	OBJECTIF	56
II	MATERIELS	56
I.1	MATIERE VEGETALE.....	56
II.2	MATERIEL ANIMAL.....	56
I.1.1	Choix de l'animal	56
II.2.2	Condition d'élevage.....	57
II.3	MATERIEL NON BIOLOGIQUE.....	57
II.4	AUTRES.....	59
III	METHODES	60
III.1	METHODE D'EXTRACTION	60
III.2	ACTIVITE ANTIDIABETIQUE.....	60
III.2.1	Induction du diabète sucré expérimental par l'alloxane chez les rats	60
III.2.2	Répartition des lots de rats	61
III.2.3	Evolution pondérale	62
III.2.4	Dosage du glucose	63
III.2.5	Fonctionnement du lecteur (glucomètre)	63
III.2.6	Prélèvement de sang chez le rat	63
III.3	ANALYSE HISTOLOGIQUE	66
III.3.1	Dissection des rats	66

III.3.2	Prélèvements des organes	66
III.3.3	Traitement des organes.....	66
III.3.4	Observation au microscope.....	70
RESULTATS ET DISCUSSION		72
I	VARIATION PONDERALE.....	72
I.1	VARIATION DE LA GLYCEMIE :	74
I.1.1	Glycémie des rats normaux soumis à un test de tolérance orale au glucose (TTOG).....	74
I.1.2	Évolution de la glycémie à long terme chez les rats rendus diabétique par l'alloxane :.....	76
II	HISTOLOGIE PANCREATIQUE DES RATS TEMOINS :	77
III	HISTOLOGIE PANCREATIQUE DES RATS DIABETIQUES.....	78
IV	HISTOLOGIE PANCREATIQUE DES RATS DE REFERENCE	79
V	HISTOLOGIE PANCREATIQUE DES RATS DIABETIQUES TRAITES PAR L'ORIGANUMVULGARE	80
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....		81

Introduction

Introduction

A travers les siècles et les continents, les hommes ont su acquérir la connaissance des plantes et de leurs propriétés thérapeutiques. Les médecines traditionnelles (chinoise, indienne, sud-américain, africaine...) sont riches d'une expérience accumulée depuis les temps les plus anciens.

De nos jours et malgré la disponibilité des médicaments et des molécules synthétiques, 80 % des regards de nombreuses populations d'Afrique sont tournés vers la phytothérapie (**Le Figaro Santé**).

Des approches théoriques et analytiques ont montré que les diverses formes d'usage des plantes sont similaires dans la médecine vétérinaire et humaine et que les parties de plantes utilisées ainsi que les voies d'administration en ethnomédecine vétérinaire sont inspirées de l'ethnomédecine humaine (**Ouachinou et al., 2017**).

Le traitement traditionnel de plusieurs pathologies est une coutume connue en Algérie qui possède un riche patrimoine d'agro ressources médicinales et alimentaires. Ce qui fait de la flore algérienne une piste très intéressante pour la mise en valeur de l'activité thérapeutique de ces plantes notamment pour les maladies cardiovasculaires et le diabète du type 2.

Le diabète sucré est l'une des principales causes de décès dans la plupart des pays développés, en développement ou récemment industrialisés (**Bastiaens et al., 2007**).

Le diabète, est un problème de santé répandu dans le monde entier, dont la prévalence est importante et en augmentation. L'OMS, (2011) estimait de 220 millions de diabétiques dans le monde et que leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2030 (**Wolf, 2005**).

C'est pour cela notre choix s'est porté sur l'activité antidiabétique d'un extrait aqueux d'une plante qui sera testée sur des rats de laboratoire.

Le manuscrit est structuré en deux parties :

- Une première partie, consacrée à une synthèse bibliographique sur le diabète, les plantes médicinales et la phytothérapie en médecine vétérinaire, leurs domaines d'utilisations, ainsi qu'une étude ethnobotanique de l'*Origanum Vulgare*.
- Une seconde partie, expérimentale, dans laquelle nous décrivons les matériels et méthodes utilisés en cours de notre étude, les résultats obtenus et leurs discussions.

Partie
Bibliographique

Chapitre I :
Généralités sur le
diabète.

Partie 01 : Rappel

I Physiologie du pancréas

Le pancréas est une glande volumineuse (Lacaine et *al.*, 2009), assez fragile, située en profondeur dans l'abdomen. C'est un organe qui se trouve au niveau du creux de l'estomac, entre le foie et la rate (Onmeda +). Il mesure en moyenne 8 g (0.3% du poids corporel) chez le chat, et 70 à 100g (0.1% du poids corporel) chez l'homme (Iles, 2019).

On distingue trois parties dans le pancréas : la tête, le corps et la queue. . Il est à la fois exocrine et endocrine (Validire et *al.*, 2001)

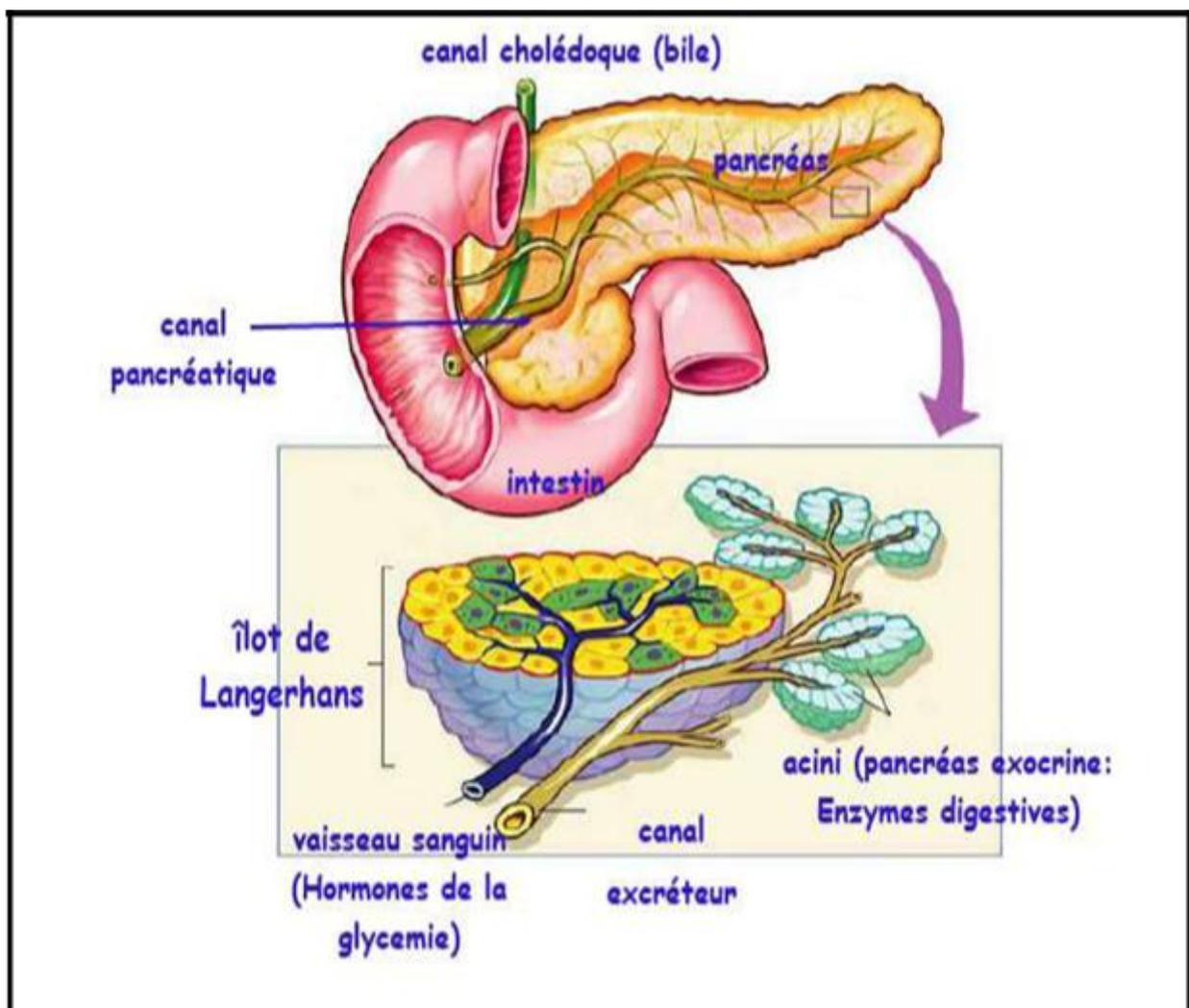


Figure 01: Représentation schématique du pancréas (Bouhouche, 2014).

I.1 Pancréas exocrine

Il représente 90% des cellules restantes qui sont principalement des cellules zymogènes (Responsables de la sécrétion d'enzymes pancréatiques [amylase, trypsine, lipase], de l'eau, des électrolytes) et s'organisent de façon acineuse pour déverser leurs contenus dans le duodénum (précisément dans l'ampoule de Vater) par le billet du canal de Wirsung. Des cellules canalaies bordent les canaux et sécrètent de l'eau et des électrolytes en quantité plus importante que les zymogènes.

Le pancréas exocrine a un grand rôle dans la digestion ; et surtout dans le métabolisme du sucre en sécrétant une hormone très importante : l'insuline (**Onmeda+**).

I.2 Pancréas endocrine = îlots de Langerhans

LANGERHANS a décrit les îlots pour la première fois en 1869: un amas de cellules polygonales d'aspect homogène. Mais c'est l'histologiste français LAGUESSE qui en a montré le rôle endocrine (1893) (**Stolokowski, 1969**).

- Cellules Bêta représentent 75% de la totalité et sécrètent l'insuline (hormone hypoglycémiant);
- Cellules Alpha représentent 20% de la totalité et secrète le Glucagon (hormone hyperglycémiant) régulation den l'hémostasie glucidique ;
- Cellules Delta représente 4% de la totalité et secrète Somatostatine
- Cellule PP représente 1% de la totalité et ce sont les polypeptides pancréatiques. (**Dadoune, 1990**).

I.2.1 Histologie

Le rôle endocrine du pancréas est dévolu à des amas de cellules disséminés dans l'organe, les îlots de Langerhans.

Chaque îlot, de forme plus ou moins sphérique, mesure environ 200 à 400 µm de diamètre et contient plusieurs milliers de cellules. Le pancréas contient environ un million d'îlots dispersés dans toute la glande, mais plus nombreux dans la queue de l'organe.

Les îlots de Langerhans sont entourés d'une fine enveloppe de réticuline qui ne les sépare qu'à peine des acini. Leur structure est celle d'une glande endocrine trabéculée. Ils sont très richement vascularisés par un réseau capillaire très dense.

Les colorations traditionnelles montrent de discrètes différences de taille entre les cellules, dont certaines contiennent des granulations basophiles (cellules B) et les autres des granulations acidophiles (cellules A).

. La microscopie électronique et surtout l'immunocytochimie révèlent l'existence de quatre types cellulaires dans les îlots de Langerhans : les cellules alpha, Béta, Delta et PP.

Rappelons que les îlots de Langerhans du rat sont assez différents du type habituel chez les mammifères (homme, cobaye, etc. ...).

. Ils sont relativement peu nombreux, de forme presque toujours ovalaire et nettement délimitée, ils sont petits, le grand diamètre des plus volumineux n'excédant pas 250 μ (500-600 μ chez le cobaye) et possèdent un riche réseau capillaire) (**Dubois et Gomet, 1961**).

Selon les espèces, l'organisation des cellules au sein de l'îlot diffère. Ainsi chez les rongeurs, les cellules β sont plutôt regroupées au centre des îlots et sont entourées d'une couche hétérogène de cellules α , δ et PP, suggérant une organisation de l'îlot en sous compartiments. En comparaison, chez l'homme l'organisation semble plus aléatoire, les cellules observées par immunofluorescence semblent dispersées le long des vaisseaux sanguins. Cette organisation cellulaire particulière pourrait être reliée à des différences spécifiques à chaque espèce (**Hastoy, 2011**).

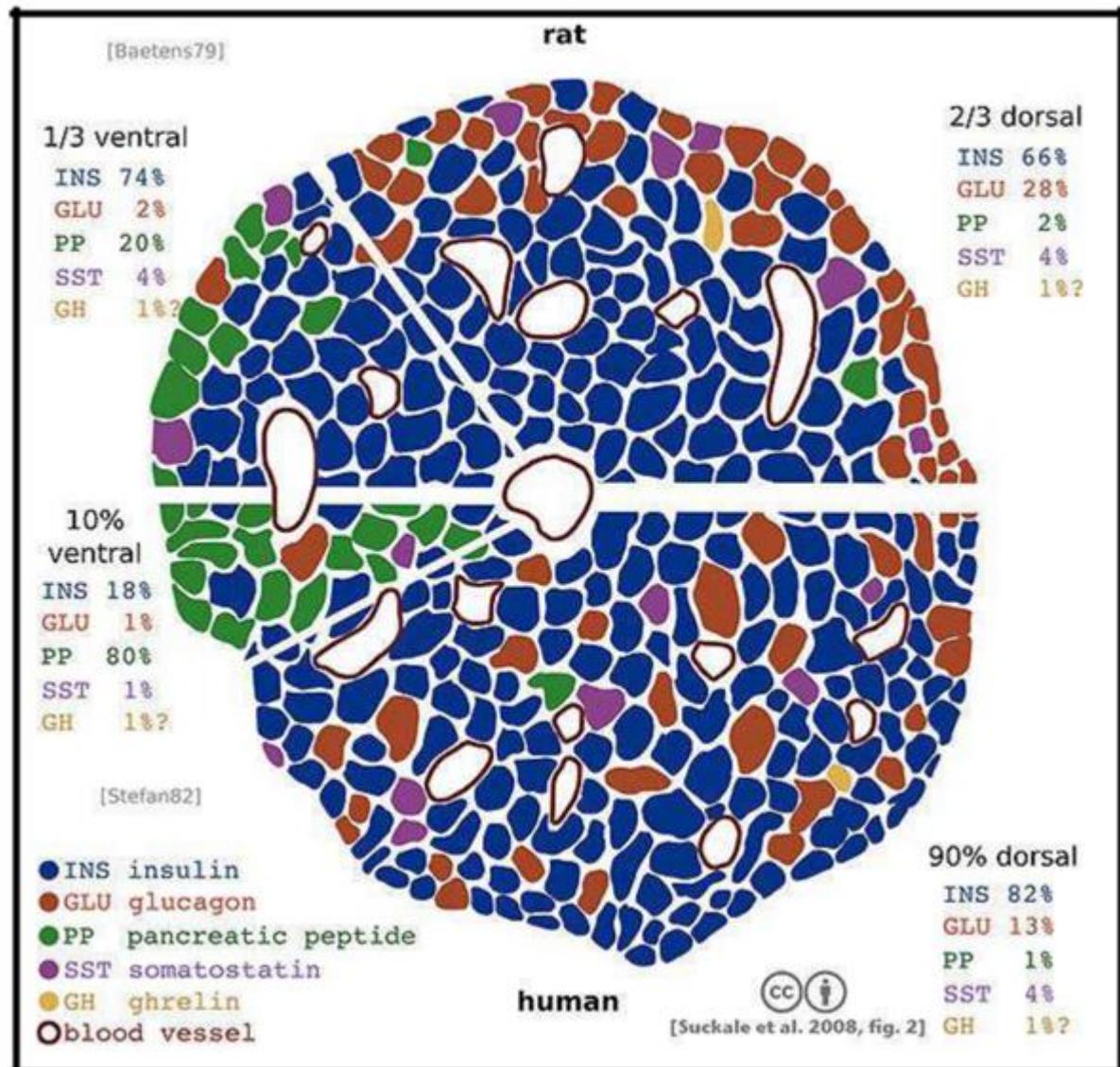


Figure 02: Schéma représentant les différences entre les îlots de LANGERHANS chez le rat et chez l'homme (Bouhouche, 2014)

II Métabolisme glucidique

II.1 Les glucides

Le système digestif est la voie par laquelle les substances nutritives, les vitamines, les minéraux et les liquides entrent dans l'organisme, les protéines, les graisses et les glucides complexes sont dégradés en unités absorbables, principalement dans l'intestin grêle (Ganong et Jobin, 2005).

Les glucides sont les plus familiers en tant que constituants principaux de nos régimes alimentaires quotidiens sous forme de sucres, de fibres et d'amidon, ils y fonctionnent

comme des systèmes de stockage de l'énergie chimique : ils seront en effet catabolisés en eau et en dioxyde de carbone avec libérations de chaleur ou de toute autre forme d'énergie **(Vothardt et Schore., 2004)**.

Le glucose est un sucre simple (ose) de la famille des Aldo hexose, encore appelé monosaccharide **(Futura santé)**.

C'est une molécule essentielle pour le fonctionnement cellulaire car elle est la principale source d'énergie fournie par l'alimentation, elle pénètre dans l'organisme au niveau de l'intestin et est distribuée dans tout l'organisme grâce au sang (SVT-biologie-première)

La concentration du glucose dans le sang (glycémie) :

-chat (0.71 à 1.59 g/l)

-chien (0.70 à 1.43 g/l)

(Futura santé).

II.2 Principales voies métaboliques de glucose

Le foie régule la production et le stockage de glucose grâce à quatre voies métaboliques **(charpentier et al., 2006)** :

- La glycogénogénèse : elle permet le stockage de glucose dans le foie sous forme de glycogène, cette synthèse est sous le contrôle du glycogène synthétase par sa forme active déphosphorylée.
- La glycogénolyse : libère le glucose sous forme de glucose-1-phosphate par phosphorylation du glycogène.
- La néoglucogénèse : produit le glucose à partir du lactate, du pyruvate, du glycérol ou en dernier recours d'acides aminés. Elle est déclenchée par une baisse de la glycémie associée à un épuisement de réserve de glycogène
- La glycolyse : consiste en l'oxydation à 6 carbones en deux molécules de pyruvate à 3 carbones. La glycolyse a pour but de transférer et libérer une partie d'énergie de glucose **(Hecketweiler, 2004)**.

III La régulation hormonale de la glycémie

Plusieurs systèmes de régulation hormonale interviennent pour maintenir la glycémie dans l'intervalle de normalité. En considérant, l'importance de glucose dans le métabolisme cérébral, on comprend qu'il est essentiel que la glycémie ne diminue pas trop. Toutes les hormones qui agissent sur le métabolisme glucidique sont hyperglycémiantes, sauf l'insuline. Ces hormones hyperglycémiantes comprennent le glucagon, les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et les glucocorticoïdes (principalement le cortisol...). A l'opposé, une seule hormone joue un rôle clé dans

L'hémostase glucidique et dans la captation de glucose par les tissus (**Pocock et Ritchards, 2004**).

IV Physiologie de la cellule β et sécrétion d'insuline

IV.1 L'insuline

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

C'est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme, elle favorise la disparition du glucose du milieu extracellulaire ainsi que sa captation par les tissus. Les perturbations de sa sécrétion entraînent une intolérance aux glucides et conduisent au diabète (**Amadou, 2006**).

IV.2 Définition et biosynthèse

L'insuline est une hormone polypeptidique comprenant deux chaînes d'acides aminés unies par des ponts disulfures, Elle est composée de 51 acides aminés ; elle est synthétisée sous forme de proinsuline est transformée en insuline dans les cellules pancréatiques (**Brooker et Wils, 2001**).

C'est un polypeptide hormonal, formé par deux chaînes peptidiques A (acide) et B (basique) réunies par des ponts disulfures et sécrété par les cellules β des îlots de Langerhans (pancréas endocrinien) sous forme de prépro-insuline. Ce précurseur est une molécule de 98 AA. Par élimination des 16 AA du peptide signal en position N-terminal, le précurseur se transforme en proinsuline (PM = 12000) qui est également une longue chaîne aminoacidique comprenant trois parties de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale : une chaîne de 30 AA dit de chaîne B ; un peptide de 31AA ou peptides de connexion

(Peptide C) et une chaîne A. Par coupure enzymatique le peptide C est détaché de l'ensemble et les deux chaînes sont reliées par deux ponts sulfures, ce qui constitue la molécule d'insuline (PM = 6000) (Amadou, 2006).

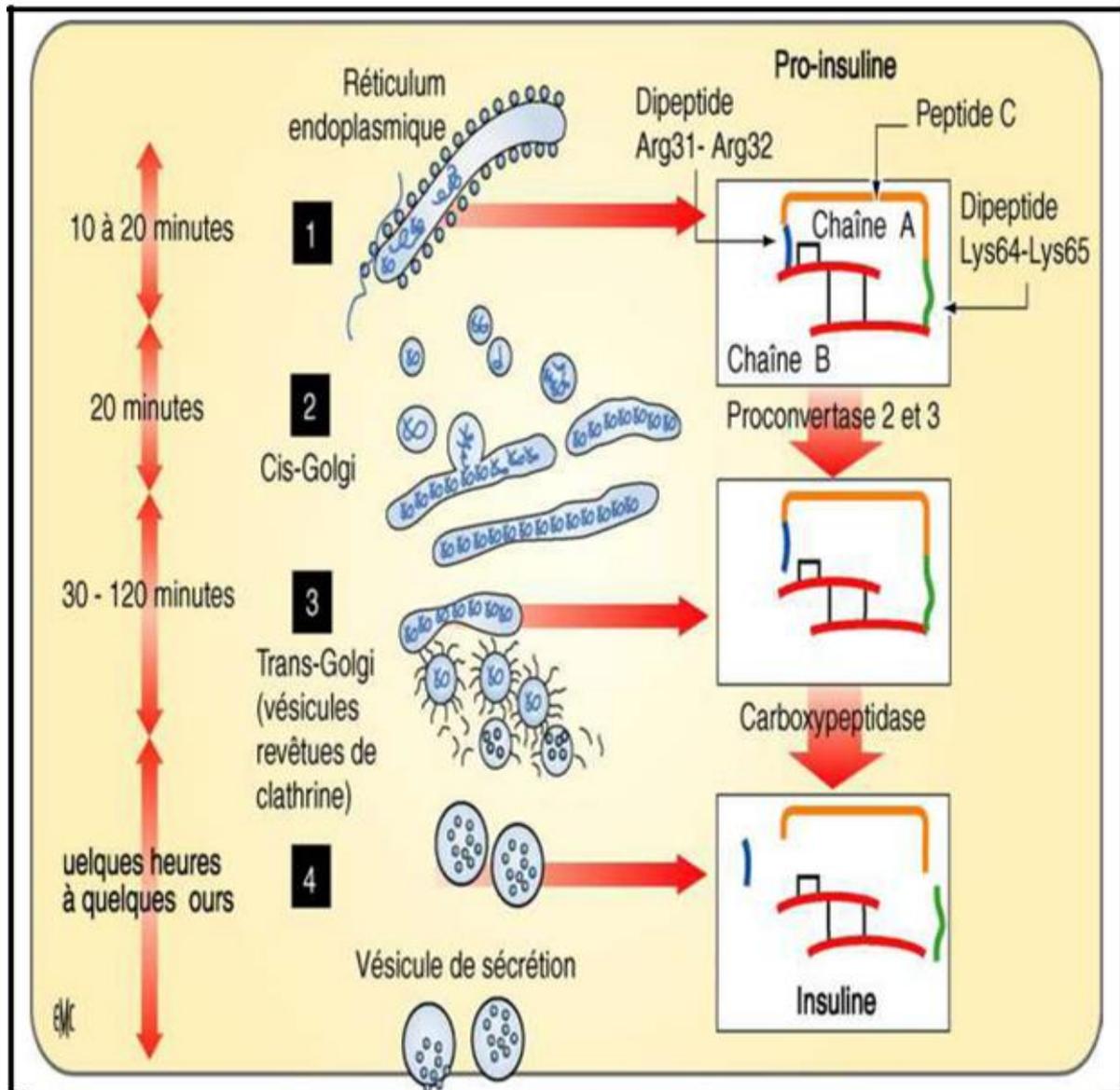


Figure 03: Synthèse d'insuline et transport intracellulaire (Bouhouche, 2014)

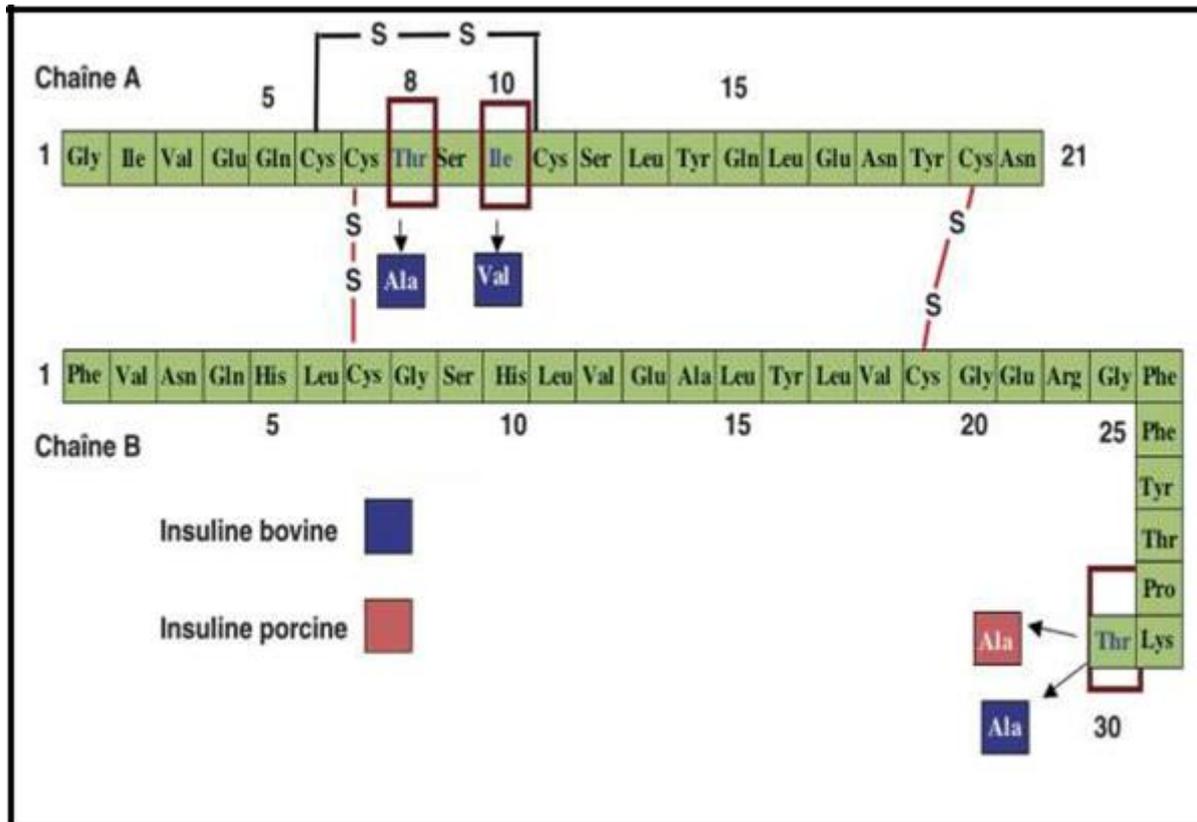


Figure 04: Structure primaire de l'insuline humaine (Bouhouche, 2014)

IV.3 Stimulation de la sécrétion de l'insuline par le glucose

Le glucose pénètre dans la cellule β par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (GLUT-2), il est phosphorylé en glucose-6-phosphate par la glucokinase puis utilisé principalement par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative. Le métabolisme du glucose dans la cellule β est à l'origine d'une production d'ATP. La génération d'ATP conduit à l'inactivation des canaux K^+/ATP , entraînant une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux Ca^{++} voltage dépendants, aboutissant finalement à l'augmentation massive de la concentration cytosolique du calcium et stimulation de l'exocytose des granules de sécrétion d'insuline (LadourietHarkouk, 2012).

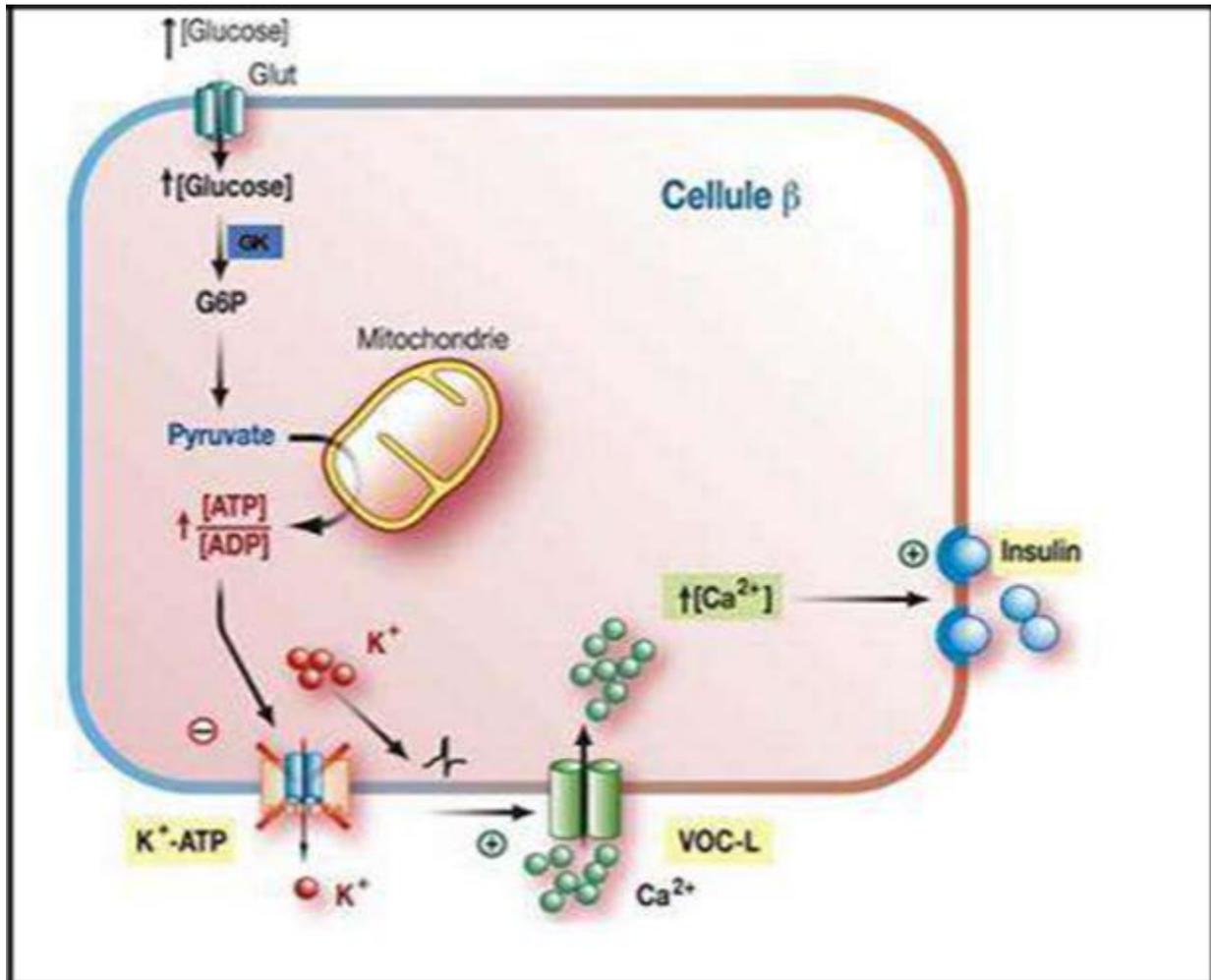


Figure 05: Stimulation de la sécrétion de l'insuline par le glucose (Bouhouche, 2014)

IV.4 Action de l'insuline

Les cellules susceptibles de répondre à l'insuline contiennent à leurs surfaces des récepteurs d'insuline qui possèdent une activité enzymatique RTK (Récepteur à activité Tyrosine Kinase). La fixation de l'insuline change la conformation de la sous unité réceptrice RTK et active sa tyrosine. Dès que le récepteur d'insuline est activé, les protéines IRS (substrat de récepteur d'insuline) phosphorylées servent de port d'attache à plusieurs protéines différentes possédant des ponts disulfures, chacune pouvant activer une voie de transmission différente. Par conséquent, les messages que l'insuline a fixé sur les surfaces cellulaires peuvent irradier à travers celle – ci ensuivant plusieurs voies aboutissant au transfert des transporteurs de glucose GLUT à la membrane plasmique où ils interviennent dans le prélèvement de glucose et à la stimulation de glycogène synthétase aboutissant à transformer le glucose en glycogène (Karp *et al.*, 2004).

IV.5 Effet de l'insuline sur les différents métabolismes

L'insuline est essentielle pour maintenir l'homéostasie du glucose et réguler le métabolisme des lipides et des protéines, en effet l'insuline est le seul facteur hypoglycémiant face à l'arsenal copieux des hormones et des neurotransmetteurs hyperglycémiant. L'effet de l'insuline sur le métabolisme glucido-lipidique porte en priorité sur les trois tissus cibles de l'hormone (foie, muscle et tissu adipeux) (**Ladouri et Harkouk, 2012**).

➤ Métabolisme glucidique

En ce qui concerne le métabolisme glucidique, l'insuline augmente l'utilisation du glucose par les tissus : au niveau du muscle elle favorise son stockage sous forme de glycogène par induction de la glycogène synthase, son entrée en permettant la translocation de transporteurs spécifiques du glucose (GLUT 4) depuis des vésicules intracellulaires vers la membrane plasmique et son oxydation en stimulant des enzymes de la glycolyse. Dans le foie l'insuline diminue la production de glucose par blocage de la synthèse d'enzymes clefs de la néoglucogenèse, par diminution de la disponibilité des substrats nécessaire à cette voie (acides aminés et glycérol) et par inhibition de la sécrétion du glucagon, en plus elle inhibe la glycogénolyse (**Ladouri et Harkouk, 2012**).

➤ Métabolisme lipidique

L'insuline facilite le stockage des acides gras en triglycérides dans le tissu adipeux et diminue la mobilisation de ceux-ci par inhibition de la lipolyse en inhibant la lipase hormonosensible (**Ladouri et Harkouk, 2012**).

➤ Métabolisme protéique

L'insuline joue un rôle fondamental dans la régulation du métabolisme protidique, en effet elle inhibe le catabolisme des protéines (protéolyse) en présence d'un excès d'acides aminés (**Ladouri et Harkouk, 2012**).

Notons que la cellule bêta pancréatique a pour fonction essentielle de mesurer la glycémie et d'ajuster en conséquence la sécrétion d'insuline afin de maintenir l'homéostasie du glucose. Ce processus cellulaire est appelé couplage métabolisme-sécrétion et implique le catabolisme du glucose, l'activation mitochondriale, la génération d'ATP, l'élévation du calcium cytosolique, in fine libérant le contenu des granules de sécrétion par exocytose de

l'insuline. Un défaut de sécrétion est associé aussi bien au diabète du type 1 qu'au diabète du type 2, même si les étiologies respectives de ces deux types diffèrent (**Ning, 2009**).

- **En globale**

1-L'insuline diminue la glycémie par :

- stimulation de la captation périphérique du glucose, en particulier par le muscle squelettique et par les tissus adipeux. (**Le Figaro santé**).
- stimulation du transport du glucose à travers la membrane plasmique et sa transformation en énergie.
- incite le foie et le muscle à mettre le glucose en réserve sous forme de glycogène (glycogénogenèse) en activant le glycogène synthétase et en inhibant le glycogène phosphorylase.
- Elle empêche la libération du glucose par le foie en inhibant la néoglucogenèse.
- Elle inhibe également la dégradation du glycogène en glucose (**Brunner et al., 2006**)

2-L'insuline, d'autre part inhibe la lipolyse dans les adipocytes et favorise la synthèse des protéines.

Remarque : l'insuline est inactivée par voie orale en raison de sa destruction enzymatique(**Le Figaro santé**).

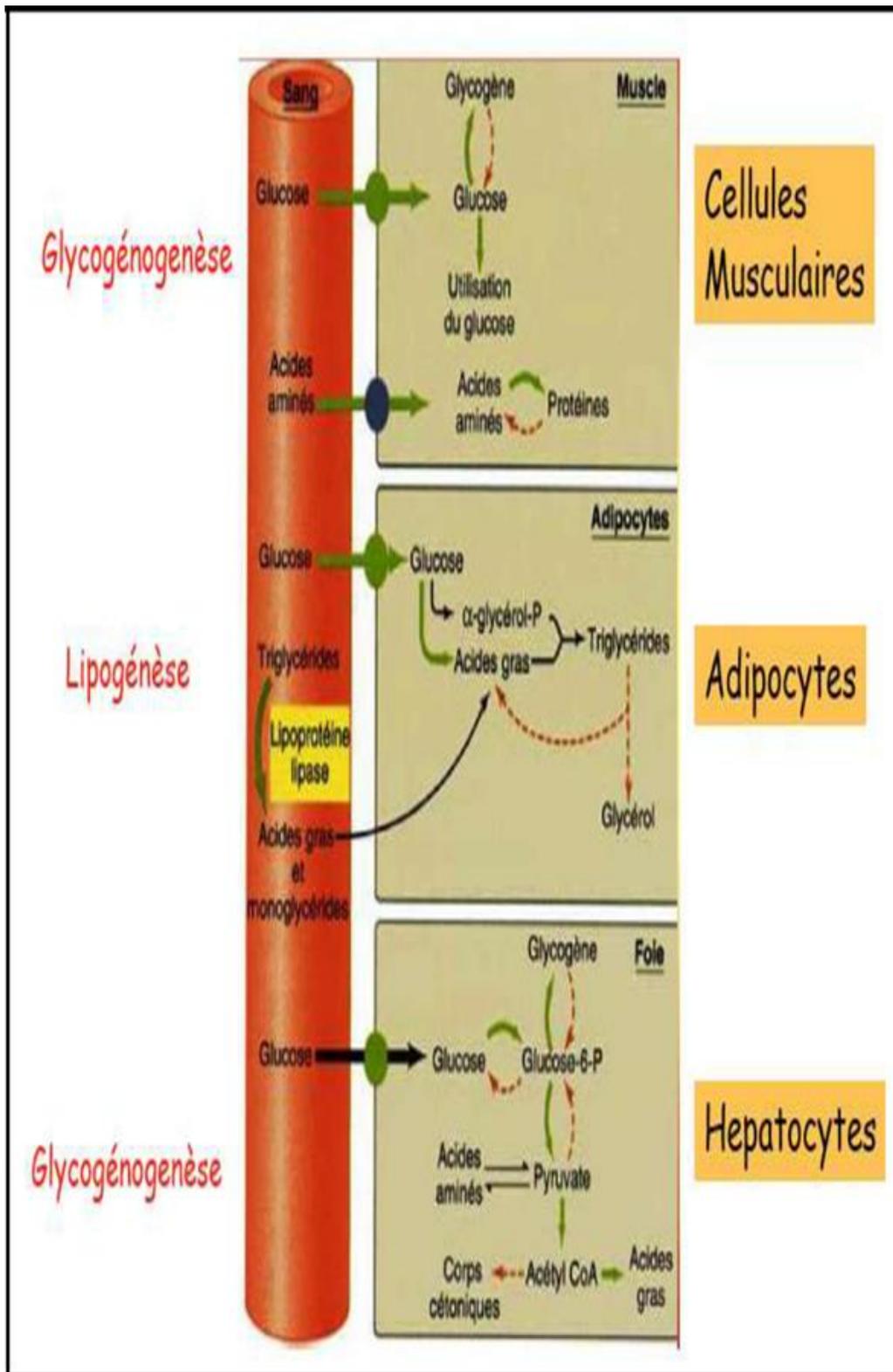


Figure 06: Tissus cibles de l'insuline (Bouhouche, 2014)

Partie 02 : Le diabète sucré.

I Définition du diabète sucré

Le diabète est un désordre du métabolisme glucidique caractérisé par un excès de sucre dans le sang (hyperglycémie) et la présence de sucres dans les urines (glycosurie). Selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (**Puavilai et al., 1999**) ; le diabète est défini par une glycémie supérieure ou égale à 7 mmol/L (1.26 g/L). Chez une personne diabétique ; l'assimilation du glucose sanguin par les cellules ne peut se faire normalement en raison d'une insuffisance ou d'une mauvaise utilisation de l'insuline. Le développement de la maladie résulte de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux (**Puavilai et al., 1999**).

II Classification du diabète sucré

II.1 Diabète du type I

Le diabète du type 1 (DT1). Anciennement appelé le diabète insulino-dépendant (DID) ; ou diabète sucré ; C'est la maladie endocrinienne la plus fréquente, se déclarant en général pendant l'âge juvénile. Il s'agit d'une maladie auto-immune qui se caractérise initialement par une infiltration des îlots de Langerhans par les macrophages et les lymphocytes. Ils en résultent la destruction sélective des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas ; et donc une carence absolue et définitive en insuline (**Biotard, 1995**).

II.2 Diabète de type II

Diabète du type 2 (appelé anciennement diabète non insulino-dépendant DNID) : c'est la forme du diabète la plus répandue représentant près de 90% des cas diagnostiqués. Ce type de diabète se manifeste communément à l'âge adulte (**OMS**).

Il apparaît généralement suite à un double problème. D'une part, on voit apparaître une résistance à l'insuline des tissus périphériques (insulinorésistance). D'autre part, les cellules sont encore capables de produire de l'insuline, mais elles ne parviennent pas à compenser la résistance à l'insuline (**Wens et al., 2007**).

II.3 Diabète gestationnel

Résulte d'une intolérance au glucose qui se manifeste ou est dépistée pour la première fois pendant la grossesse (**Szkudelski, 2001**).

II.4 Diabète expérimental

Le diabète expérimental consiste à produire, chez l'animal, un état comparable au diabète sucré, en vue de mieux comprendre le diabète sucré de l'homme ou de trouver de nouvelles thérapies (**Wright, 1980**).

Le diabète expérimental a été induit chez les animaux de laboratoire par plusieurs méthodes: chimique, chirurgicale ou génétique (immunologique). La plupart des expériences sur le diabète sont effectuées chez les rongeurs, bien que certaines études soient encore effectuées sur les plus grands mammifères (les lapins, les singes, les chats...) (**Etuk, 2010**). par exemple, le diabète induit par le vieillissement chez le rat, le diabète d'origine génétique comme pour les souris NOD (non obese diabetic), le diabète induit par le régime alimentaire comme chez le rat des sables (*Psammomysobesus*), ainsi que des modèles de diabète induit par des toxines, comme : (**Glauser, 2007**). alloxane, streptozocine, l'acide ascorbique et ses dérivés, styrylquinoline 90, diethyldithiocarbonate de sodium, acide urique...etc. sont quelques-uns d'entre eux (**sudha, 2012**), ou par la chirurgie du pancréas (ablation partielle) (**HENRI, et al 1992**).

Le diabète expérimental par pancréatectomie n'est plus très utilisé pour des raisons de difficultés techniques et aussi parce que la pancréatectomie supprime, non seulement la sécrétion d'insuline ce qui est le but recherché, mais aussi celle d'autre hormone comme le glucagon produit par les cellules α des îlots et qui est impliqué dans le métabolisme glucidique (**HENRI, et al 1992**).

Or on sait que, dans la grande majorité des diabètes humains, seules les cellules β des îlots qui sécrètent l'insuline sont touchées alors que les autres catégories cellulaires, notamment les cellules α sont intactes. Aussi a-t-on recours de préférence, pour induire des diabètes expérimentaux, à des drogues qui lèsent sélectivement la cellule β comme l'alloxane et surtout la streptozocine qui est la plus employée actuellement (**HENRI, et al 1992**).

Ces produits chimiques très pratique et simple à utiliser qui détruisent sélectivement les cellules β du pancréas (**Szkudelski, 2001**) qui sont des analogues cytotoxiques du glucose (**Lunzen, 2012**).

Tandis que les mécanismes d'action cytotoxique des deux composés sont différents, le mécanisme de la sélectivité de l'action des cellules β est identique (**Lunzen, 2012**).

II.4.1 Diabète induit par l'alloxane

II.4.1.1 Définition

L'alloxane est un composé organique basé sur un squelette de l'hétérocyclique de la pyrimidine (**Grankvist, 1981**).

L'alloxane est un dérivé pyrimidique (acide urique) qui a été synthétisé en 1838 Wöhler. C'est le produit chimique le plus couramment utilisé pour l'induction du diabète mellitus. C'est un agent bien connu largement utilisé pour induire un diabète du type 1 chez les animaux tels que : les lapins, les rats, les souris et les chiens (**Etuk, 2010**).

C'est un dérivé de l'urée qui provoque sélectivement une nécrose pancréatique des cellules β des îlots de Langerhans (**Etuk, 2010**).

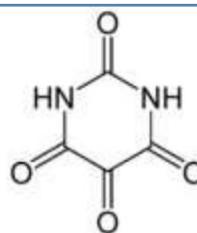
L'alloxane est sélectivement toxique pour les cellules β du pancréas, ce qui provoque le diabète chez les animaux de laboratoire. Cette substance est alors devenue d'un grand intérêt pour les diabétologues, devenant un outil standard pour l'induction du diabète chez les animaux (**Lenzen, 1996**).

II.4.1.2 Structure

Structure d'alloxane (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine), est utilisé dans l'induction du diabète du type 1 chez les modèles animaux (souris, rats etc.) (**Sandler et Swenne, 1983**).

Tableau 01 : Propriétés chimiques d'alloxane (**Hashemi et al., 2009**).

La formule chimique



Nom chimique	2, 4, 5,6(1H, 3H)-pyrimidine tétraone monohydrate.
Structure chimique	C ₄ H ₂ N ₂ O ₄
Masse moléculaire	160,09 g/mol.
Point de fusion	253°C.

II.4.1.3 Mode d'action

L'alloxane, par une analogie structurale au glucose, pénètre à travers les transporteurs de glucose GLUT2 des cellules β pancréatiques. Au cytosol, l'alloxane est réduit en acide dialurique. Cette réduction est assurée par plusieurs agents tels que le glutathion réduit, la cystéine, l'acide ascorbique et les groupements SH des protéines (**Lenzenet *al.*, 1988**).

L'alloxane a un groupe 5 carbonyles centraux qui réagissent très avidement avec des groupes thiol. La glucokinase est l'enzyme thiol la plus sensible de la cellule β . À des concentrations élevées, l'alloxane peut inhiber nombreuses enzymes fonctionnellement importantes, ainsi que d'autres protéines et fonctions cellulaires (**Lenzen, 2008**). L'alloxane se relie avec deux groupements thiol du site actif de la glucokinase formant un pont disulfure et inactivant l'enzyme (**Lenzen et *al.*, 1988**).

L'inhibition de la glucokinase, réduit l'oxydation du glucose et la génération de l'ATP, ce qui supprime le signal d'ATP, qui déclenche la sécrétion d'insuline. L'inhibition de la glucokinase est atteinte en 1 min d'exposition à l'alloxane (**Lenzen, 2008**).

Cet effet peut être expliqué par une réduction initiale de la consommation d'ATP, résultante d'un blocus de la phosphorylation du glucose par la glucokinase, ce qui produit une augmentation transitoire de l'ATP dans la cellule β et déclenche une libération transitoire de l'insuline (**Lenzen, 2008**).

II.4.2 Diabète induit par la streptozocine

II.4.2.1 Définition

La streptozotocine ou Izostazin ou Zanosar (STZ) ou estreptozocina, ou, streptozocinium (**Akbarzadeh et *al.*, 2007**).

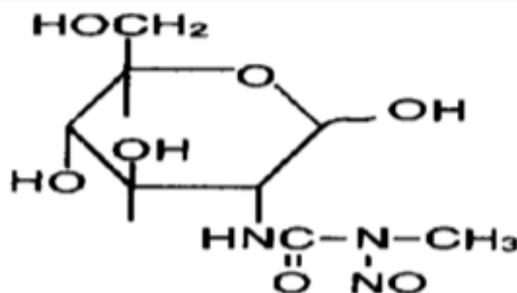
La streptozocine est un antibiotique isolé à partir de *Streptomyces achromogenes* (**Emre, 2007**). de bouillon de fermentation (**Bolzán et Bianchi, 2002**).

C'est une glucosamine nitrosée (**Anderson et *al.*, 1974**) (**Povoski et *al.*, 1993**), qui entraîne un effet cytotoxique sélectif des cellules β des îlots de Langerhans (**Anderson et *al.*, 1974**) (**Povoski et *al.*, 1993**) (**Crouch et *al.*, 1978**).

La STZ est un analogue au glucose pour le récepteur GLUT2. Elle pénètre ainsi spécifiquement dans les cellules β où son pouvoir alkylant induit de nombreux dommages. Elle est ainsi utilisée dans le traitement des insulinomes (Emre, 2007).

II.4.2.2 Structure :

Tableau 02 : Propriétés chimiques de la streptozocine (Bolzán et Bianchi, 2002) (Chemspider) (Zanosar, 2013).



Nom chimique	2-Deoxy-2-[[[(methylnitrosoamino)-carbonyl] amino]-D-glucopyranose.
---------------------	---

C₈H₁₅N₃

Formule moléculaire

O₇



Masse moléculaire	265.221 g/mol
--------------------------	---------------

La demi-vie	35-40 minutes
--------------------	---------------

II.4.2.3 Mode d'action

La STZ est synthétisée par *Streptomyces achromogenes* et est utilisée pour induire à la fois un diabète sucré insulino-dépendant et non insulino-dépendant (Etuk, 2010). Elle entre dans la cellule β par un transporteur de glucose (GLUT2) et cause l'alkylation d'ADN. Les dégâts d'ADN incitent l'activation de poly ADP-ribosylation, un processus qui est plus important pour la diabetogenicité de streptozotocine que les dégâts d'ADN lui-même. La Poly ADP-ribosylation mène à l'épuisement du NAD⁺ cellulaire et de l'ATP (Szkudelski, 2001).

La déphosphorylation d'ATP, après un traitement par la streptozotocine, fournit un substrat pour la xanthine oxydase entraînant la formation de radicaux superoxydes. Par conséquent, des peroxydes d'hydrogène et des radicaux hydroxyles sont également générés. En outre, la

streptozotocine libère des quantités toxiques d'oxyde nitrique qui inhibe l'activité de l'aconitase et participe aux dommages causés par l'ADN. En raison de l'action de la streptozotocine, les cellules β subissent la destruction par nécrose (**szkudelski, 2001**).

Partie 03 : Traitement par médicament synthétique.

I Généralité sur le traitement médical du diabète

Le traitement du diabète (type 1 ou 2) ne repose pas que sur les mesures hygiéno - diététiques, l'exercice physique, mais aussi sur la stratégie thérapeutique qui fait appel à la prescription de médicaments insulinosécrétagogues et/ou d'agents insulinosensibilisateurs. Les médicaments favorisant une perte de poids améliorent aussi le contrôle glycémique en diminuant l'insulinorésistance.

L'objectif du traitement n'est pas de restaurer une glycémie permanente à 1g/l (ça serait très difficile), mais de redonner une qualité de vie correcte aux patients diabétiques et de limiter les conséquences de la maladie pour les autres organes (**Littele et Rhodus, 2007**).

II L'insulinothérapie

L'insuline est utile dans le traitement du diabète du type 1 et chez certains patients présentant un diabète du type 2. L'insuline se présente sous différentes préparations de durée d'action variable (lente, intermédiaire, courte, rapide) et d'origine divers (humaine, bovine, Porcine). Chaque variété d'insuline présente ses propres caractéristiques en termes de début, de pic et de durée d'activité (**Littele et Rhodus, 2007**).

III Les différentes classes thérapeutiques des médicaments du diabète

Il existe plusieurs classes thérapeutiques reposant sur des mécanismes d'action différents, administrées seules ou associées entre elles.

III.1 Classe 1: les biguanides

Les biguanides comme la metformine ont une action anti-hyperglycémiant mais ne donnent pas d'hypoglycémie. Ils réduisent la glycémie en dehors et après les repas en:

- diminuant la production du glucose par le foie.
- diminuant l'insulinorésistance.
- retardant l'absorption intestinale du glucose.

III.2 Classe 2: les sulfamides hypoglycémiants et le glinides

Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides stimulent la sécrétion d'insuline. Leur efficacité dépend de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline. Ils améliorent la glycémie avant et après les repas et peuvent occasionner des hypoglycémies.

III.3 Classe 3: les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases retardent l'absorption des glucides après les repas. Ils agissent donc en diminuant la glycémie après un repas. Ils ne donnent pas l'hypoglycémie.

III.4 Classe 4: les incrétines

Les incrétines dont le GLP1 est des substances libérées par le corps au début des repas, pour stimuler la sécrétion d'insuline. On les utilise en pharmacologie soit en injectant du DGLP1 soit en diminuant sa dégradation par le corps grâce aux gliptines (IDPP4).

Ces médicaments ont pour effet de:

- stimuler la sécrétion d'insuline uniquement quand la glycémie est élevée, ce qui limite le risque d'hypoglycémie.
- réduire la sécrétion de glucagon, qui contrôle la fabrication du glucose par le foie.
- diminuer l'appétit.
- ralentir le vidange gastrique ce qui augmente la sensation de satiété.

Ces différentes actions peuvent permettre une perte de poids.

III.5 Classe 5: les inhibiteurs du SGL T2

Les inhibiteurs du SGL T2 augmentent l'élimination du glucose dans les urines. Le rein joue un rôle dans la régulation de la glycémie, notamment en éliminant du glucose quand la glycémie est trop élevée. Les inhibiteurs du SGL T2 augmentent la fuite de glucose dans les urines ce qui permet d'abaisser la glycémie (**Fédération Française Des Diabétiques, 2020**)

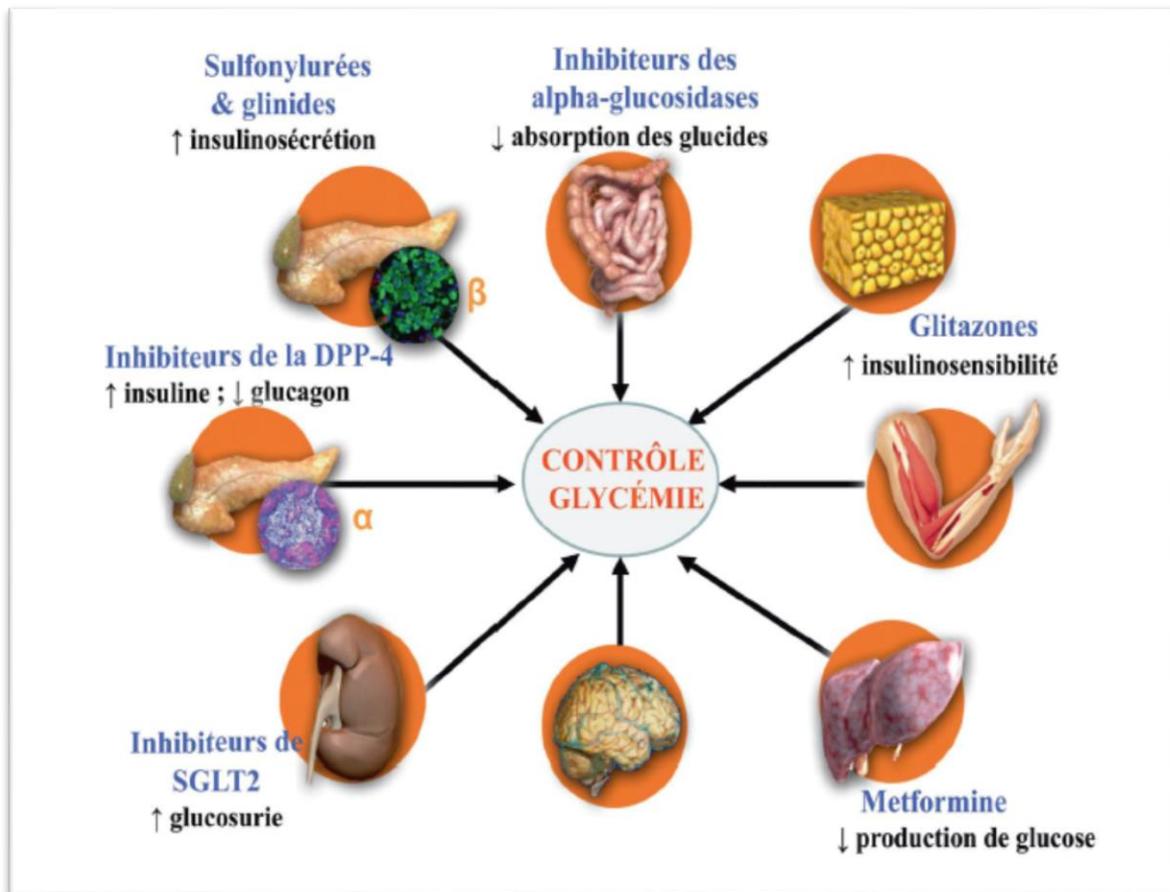


Figure 07: Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes D'antidiabétiques oraux (Scheen, 2015).

Chapitre II : La phytothérapie

Partie 01 : Généralités sur la phytothérapie.

I Définition

La phytothérapie est l'art d'utiliser les plantes pour se soigner. Du grec « phyton » qui signifie plante et « therapein » qui signifie soigner (**Vanopdenbosch, 2013**).

La phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique (c'est-à-dire soigner par des substances qui ont l'effet inverse à la pathologie dont souffre le patient) destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe (**Grenez, 2019**).

Aujourd'hui, on «phytothérapie». Il semble néanmoins exister une distinction entre deux concepts :

I.1 La phytothérapie «moderne»

Elle s'appuierait sur des connaissances biochimiques, cherchant à soulager des symptômes grâce à des principes actifs identifiés, testés cliniquement et contenus dans les plantes médicinales. Elle aurait surtout recours à des produits d'origine végétale obtenus par extraction et présentés comme toutes autres spécialités pharmaceutiques (**Sophia, 2015**).

I.2 La phytothérapie dite «traditionnelle»:

Qui reprendrait des usages ancestraux, empiriques et qui reposerait sur une approche holistique : elle utilise les effets de la plante totale sur l'individu dans sa globalité. S'il apparaît que cette distinction existe encore pour beaucoup, il n'en reste pas moins que la phytothérapie tend à évoluer, tradition et progrès scientifique présentant un bénéfice réciproque (**Sophia, 2015**).

II Histoire

II.1 La phytothérapie au cours du temps

La phytothérapie existe depuis la nuit des temps, l'homme a eu recours aux plantes pour se nourrir mais aussi pour se soigner. Au fil des siècles, la connaissance des plantes médicinales se transmet de génération en génération (**GRENEZ2019**).

Un texte rédigé par les Sumériens 3000 ans avant J.-C. révèle qu'ils utilisaient des décoctions de plantes comme médicaments. Il s'agit là des premiers signes d'utilisation de la

phytothérapie. Il existe d'ailleurs des preuves d'utilisation de plantes comme remèdes en Chine ou en Égypte autour de 2000 ans avant J.-C. ou même par les hommes de Néandertal (**Clément, 2005**).

L'utilisation des plantes en médecine est donc très ancienne. Au XIX^e siècle, les chimistes ont réussi à isoler les principes actifs de certaines plantes : la Quinine du quinquina, la morphine de l'opium etc.... Poursuivant ainsi leurs recherches, ils ont réussi, au début du XX^e siècle à fabriquer des molécules synthétiques. Les plantes ne servant plus que de réserves à molécules chimiques. C'est alors que l'on délaisse progressivement la phytothérapie au profit des thérapeutiques de synthèse (**Grenez, 2019**).

Cependant ces dernières années on remarque un regain d'intérêt pour la phytothérapie et des thérapeutiques plus « naturelles » (**Grenez, 2019**).

Ce changement des mentalités a certainement été influencé par les nombreux scandales médiatiques dans les années 90 (Médiator®, Diane 35®...) qui ont entaché la confiance de la population pour les médicaments de synthèse (**Grenez, 2019**).

Selon l'OMS, 80% de la population mondiale a recours aux plantes pour se soigner, ceci sous plusieurs formes : plantes séchées ou pas (tisanes) ou préparations immédiatement dérivées (Poudres, teintures, extraits...) (**Grenez, 2019**).

II.2 La phytothérapie aujourd'hui

Depuis le scandale du MEDIATOR® (benfluorex, susceptible d'avoir provoqué des valvulopathies chez les usagers du traitement) dans les années 90 (**Pouchard, 2012**) à celui du fipronil, un antiparasitaire retrouvé dans des œufs plus récemment (« Oeufs contaminés insecticide fipronil scandale alimentaire européen », 2017), les scandales à propos des médicaments se multiplient. Ces scandales inquiètent l'opinion publique. En y ajoutant une envie de « retour à des méthodes plus naturelles », les malades ont tendance à vouloir revenir à des médecines « douces » (**Adenot, 2014**) (**Cabaret, 2016**). Il s'agit d'une évolution sociétale d'envie de retour à la Nature. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique recherche une meilleure connaissance des plantes afin de prouver leur innocuité et leur efficacité pour pouvoir les utiliser de nouveau comme traitement.

Le statut des plantes dans la médecine est difficile à déterminer. Comment faire la différence entre ce qui relève de l'alimentation ou de la médecine ?

Il existe deux façons de concevoir l'utilisation des plantes médicinales : soit comme des compléments alimentaires, qui malgré la façon de les présenter se veulent thérapeutiques ; soit comme un médicament dont on devrait pouvoir certifier la qualité (**Clément, 2005**). La phytothérapie semble actuellement être à la frontière de ces deux définitions.

La qualité des plantes médicinales utilisées tend vers une standardisation et à être démontrée. Aujourd'hui, plus de 1200 plantes sont recensées dans la pharmacopée française (800 dans la Pharmacopée européenne). La pharmacopée est « un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit : les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », s. d.).

On y trouve donc des monographies, textes référençant les plantes utilisables en phytothérapie, leur classification, la ou les partie(s) de la plante utilisée(s), les modalités de récoltes et les garanties minimales de principes actifs à assurer (**Grosmond, 2012**)

La pharmacopée Française en vigueur est la 11ème édition rédigée en 2012

Les monographies des plantes médicinales sont regroupées en deux parties :

- la liste A : « des plantes médicinales utilisées traditionnellement »,
- la liste B : « des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu » (**PRÉLOT-CLAUDON, 2018**).

II.3 La place de la phytothérapie en Algérie

L'Algérie possède une flore extrêmement riche et variée représentée par des plantes aromatiques et médicinales dont la plupart existe à l'état spontané. La valorisation de ces plantes demeure un domaine de grande importance pour le pays (**Amroune, 2018**).

Le potentiel floristique Algérien représente une richesse inestimable, par sa biodiversité, ainsi que par les immenses opportunités de développement durable qu'il pourrait offrir à court et moyen terme aux générations futures. Ce patrimoine est toutefois fragile, et les menaces sont identifiées : déforestation, pollution, dégradations des parcours, désertification etc.... (**Amroune, 2018**).

Dans les grandes villes comme Alger, il existe des herboristes, essentiellement au niveau des marchés, et leurs étals sont fréquents par un large public qui va de l'adepte assidu, convaincu des bienfaits des médecines douces, au patient indigent en quête d'un traitement accessible.

Souvent, la clientèle est attirée par la personnalité du vendeur. En effet, certains herboristes s'expriment, parfaitement, dans les trois langues, arabe, berbère et français; ils ont l'assurance du thérapeute, n'hésitent pas à faire référençait des ouvrages internationaux (d'Europe,

d'Amérique ou du Moyen-Orient) et font état d'exemples « probants », vécus par leur clientèle; ils délivrent, oralement, de véritables ordonnances, avec posologie, durée de traitement et voie d'administration, mettant en garde contre les effets indésirables, les risques d'interaction et de surdosage (**Hammiche, et al., 2013**).

Des chiffres recueillis auprès du Centre national du registre de commerce, montrent qu'à la fin 2009, l'Algérie comptait 1926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, dont 1393 sédentaires et 533 ambulants. La capitale en abritait, à elle seule, le plus grand nombre avec 199 magasins, suivie de la wilaya de Sétif (107), Bechar (100) et El Oued avec 60 magasins (**Laifaoui, Aissaoui, 2019**).

III Les différents types de la phytothérapie

La phytothérapie fait partie des médecines appelées « non conventionnelles » par la Commission Européenne ou médecines alternatives et complémentaires (MAC). Il existe plusieurs formes de phytothérapie qui n'ont en commun que le sens littéral du terme : « médecine à base de plantes » (**Mercan, 2014**). On peut citer :

III.1 Aromathérapie

Est une thérapeutique qui utilise les essences des plantes, ou huiles essentielles, substances aromatiques sécrétées par de nombreuses familles de plantes, ces huiles sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau.



Figure 08: Huiles essentielles sous formes commercialisées et stimulation des récepteurs olfactifs par le parfum aromatique (**Halder, 2018**).

III.2 Gemmothérapie

Se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les radicules.



Figure 09: Bourgeon de vigne rouge et Bourgeons de pin à crochets et les Jeunes pousses d'*Equisetum arvense* utilisé en gemmothérapie (Clémentine, 2018)

III.3 Herboristerie

Correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche que le sujet avale.



Figure 10: Herboristerie (Boutique des herbes) (Raphaele, 2007).

III.4 Homéopathie

Repose sur le principe que ce qui déclenche une maladie peut aussi aider à la soigner et à la prévenir.



Figure 11: le principe et l'efficacité de l'homéopathie (Cardenas, 2017).

III.5 Phytothérapie pharmaceutique

Utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantité suffisante pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats... (Strang, 2006).

IV Propriétés thérapeutiques du produit phytothérapique

Les molécules actives des plantes étant très variées, il en est de même pour les propriétés thérapeutiques qui en découlent, dont nous allons donner quelques exemples (non exhaustifs)

IV.1 Activité antibactérienne

De nombreuses plantes sont utilisées en phytothérapie pour leur activité antibactérienne. C'est le cas de la bardane (*Arctiumlappa*), dont les extraits de racines ont un effet antibactérien (Ewards, 2015).

IV.2 Activité antivirale

L'exemple le plus connu est le cyprès (*Cupressus sempervirens*), dont l'extrait possède une activité virucide et virostatique (Wamine, 2013).

IV.3 Activité antiparasitaire

La phytothérapie peut être utilisée contre les parasites, notamment internes (exemple : lutte contre les vers intestinaux des petits ruminants) (Githiori, 2006).

IV.4 Activité anti-inflammatoire

On peut prendre l'exemple du cassis, qui possède un effet inhibiteur COX/LOX, ou du curcuma qui réduit l'action des cytokines pro-inflammatoires TNF- α (Touet, 2015).

IV.5 Activité immunostimulante

En lien avec les activités antimicrobiennes, certaines plantes sont utilisées pour leur action stimulante de l'immunité. Ainsi, les extraits d'échinacée (*Echinaceapurpurea*) stimulent l'action phagocytaire des macrophages. On peut également citer le plantain (*Plantagolanceolata*) qui active la voie du complément en augmentant l'affinité des anticorps et en favorisant leur fixation sur le complément (Bachelet, 2013).

IV.6 Activité protectrice des grandes fonctions

On peut citer l'exemple des extraits de chardon-marie (*Silybummarianum*), hépatoprotecteurs par leurs propriétés antioxydantes et antiradicalaires, stabilisatrices de la membrane

cytoplasmiques, inhibitrices de la transformation d'hépatocytes en myofibroblastes conduisant à la fibrose hépatique... (Mouille, 2014).

D'autres plantes sont utilisées pour leur activité antioxydante qui permet une protection de la fonction rénale, lorsque celle-ci est altérée suite à la toxicité induite par certaines molécules anticancéreuses (Heidari, 2017).

IV.7 Activité antistress

La phytothérapie est souvent utilisée pour diminuer le stress, combattre les insomnies ou les troubles comportementaux (avec l'utilisation de plantes reconnues en médecine humaine, telles que la valériane, l'aubépine, la passiflore), ou traiter les troubles systémiques dus au stress (Kelly, 2014).

La phytothérapie donc peut être utilisée dans de nombreux domaines du fait de ses capacités thérapeutiques variées, ce qui la rend intéressante, notamment dans un contexte de lutte contre les résistances aux agents anti-infectieux et le développement de l'agriculture biologique.

D'après des études ethnobotaniques réalisées en 2018/2019 dans des différents pays africains (la région de Bougous, Parc National d'El Kala - Nord-est algérien Figure:12) et (Le Sénégal). Pour estimer le taux d'utilisation des plantes médicinales comme remèdes à des affections fréquentes. Ces études ont donné les résultats suivants:

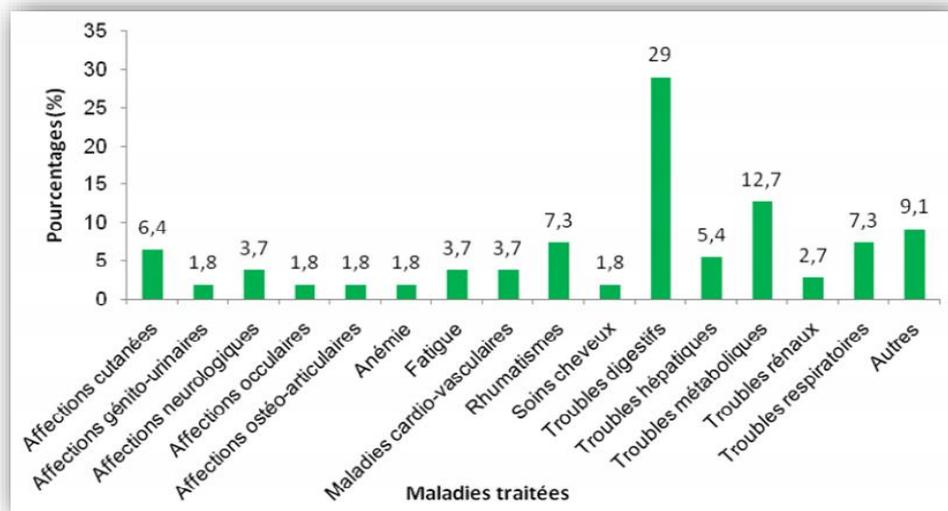


Figure 12: Répartition de pourcentage d'utilisation des plantes médicinales selon le groupe de maladies traitées dans le Nord-est algérien (Lazliet *al.*, 2019).

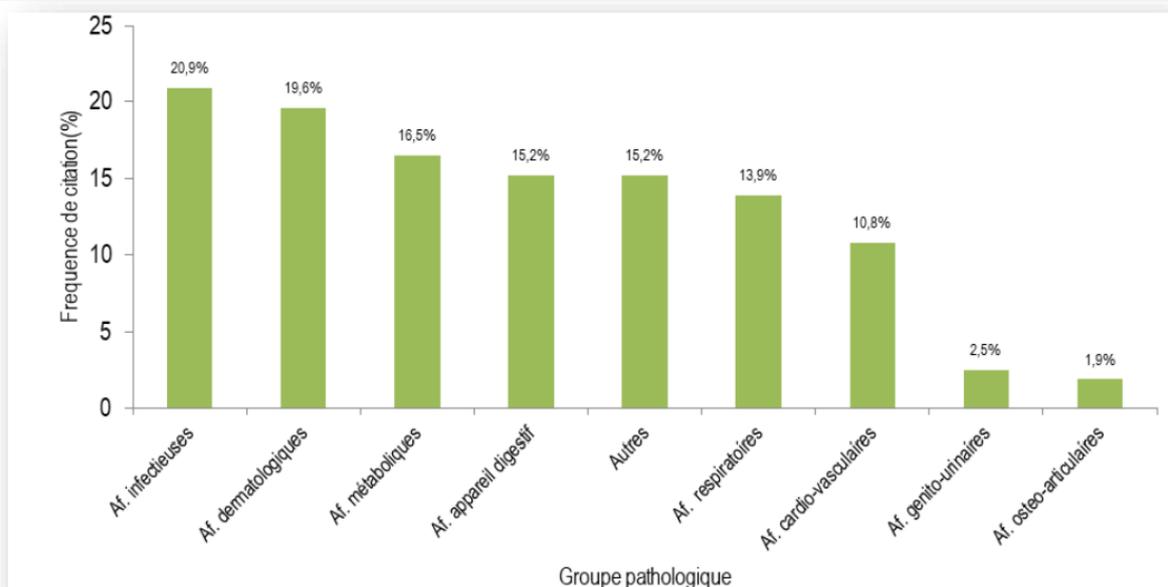


Figure 13: Fréquence des différents groupes pathologiques traités par la population riveraine du conservatoire botanique Michel Adanson de Mbour (Sénégal) (**Dembaet *al.*, 2019**).

V La phytothérapie vétérinaire

V.1 L'utilisation la phytothérapie en médecine vétérinaire

Comme nous l'avons vu, la phytothérapie fait partie des premiers traitements médicaux utilisés. Les médecines complémentaires sont aujourd'hui devenues un phénomène de société et le grand public est de plus en plus demandeur de ces médecines « douces » (**Adenot, 2014**) (**Cabaret, 2016**).

La plupart des propriétaires d'animaux s'intéressent donc à ces médecines, d'abord pour se traiter eux même. Ils s'approprient cette médecine en se renseignant sur internet ou grâce à des conseils recueillis auprès d'interlocuteurs plus ou moins qualifiés (**Adenot, 2014**). Or, le propriétaire souhaite offrir à son animal des soins en accord avec ses convictions. C'est ainsi que, naturellement, ces médecines se sont développées en médecine vétérinaire (**Cabaret, 2016**).

Aujourd'hui, des gammes de produits phytothérapeutiques se sont développées pour les animaux de compagnie mais tout autant pour les animaux d'élevage. De nombreuses préparations à base de plantes se sont ajoutées à l'arsenal thérapeutique des vétérinaires ces dernières années. Le laboratoire Wamine propose une cinquantaine d'EPS différents afin

d'être prescrits sous forme de « préparations magistrales » par le vétérinaire (« Les extraits de Plantes fraîches Standardisés et les aliments complémentaires (Wamine, 2013).

Comme nous l'avons vu, l'affect des propriétaires joue un rôle important sur la demande d'utilisation de la phytothérapie. Un propriétaire « canin » aura tendance à mettre en avant le bien-être de son animal et l'utilisation de produits naturels, perçus comme moins dangereux, comme il pourrait le faire pour lui-même.

La phytothérapie est aussi présente dans les élevages et son importance grandit au fil des années. Le vétérinaire doit se tenir informé sur cette évolution et éventuellement adapter son offre thérapeutique pour répondre aux demandes de ses clients (PRÉLOT-CLAUDON, 2018).

V.2 Intérêt de la phytothérapie en médecine vétérinaire

De même qu'en médecine humaine, la phytothérapie est utilisée pour prévenir l'apparition d'affections ou pour traiter des affections chroniques, et répond à une volonté d'utiliser des produits naturels plutôt que des molécules de synthèse.

On peut cependant rajouter à cela la lutte contre l'apparition aux molécules anti-infectieuses (antibiotiques, antiparasitaires...), qui conduisent à rechercher des solutions alternatives pour diminuer la consommation de ces molécules. De plus, le développement de l'agriculture biologique et la diminution de résidus de médicaments dans les denrées alimentaires d'origine animale sont des facteurs favorisant la recherche et le développement de la phytothérapie (Brusselle, 2017).

De plus utilisation de médecines complémentaires, de phytothérapie en élevage et pas seulement en élevage certifié biologique. Sont très demandeurs de tels traitements puisque les traitements allopathiques sont très réglementés, mais les élevages traditionnels ne sont pas en reste. Un rapport de l'Académie Vétérinaire de France de 2010 indique plusieurs raisons qui expliquent l'intérêt des éleveurs pour la phytothérapie : ils utilisent parfois ces produits en « autoprescription » puisque la réglementation appliquée à ces produits est en pleine évolution donc assez floue, on voit aussi apparaître des prescriptions lors de maladies rares contre lesquelles aucun traitement allopathique n'est disponible, enfin lorsque les médicaments allopathiques sont proscrits (élevage biologique, médicaments interdits pour les vaches laitières...) (Académie Vétérinaire de France, 2010).

Comme en médecine humaine, la phytothérapie est utilisée pour traiter des affections chroniques chez les animaux, comme l'arthrose, les insuffisances rénales, hépatiques et cardio-vasculaires, des désordres digestifs ou comportementaux.... (Wamine, 2020).

Elle pourra aussi être utilisée en traitement d'affections aiguës, dans un contexte où l'utilisation des molécules de synthèse doit être limitée, comme c'est le cas en agriculture biologique

D'après un questionnaire en ligne (Google Forms) réalisée en France par un groupe et envoyé par mail à des cliniques vétérinaires utilisant la phytothérapie à destination des bovins fin juillet 2017 ils ont reçu différentes réponses en expliquant les raisons ayant poussé les vétérinaires sondés à utiliser la phytothérapie telle que :

- La conviction personnelle.
- Par curiosité.
- A la demande des éleveurs.
- Sur les conseils de confrères.
- convaincu par les laboratoires (**Amandine, 2019**).

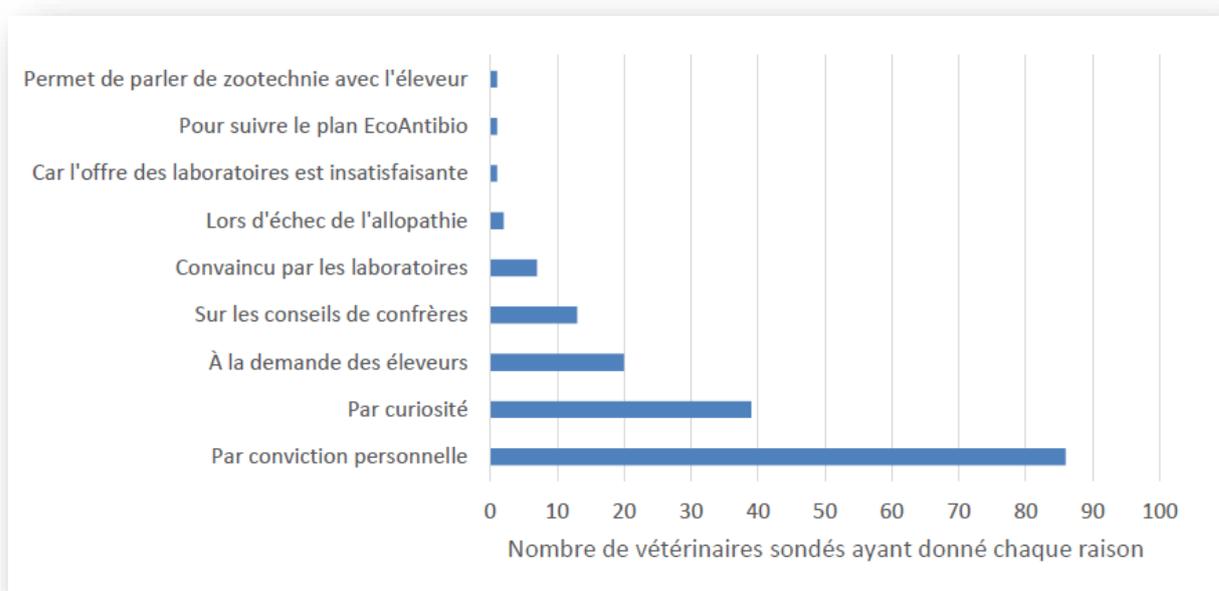


Figure 14: Les raisons ayant conduit les vétérinaires à utiliser la phytothérapie (**Prélot-Claudon, 2018**).

V.3 La réglementation de l'utilisation de la phytothérapie en médecine vétérinaire

En 2013, une note de l'Anses - ANMV donnait la position de l'organisme de contrôle vis-à-vis de ces produits. Les produits phytothérapeutiques sont présentés comme ayant des propriétés curatives ou préventives contre des maladies. Il s'agit donc des médicaments par présentation, c'est-à-dire qu'ils revendiquent des propriétés curatives ou préventives. On les oppose aux médicaments par fonction qui, eux, permettent d'établir un diagnostic. Cette définition confirme que les substances phytothérapeutiques sont bien des médicaments (par présentation). Pour être commercialisés, les médicaments doivent bénéficier d'un dossier d'AMM (Anses, 2013).

Partie 02: les plantes médicinales

I Définition des plantes médicinales

Ce sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Leur action provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents (Sanago, 2006).

Les plantes médicinales sont utilisées pour leurs propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine. En effet, elles sont utilisées de différentes manières, décoction, macération et infusion. Une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées, racine, feuille, fleur (Dutertre, 2011).

Elles sont très importantes comme plantes économiques, elles contiennent des principes actifs utilisés dans le traitement de diverses maladies, après leur isolement, et on peut aussi les employer dans les industries pharmaceutiques, alimentaires, des cosmétiques et des parfums (Frantisek, 1992).

II Origine des plantes médicinales

Elle porte sur deux origines à la fois. En premier lieu les plantes spontanées dites "sauvages" ou "de cueillette", puis en second les plantes cultivées (Bézanger et al., 1986).

II.1 Plantes spontanées

Elles furent les seules utilisées autrefois et représentent encore aujourd'hui un pourcentage notable du marché européen. Leur répartition dépend du sol et surtout du climat.

II.2 Plantes cultivées

Celle-ci assure une matière première en quantité suffisante pour répondre aux besoins et les drogues recueillies sont homogènes de par leur aspect et leur composition chimique.

III Les composantes des plantes médicinales

III.1 Principe actif

C'est une molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'Homme ou l'animal. Le principe actif est contenu dans une drogue végétale ou une préparation à base de drogue végétale (**Pelt, 1980**).

III.2 Les huiles essentielles

Ce sont des molécules à noyau aromatique et caractère volatil offrant à la plante une odeur caractéristique et on trouve ces molécules dans les organes sécréteurs (**Iserin et al, 2001**).

III.3 Les flavonoïdes

Ils sont à l'origine de la coloration des feuilles, fleur, fruit ainsi que d'autres parties végétales. Les flavonoles, flavonones et flavones sont les trois groupes principaux existants (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**). Les flavonoïdes sont des antibactériennes (**Wichtl et Anton, 2009**).

III.4 Les alcaloïdes

Sont des substances naturelles azotées à réaction basique fréquente issue d'acides aminés. En général, ils portent le nom du végétal qui les contient (**Kunkele, Lobmeyer, 2007**). Tous les alcaloïdes ont une action physiologique intense, médicamenteuse ou toxique. Très actifs, les alcaloïdes ont donné naissance à de nombreux médicaments (**Ali-Delille, 2013**).

III.5 Substances amères

Qui forment un groupe très diversifié de composants dont le point commun est l'amertume de leur goût. Cette amertume stimule les sécrétions des glandes salivaires et des organes digestifs, ces sécrétions augmentent l'appétit et améliorent la digestion. Avec une meilleure digestion, et l'absorption des éléments nutritifs adaptés, le corps est mieux nourri (**Iserin et al., 2001**).

III.6 Les glucosides

Les glucosides sont des composés organiques très répandus, contenus dans un grand nombre de préparations pharmaceutiques. Outre les sucres (simples et composés) (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**).

III.7 Les résines

Matières nées d'un fluide dont la fonction est de limiter les pertes en eau du végétal dont elles sont issues. La résine la plus connue est l'ambre, résine fossile provenant de conifères (**Ali-Delille, 2013**).

III.8 Les phénols

Sont des petites molécules constituées d'un noyau benzénique et au moins d'un groupe hydroxyle, ces phénols sont solubles dans les solvants polaires, leur biosynthèse dérive de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique (**Wichtl et Anton, 2009**). Les phénols possèdent des activités anti-inflammatoires, antiseptiques et analgésiques (**Iserin et al., 2001**).

III.9 Les glucosinolates

Provoquent un effet irritant sur la peau, causant inflammation et ampoules. Appliqués comme cataplasme sur les articulations douloureuses, ils augmentent le flux sanguin dans la zone irritée, favorisant ainsi l'évacuation des toxines (**Iserin et al., 2001**).

III.10 L'amidon

Est l'élément actif le plus courant du règne végétal et couvre une large proportion des besoins du corps en hydrates de carbone. L'industrie pharmaceutique utilise largement l'amidon dans la fabrication des comprimés, ou comme base pour les poudres et les pommades (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**).

III.11 Les mucilages

Forment des solutions à l'aspect visqueux et colloïdal qui calment les irritations de la toux et les bronchites. Ils ont une légère action laxative, atténuent les aigreurs d'estomac et ont un effet lubrifiant. Les végétaux qui en contiennent, sont utilisés dans le traitement des maladies infectieuses du tube digestif, comme les ulcères par exemple (**Kunkele et Lobmeyer, 2007**).

IV Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales

IV.1 Infusion

L'infusion est la forme de préparation la plus simple, en versant l'eau bouillante sur une quantité déterminée de plante (la plante ou partie de plante qu'on veut infuser), dans un pot en verre ou dans un récipient non métallique après la condensation des vapeurs riche en produits volatils et leur retombée dans le liquide d'infusion durant un 10 mn à heure, on effectuera le filtrage avant toute l'utilisation (**Bekhehi et Abdelouahid, 2014**).

les plantes fraîches doivent être infusées rapidement (30 secondes à 1 minutes) , les plantes sèches infusent plus longtemps (1à 2 minutes).la tisane obtenue doit être claire : jauneclair ou vert clair (**Djerroumi et Nacef, 2004**).

Une infusion se fait généralement avec les fleurs et les feuilles des plantes, mais dans certains cas, il est possible de faire également infuser des racines et des écorces. Il est préférable de ne pas sucrer les tisanes. (**Anne-Sophie Nogaret-Ehrhart, 2003**).



Figure 15: Infusion des feuilles (**Ophélie, 2016**).

IV.2 Décoction

Elle consiste à faire bouillir pendant quelques minutes la plante ou partie de la plante qu'on veut préparer. Le temps d'ébullition varie selon la plante ou la partie de la plante entre (10 à 30mn), ex: une décoction de racines peut demander 10 minutes d'ébullition ensuite laisse la plante macérer pendant un temps et filtré à l'aide d'un papier spécial ou d'une toile à trame fine (**Djerroumi et Nacef, 2004**).



Figure 16: Décoction des tiges et feuilles (**Sophie Nogaret, 2003**).

IV.3 Macération

La macération consiste à maintenir en contact la drogue avec un solvant à température ambiante pendant une durée de 30 minutes à 48 heures. Cette méthode permet une extraction douce des principes actifs.

Une filtration est ensuite réalisée. Le produit obtenu est le macérât. Ce mode de préparation convient bien aux drogues mucilagineuses mais toutes les parties peuvent être utilisées. Le macérât est la tisane la plus longue à obtenir et qui se conserve le moins longtemps (**Ansm, 2012**).

IV.4 Digestion

Elle consiste à maintenir en contact la drogue avec de l'eau potable à une température inférieure à celle de l'ébullition, mais supérieure à la température ambiante pendant une durée de 1 à 5 heures (**Ansm, 2012**). C'est en fait une macération à chaud. Ce procédé n'est que très rarement utilisé en pratique.

IV.5 Fumigation

La fumigation est l'utilisation des vapeurs ou fumées de l'ébullition des plantes ou de leur combustion. (**Jean-Christophe et al., 2015**).

IV.6 Lixiviation

C'est une technique d'extraction des produits solubles. Elle consiste à faire passer lentement un solvant, l'eau, par gravité à travers un solide en poudre : la drogue végétale. Le liquide entraîne avec lui les principes actifs solubles. C'est le principe même de la cafetière. Le lixiviat est le produit de l'opération (**Ansm, 2012**).

V Les formes galéniques des plantes

V.1 Formes solides

- Les gélules

Cette forme galénique d'utilisation des plantes médicinales représente le plus gros marché de Phytothérapie. Les premières capsules de gélatine ont été créées par deux pharmaciens français, Mothe et Dublanc, en 1833. (**Vidal-Tessier, 1988**).

C'est une forme récente de prise d'un traitement phytothérapique avec des enveloppes 100% végétales à base de gélatine ; elle permet une haute concentration de produits actifs avec des poudres micronisées ou des nébulisats. La quantité de plante dans une gélule est limitée à

500/750 mg de plante séchée, ce qui peut nécessiter la prise d'un nombre important de gélules. **(Jean-Christophe et al., 2015).**

- **Les comprimés**

La Pharmacopée les définit comme étant des préparations, de consistance solide, contenant chacune une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs **(Ansm, 2012)**. Ils sont destinés à la voie orale.

- **Les capsules**

Les capsules, ou "capsules à enveloppe molle", sont des préparations de consistance solide constituées par une enveloppe molle, contenant une quantité de principes actifs. En Phytothérapie, les capsules sont destinées à la voie orale **(Ansm, 2012)**. Peuvent être de formes diverses (oblongues, ovales, sphériques) et de différentes couleurs.

Ces formes solides utilisent:

- soit la forme totale de la plante, ce sont les gélules et comprimés de poudres de plantes.
- soit des extraits de la plante, ce sont les gélules et comprimés végétaux d'extraits secs pulvérulents. **(Raynaud, 2006).**

- **Poudres de plantes**

Ils sont obtenus à partir de la drogue sèche selon deux possibilités :

- La drogue sèche après broyage est tamisée de façon à avoir une granulométrie convenable suivie d'une mise en gélules ou comprimés ;
- Un cryobroyage peut également être réalisé, c'est-à-dire une pulvérisation de la partie active de la plante fraîche en la broyant à froid sous azote liquide, à -196°C , sans intervention d'aucun solvant. La poudre fine et homogène obtenue se prête bien à la mise en gélules ou comprimés. Cette technique permet d'obtenir une activité optimale et régulière : la poudre totale **(Raynaud, 2006).**

La poudre obtenue servir à la préparation des extraits, ou être délayées dans de l'eau ou être mélangée à une nourriture **(Aribi, 2012).**

- **Autres formes solides**

Les suppositoires, les patchs aux extraits végétaux, des patchs minceur, à base de Fucus et de Thé vert, des patchs sommeil... Des comprimés à croquer, des baumes à lèvres, des sticks pour les coups ou pour soulager les piqûres, etc.

V.2 Formes liquides

- **Les tisanes**

C'est la forme d'utilisation la plus ancienne. Toujours d'actualité, les tisanes restent considérées comme un appoint indispensable à l'ensemble de toute prescription de Phytothérapie (**Chabrier, 2010**).

Ce sont des préparations aqueuses obtenues à partir de drogues végétales convenablement divisées et dont la quantité à utiliser variera selon la plante, qui sont mis en contact avec de l'eau pendant un temps variable et à une température plus ou moins élevée. Elles peuvent être préparées extemporanément par : infusion, décoction, macération ou digestion (**Raynaud, 2006**).

- **Les extraits fluides**

Les extraits fluides (les teintures – les alcoolatures – les alcoolats) sont des préparations liquides dont, en général, une partie en masse ou en volume correspond à une partie en masse de drogue végétale séchée. Ces préparations sont ajustées, de façon à répondre aux exigences de la teneur en solvants, en constituant (**Ansm, 2012**).

Les extraits fluides classiques ou glycerinés sont obtenus par extraction des principes actifs dans des mélanges successifs aux concentrations d'alcool croissantes, puis ils sont remis ou pas dans une solution neutre glycerinée (**Jean-Christophe et al., 2015**).

- les teintures :

Elles sont définies comme étant des préparations liquides généralement obtenues par extraction hydroalcoolique de la drogue fraîche séchée. Le titre alcoolique est compris entre 60 et 90° en fonction de la nature de la substance à dissoudre. Il peut être à 60°, pour les principes actifs très solubles ou drogues à tanins, à 70, 80 ou 90°, pour les résines. Selon que l'extraction par l'alcool est réalisée sur une seule drogue ou sur des mélanges de drogues on parle de teintures simples ou de teintures composées (**Ansm, 2012**).

Les drogues utilisées en phytothérapie, sont diluées au cinquième (une partie de drogue pour 5 parties de solvant d'extraction). Il existe des teintures diluées au dixième pour les drogues à alcaloïdes comme la belladone, le datura, la jusquiame qui ne seront pas prescrites en phytothérapie. **(Raynaud, 2006).**

- les alcoolatures :

Ce sont des préparations liquides colorées obtenues par macération des drogues végétales fraîches dans l'alcool. Elles correspondent généralement au cinquième de la plante déshydratée. Leur titre alcoolique varie entre 75 et 95°. **(Raynaud, 2006).**

- les alcoolats :

Ils sont obtenus tout d'abord par une macération de drogues fraîches ou sèches dans de l'alcool variant de 60 à 80° suivie d'une distillation sur la solution obtenue. Ils sont généralement incolores. **(Raynaud, 2006).**

- **Les teintures-mères**

Ce sont des préparations liquides obtenues par extraction hydroalcoolique des drogues végétales fraîches. Leur titre alcoolique est compris entre 60 et 70 °. Elles sont préparées généralement au dixième par macération d'une plante fraîche dans de l'alcool pendant trois semaines. La dose usuelle préconisée est de 40 à 50 gouttes trois fois par jour dans un verre d'eau pour un adulte. **(Raynaud, 2006).**

- **Les S.I.P.F. Suspension Intégrale de Plante Fraîche**

Elles sont obtenues à partir de drogues végétales fraîches. Celles-ci sont broyées en présence d'azote liquide (-196°C), permettant d'obtenir des broyats à une température inférieure

à -50°C. Constituées de particules extrêmement fines, ces dernières seront mises en suspension dans l'éthanol afin d'obtenir une concentration de 30% (en poids). **(Raynaud, 2006).**

- **Les extraits glycinés**

- Les macérats glycinés :

Les macérats glycinés sont essentiellement utilisées en gemmothérapie, mais ils peuvent faire l'objet d'une prescription en phytothérapie. Les bourgeons et les organes jeunes sont

macérés dans un mélange eau-alcool-glycérine ou dans un mélange alcool-glycérine pour l'obtention du macérât mère décrit par la Pharmacopée qui peut ensuite être diluée au dixième (1D) pour obtenir le macérât glyciné 1D. Son titre alcoolique est de 38°. La posologie journalière de ces produits est très réduite. **(Raynaud, 2006).**

- Les extraits fluides glycinés de plantes fraîches standardisés (EPS) :

Ils sont obtenus à partir de la plante fraîche. Celle-ci subit une congélation puis un cryobroyage. Les parties hydrophiles sont obtenues par pressage et les parties lipophiles sont extraites par lixiviation avec de l'alcool à degré croissant allant de 20 à 70°. Après mélange des extraits hydrophiles et lipophiles, on évapore sous vide puis on rajoute de la glycérine. Par conséquent, l'extrait final ne contiendra pas d'alcool ni de sucre, il sera standardisé. **(Raynaud, 2006).**

- **Les extraits huileux : Les digestes huileux et les huiles infusées**

Les digestes huileux et les huiles infusées sont des formes liquides de médicaments à base de plantes inscrites à la pharmacopée française. Chacune provient d'un laboratoire différent.

Elles sont présentées comme des préparations résultant de la dissolution de divers principes médicamenteux dans les huiles fixes **(Ansm, 2012)**. Ces préparations résultent d'une digestion par macération de la drogue végétale dans l'huile. L'huile utilisée peut être de différentes natures, comme de l'huile de tournesol, d'amande douce, ou encore d'Olive. Un gramme de plante sèche au départ servira à obtenir un gramme de produit fini. La première moitié des plantes est placée au bain-marie avec de l'huile végétale pendant deux heures, ou à froid pendant plusieurs semaines. Dans ce cas le mélange sera remué quotidiennement. Après filtration, le reste des plantes est traité avec l'huile infusée. **(Raynaud, 2006).**

- **Autres formes liquides**

- Les sirops :

Le miel et le sucre non raffiné sont des conservateurs efficaces qui peuvent être mélangés à des extraits de plantes (infusion, décoction et teintures) pour donner des sirops. Ils ont en outre des propriétés adoucissantes, ainsi la saveur sucrée des sirops permet de masquer le mauvais goût de certaines plantes, de manière à ce que les enfants les absorbent plus volontiers. Comme par exemple un sirop à base de citron et de fenouil. **(Haudret et Paillette, 2004) (Iserin et al., 2001).**

- Les eaux distillées ou hydrolats :

Ce sont des préparations aqueuses renfermant la plupart des principes volatils, solubles dans l'eau, des plantes qui servent à les préparer ; ces principes peuvent préexister dans la plante ou prendre naissance au cours de la préparation. Obtenues par distillation d'une drogue fraîche à l'aide d'un alambic, leur concentration en essence varie suivant chaque hydrolat. (**Mautrait et Raoult, 2011**).

- Les huiles essentielles :

Les huiles essentielles sont ainsi définies à la pharmacopée Européenne : «Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition (**Lehmann, 2013**).

Une huile essentielle per os peut parfois être ingérée pure. Dans ce cas quelques gouttes seront déposées sur un morceau de sucre ou une cuillère de miel et ce pour masquer le goût prononcé (**Chabrier, 2010**).

Certains laboratoires les incorporent directement dans des gélules pour faciliter la prise. Enfin il est également possible de diluer les huiles essentielles. Plusieurs solvants sont alors possibles : alcool, tisane, teinture-mère, extrait hydro-alcoolique, ou encore digesté huileux (**Laboratoire Omega Pharma France, 2004**).

V.3 Autres formes :

Les potions, les solutés, les mellites, les oenolés, les gouttes, les ampoules, les gargarismes, etc. Grâce à ces formes, plusieurs produits sont ensuite proposés sur le marché. C'est le cas des sprays, des shampoings, des déodorants, ou encore des gels.

- **Formes utilisées en usage externe :**

- Les pommades :

Les pommades sont des préparations de consistance semi-solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée de principes médicamenteux (**Ansm, 2012**).

- Onguents et crèmes

Les onguents sont des préparations crémeuses à usage externe, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses ou encore sur les tissus lésés. Ils sont obtenus à partir d'un corps gras (vaseline, huile végétale ou paraffine) dans lequel les PA des plantes sont dissous. Les crèmes de texture fine, associant une base émulsifiante (mélange d'eau et de corps gras) et une teinture ou une huile essentielle. Contrairement aux onguents, les crèmes pénètrent dans l'épiderme. Elles ont une action adoucissante, tout en laissant la peau respirer et transpirer naturellement. Par exemple les crèmes anti-hémorroïdaires. **(Haudret, 2004) et (Iserin et al., 2001).**

- Lotions :

Les lotions sont des préparations à base d'eau et de plantes (infusions, décoctions ou teintures) additionnés de quelques gouttes d'huiles essentielles. Elles s'utilisent en friction, en massage ou encore en compresse ou en tamponnant la peau aux endroits irrités ou enflammés. **(Haudret, 2004) et (Iserin et al., 2001).**

- Cataplasmes :

Préparation de la plante assez pâteuse pour être appliquée sur la peau, la plante peut être broyée hachée à chaud ou à froid ou mélangée à de la farine de lin pour obtenir la bonne consistance. Le classique cataplasme à la farine de lin se prépare avec de l'eau dans laquelle on délaye à froid de la farine. On fait cuire doucement en remuant constamment pour obtenir la consistance voulue. **(Haudret, 2004) et (Iserin et al., 2001).**

Les cataplasmes calment les douleurs musculaires et les névralgies, soulagent l'entorse, fractures, et permettent de l'extraire le pus des plaies infectées, des ulcères et des furoncles. On chauffe la plante pendant 2 min ensuite la presse pour en extraire le liquide puis appliquer préalablement de l'huile sur la partie atteinte et recouvrir avec la plante encore chaude et bander, laisser agir 3h au max **(Iserin et al., 2001).**

- Les liniments :

Un liniment est une préparation semi-solide pour application uniquement cutanée en friction, appartenant à la catégorie des crèmes lipophiles. Il est composé d'huile ou de graisse, ainsi que d'un ou plusieurs principes actifs comme des extraits de plantes ou des huiles essentielles. Le tout forme une substance onctueuse destinée à être frictionnée directement sur la zone à traiter **(Ansm, 2012).**

- Les gels

Sont de consistance molle, proviennent du mélange entre des substances colloïdales et un liquide aqueux ou alcoolique. Pour un usage en phytothérapie, on peut les obtenir à partir d'une pommade, à laquelle on ajoute un ou plusieurs extraits hydroglycoliques. La plante utilisée, sèche ou fraîche, subit une macération dans le solvant pendant au moins douze jours, puis une filtration termine le travail (Ansm, 2012).

Un autre type de forme de plantes médicinales pour l'usage externe est l'huile essentielle ; L'inhalation, sèche ou humide, la diffusion dans l'atmosphère, les gouttes nasales, le gargarisme ou le bain de bouche sont autant de manières d'utiliser les huiles essentielles en usage local. Mais il est également possible de pratiquer une onction, une friction, un massage, de les incorporer dans une préparation destinée à un usage externe.

Tableau 03: Les plantes médicinales à usage vétérinaire (**LE PETIT HERBORISTE ILLUSTRÉ**).

Animales	Affection	Plante	Utilisation
Chat	Bronchite et rhume	d'eucalyptus	-Infusion d'eucalyptus, 20 g de feuilles pour 1 litre d'eau bouillante très sucrée ; 2 tasses par jour. ou -Inhalation d'eucalyptus, 50 g pour 1 litre d'eau ; le chat est placé dans son panier sur une chaise au-dessus de la casserole, le tout recouvert d'une couverture.
	Indigestion	artichaut	-Infusion de feuilles d'artichaut, 3 g pour 1 tasse d'eau bouillante.
	Affections hépatorénales	thé de Java	-Infusion de thé de Java, 0,50 g de feuilles pour 1 tasse d'eau.
	Bronchite et toux	drosera polygala amer	-Infusion de drosera, 5 g de plante pour 0,5 litre d'eau bouillante ; pour 1 jour -Infusion de polygala amer, 5 g de rhizome infusé 15 mn dans 0,5 litre d'eau : pour 1 jour.

chiens	Essoufflement et fatigue cardiaque	feuilles de maté valériane	-Décoction de feuilles de maté, 5 g pour 100 g d'eau. -Infusion de valériane 10 g de racine dans 30 g d'eau bouillante ; 1 cuiller à café toutes les heures pendant la crise.
	Diarrhée	pulpe de caroube ratanhi salicaïr	-Infusion de pulpe de caroube en poudre, 50 g pour 1 litre d'eau bouillante. ou -Infusion de ratanhia, 5 g pour 0,5 litre d'eau bouillante ; pour 1 jour en 3 fois. ou -Infusion de salicaire, 0,50 g pour 1 litre d'eau.
	Ictère jaunisse	boldo	-Décoction de boldo, 15 g de feuilles pour 1 litre d'eau, bouillir 2 mn ; 1 cuiller à café pour 1 bol.
Chevale Anne	Bronchite et toux	fleurs de sureau feuilles d'eucalyptus tussilage	-Infusion de fleurs de sureau noir ou de feuilles de cassis ou de sauge, sucrée au miel. -Infusion de feuilles d'eucalyptus Infusion de tussilage, 2 poignées par litre d'eau.
	Colique accompagnée de météorisme	fenouil sauvage feuilles de pissenlit d'aneth odorant	-Donner du fenouil sauvage, des feuilles de pissenlit -Décoction de graines d'aneth odorant, 50 g pour 1 litre d'eau.
	Fièvre	thé froid et persil haché oseille	-Donner du thé froid dans lequel on a ajouté un peu de persil haché

		feuilles de cassis	-Infusion d'oseille -Infusion de feuilles de cassis Fruits de cassis écrasés dans du miel.
Bovin	Bronchite et toux	poudre de réglisse	-Dissoudre de la poudre de réglisse dans l'eau de boisson.
	Diarrhée des veaux	chatons de châtaignier racine de ratanhia et galle du chêne	-Décoction de chatons de châtaignier mélangée à du riz. -Décoction de racine de ratanhia, 15g, et de galle du chêne, 15 g, 15 mn dans 1 litre d'eau; donner en 4 fois.
	Néphrite	pariétaire	-Décoction de pariétaire, 100 g de feuilles séchées dans 2 litres d'eau.
	Pour augmenter la production de lait	La lavande, l'origan, le romarin, la sauge, le thym galéga poudre de graines d'anis vert poudre de graines de fenouilsauvage poudre de baies de genièvre séchées	-La lavande, l'origan, le romarin, la sauge, le thym peuvent parfumer le lait agréablement. -Infusion de galéga, 30 g de plante séchée pour 1 litre d'eau bouillante, filtrer. -Jeter chaque jour dans l'eau de boisson, pendant 1 semaine, 1 fraction du mélange suivant : poudre de graines d'anis vert, 100 g, poudre de graines de fenouil sauvage, 100 g, poudre de baies de genièvre séchées, 100 g.
	Vermifuge	fougère mâle	Décoction de fougère mâle, 50 g de rhizome dans 0,5 litre d'eau.
	Pneumonie	rameaux de pin, romarin frais sauge	-Donner des rameaux de pin, du romarin frais. -Décoction de sauge, 50 g de feuilles fraîches pour 1 litre d'eau, bouillir 2 mn, passer ; administrer par petites quantités, sucrées au miel à raison d'un

Mouton chèvre			demi-litre par jour.
	Indigestion, colique, météorisme, diarrhée	ail aneth odorant réglisse charbon végétal quassia	-1 tête d'ail crue écrasée dans 1 litre de lait froid; à administrer par verres. -Décoction d'aneth odorant, 130 g de graines pour 1 litre d'eau, avec 10 g de réglisse, bouillir 5 mn, infuser 2 h. -Lait sucré dans lequel on a jeté 20 g de charbon végétal. -Infusion de quassia, 5 à 8 g de copeaux.
Lapin	Vermifuge	l'absinthe l'armoise	-Ajouter au fourrage de l'absinthe, de l'armoise, de la tanaïsie
	Coccidiose (le gros ventre)	thym fleurs de genêt à balai.	-Ajouter au fourrage du thym ou une poignée de fleurs de genêt à balai.
	Infection oculaire	camomille	-Laver les yeux avec une infusion légère de camomille romaine.

VI Traitement du diabète à base de plantes

Plus de 1123 plantes sont utilisées traditionnellement pour traiter le diabète sucré. Plusieurs plantes sont connues pour avoir une activité antidiabétique, hypoglycémisante antihyperglycémisante ou hypolipidémisante. Cependant, juste une minorité de ces plantes connaît une évaluation scientifique (Marles et Farnsworth, 1994).on peut citer :

Tableau 04: Plantes médicinales utilisées pour le diabète type 2. (Bouhouche, 2014).

Famille	Nom vernaculaire	Nom scientifique	Parties utilisées	Mode d'utilisation
<i>Aloaceae</i>	El mor et Sbor	<i>Aloeferoxmiller</i>	Gomme	Infusion, po Utilisation directe : po application locale (pieds), combustion, inhalation des fumées
<i>Amarantaceae</i>	Gtaf	<i>Atriplexhalimus L. El</i>	Feuilles	Décoction
<i>Apiaceae</i>	Kamoune	<i>Carumcaminum L.</i>	Fruit	Infusion, po Graine, poudre
<i>Brassicaceae</i>	Haberr-chad	<i>Lepidiumsavitum L.</i>	Graines	Décoction
<i>Cactaceae</i>	Hindiya	<i>Opuntiaficus-indica (L.) Mill.</i>	Fleurs	Décoction
<i>Fabaceae</i>	Elkharoub	<i>Ceratoniasiliqua L.</i>	Fruit	Infusion, po
<i>Gentianaceae</i>	Mraret Lahnache	<i>Centauriumerythraea</i>	Plante Entière	Infusion, po
<i>Juglandaceae</i>	Eswak	<i>Juglandaceae</i> <i>Juglansregia L</i>	Ecorce	Infusion, po Macération
<i>Lamiaceae</i>	Feliou	<i>Menthapulegium L.</i>	Plante Entière	Infusion, po
<i>Lauraceae</i>	Elkorfa	<i>Cinnamomum</i> <i>ZeylanicumBlume</i>	Ecorce	Infusion, po
<i>Lythraceae</i>	Eroumane	<i>Punicagranatum L.</i>	Péricarpe du fruit	Infusion, po Macération, po
<i>Oleaceae</i>	Zitoun	<i>Oleaeuropaea L.</i>	Feuille	Infusion, po
<i>Rosaceae</i>	Habelmoulouk	<i>Prunus cerasur L.</i>	Pédoncule	Infusion, po

<i>Salicaceae</i>	Safsaf	<i>Populus nigra L.</i>	Graines	Infusion
<i>Zingibéraceae</i>	Zenjabil, Skengebiri	<i>Zingiber officinale</i> <i>Roscoe</i>	Rhizome	Macération

Chapitre III :
Origanum Vulgare

I OriganumVulgare

Origanum Vulgare L. (origan) est une plante aromatique appartenant à la famille des Lamiacées (Stojkovic et al., 2013). Elle est la plus homogène de la sous classe des Gamopétales et la plupart des Genres sont riches en huiles essentielles (Nora, 2018). Utiliser mondialement pour ces propriétés thérapeutiques et aromatiques.

Le genre Origanum comprend plusieurs espèces, sous-espèces, variétés et hybrides, caractérisés par une extrême variabilité dans leurs caractères morphologiques (longueur de la tige, arrangement, nombre et longueur des branches, formes des feuilles,...) (Kintzios, 2002).

Les membres du genre sont principalement distribués le long de la région de la Méditerranée. Tandis que 75 % d'entre eux sont limités à la Méditerranée orientale, seulement quelques espèces existent dans la partie occidentale de la Méditerranée (Sokmenet al., 1999).

Origanum vulgare L. (origan) étant l'espèce la plus répandue et la plus connue de la famille des Lamiacées (Spada et Perrino, 1996).



Figure 17: L'Origan, Origanum vulgare (Semence de pury).

II Etymologie et historique

Il existe plusieurs versions sur les origines étymologiques du mot Origanum. La première viendrait du grec 'ori-ganumai' = qui se plait dans la montagne, ou 'ori-ganos' = éclat de la montagne (Duboiset al., 2006). Le mot désigne également une plante d'un parfum pénétrant.

L'Origan est l'une des plantes majeures de l'antiquité. Pline (Ier siècle ap. J.C.) lui consacre une place importante dans le livre XX de son histoire naturelle; détaillant ses formes et ses utilisations (**André, 1965**).

L'Origan était considéré comme panacée (**Guerin, 1835**), puisqu'on l'utilisait comme anti-infectieux, bactéricide, antitussif, expectorant, carminatif et emménagogue, l'origan est utilisé depuis très longtemps pour soigner les infections respiratoires (en inhalations) mais aussi diverses maladies de peau (avec infections ou non). Tisanes et inhalations, compresses, huile et décoction servaient à l'extérieur comme à l'intérieur du corps (**Sens-Olive, 1979**). En cosmétique, l'origan est utilisé industriellement pour la parfumerie.

En outre l'origan était déjà connu de l'Egypte des pharaons pour ses vertus antiseptiques. Les médecins chinois utilisèrent pendant des siècles l'Origan pour soigner divers maux (**Boullard, 2001**). Au moyen âge, les pèlerins mettaient de l'Origan dans leurs chaussures pour soulager leurs pieds, tout comme les centurions romains qui connaissaient déjà les propriétés antiseptiques et anti-inflammatoires de cette plante (**Lemhadri et Zeggwagh, 2004**).

III Classification taxonomique

La systématique de classification d'*Origanum glandulosum* est la suivante (**Guignard, 1996**):

Embranchement : Phanérogames ou Spermaphytes

Sous-embranchement : Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Sous-classe : Gamopétales

Série : Superovariées tétracycliques

Super ordre : Tubiflorales

Ordre : Lamiales

Famille : Lamiaceae

Genre : *Origanum*

Espèce: *Origanum vulgare*

IV Description botanique

L'origan vulgaire est une herbacée vivace de la classe des dicotylédones qui mesure de 30 à 80 cm de haut, au feuillage et aux fleurs odorantes quand on les froissent. Elle est ainsi reconnaissable à son odeur et à sa saveur phénolée, épicée et chaude (**Dubois et al., 2006**).

Elle pousse depuis le niveau de la mer jusqu'à 4000 m d'altitude, principalement sur les substrats calcaires et, fleurit de mai à octobre. C'est une plante hémicryptophyte. Les plantes hémicryptophytes sont des plantes vivaces dont les bourgeons de renouvellement sont situés au niveau du sol. En effet, les parties aériennes meurent pendant la mauvaise saison, et la plante peut donc repartir à partir des bourgeons de renouvellement (**Caillaud, 2013**).

C'est une plante souvent peu rougeâtre violacée et qui est couverte de poils. Faisant partie de la famille des Lamiacées, elle possède donc de nombreuses tiges dressées à la section carrée et ramifiées. Ces tiges peuvent persister l'hiver à l'état sec.

L'origan est une plante à tiges dressées, généralement poilues, quelques fois glabres. Elles portent les feuilles à bord entier ou denté (jusqu'à 30 paires par tige), généralement ovales et à pointe émoussée ; elles sont poilues ou glabres et portent des glandes sécrétrices sessiles non apparentes (jusqu'à 800 par cm²).

Les fleurs sont groupées en inflorescences ou épis. Chaque fleur est située à l'aisselle d'une bractée ovale, légèrement membraneuse glabre ou quelquesfois pubescente, de couleur rouge-violacé ou parfois glauque. La bractée est plus longue que le calice de la fleur. À l'intérieur du calice de 2 à 4 mm de longueur, se trouve la corolle (4 à 10 mm de longueur) de couleur rose ou violette. (**Caillaud, 2013**) (**Dubois et al., 2006**).

B : feuille

C : bractée

D : calice coupé par la lèvre inférieure

E : fleur avec bractée avec vue de côté

F : corolle coupée par la lèvre inférieure

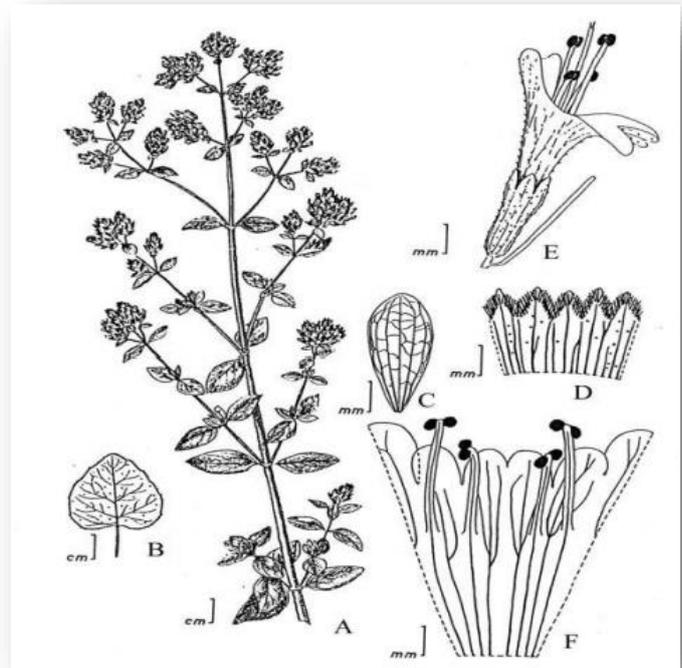


Figure 18: Dessin d'*O. vulgare* sp *vulgare* (Ietswaart, 1980).

V Habitat et répartition géographique

V.1 Dans le monde

Le genre *Origanum* est principalement réparti autour du bassin Méditerranéen dont 81% (35 sur 43 espèces) des espèces se distribuent exclusivement dans l'Est Méditerranéen, essentiellement en Turquie, en Grèce et au Moyen Orient.

L'espèce *O. vulgare* qui est largement distribuée en Euro-asie et en Afrique du Nord. L'aire géographique de la section *Origanum* s'étend jusqu'aux Açores, îles Canaries, Bretagne, Scandinavie et Chine et Taiwan. (Taylor et Francis, 2002).

V.2 En Algérie

L'origan est une plante très répandue en Algérie, elle est représentée par deux espèces : (NORA, 2018).

- ***Origanum vulgare*** : Commune dans tout le Tell. Endémique AlgéroTunisienne. Pousse dans les garrigues et broussailles.
- ***Origanum floribundum*** : Pousse en pâturage et surtout en montagne. Espèce rare dans le sous-secteur du littoral et le secteur de Kabylie. Endémique d'Algérie.

VI Exigences écologiques et culture

L'origan apprécie les sols calcaires plus ou moins rocailleux, riches et bien drainés et tolère les pH de 4,5 à 8,7. La plante exige un emplacement chaud et protégé et peut croître à une température allant de 5 à 28°C et une pluviométrie allant de 400 mm à plus de 2000 mm. L'origan, considéré comme une plante de jours longs, est assez exigeante en humidité. En effet, bien que la plante soit bien adaptée aux conditions de sécheresse, des irrigations favorisent son développement notamment à la plantation et après la première coupe (**De Mastro, 1996**).

Le taux de germination est d'environ 60 % ; les graines d'*Origanum* peuvent entrer en dormance, ce qui explique ce taux de germination réduit. En effet, l'origan montre une germination plus importante à une température relativement basse avec un optimum de 15-20 C° (**Costasetal., 1995**). Un traitement par la lumière peut améliorer le taux germination (**Van Tooren et Pons, 1988**), ainsi qu'un traitement par l'acide gibbérellique ou le nitrate de potassium KNO₃ (**Pirbalouti, 2007**).

Concernant la culture d'origan, et en raison du faible taux de germination et de la très petite taille des semences (1000 grains pèsent entre 0,1 et 0,2g), le bouturage ou le semis en pépinière suivis d'un repiquage sont souvent recommandés (**Putievsky, 1983**). La graine prend généralement 2 à 3 semaines pour germer.

VII Composition chimiques

Huile essentielle, sucs amers, caféine, tanins (8%), acides phénoléniques et flavonoïdes.

4 substances anti-asthmatiques, 6 substances expectorantes, 6 substances hypotensives, 19 substances bactéricides (jusqu'à 8,8 % du poids sec) (**Dubois et al., 2006**).

Avec des différentes méthodes d'extraction et d'analyse pour connaître la composition chimique de l'*Origanum Vulgare* il a été marqué une :

- 4 classes de composés: hydrocarbures monoterpéniques, monoterpènes oxygénés, sesquiterpènes et autres (reste des composés)
- La prédominance de quatre composants dites majeurs: à savoir le thymol et le carvacrol appartenant aux monoterpènes oxygénés; le ρ -cymène et le γ -terpinène parmi les hydrocarbures monoterpéniques (**Sari, 2011**).

VIII Propriétés médicinales et thérapeutique

Indications thérapeutiques usuelles :

- Digestif et carminatif: L'origan élimine les gaz et les ventosités Soigne les ballonnements et les flatulences,. améliore et soulage les troubles digestifs et les problèmes intestinaux : transit, coliques, etc. Il améliore l'appétit chez les personnes malades.
- Analgésique : il atténue grandement les douleurs inflammatoires, les migraines, les rhumatismes, rages de dents.
- Antiseptique et antibactérien : l'origan aide à lutter contre le développement des champignons, mycoses, virus et autres bactéries. Il soulage dans les cas de piqûres d'insectes et les brûlures, les démangeaisons et de toutes les irritations de cutanées.
- Stimulant et excitant : l'origan est tonocardiaque et sert dans les cas de fatigue ou d'asthénie.
- Antitussif : améliore l'état des voies respiratoires, il est utilisé dans les cas de bronchites et toux chroniques, d'asthme, coqueluche, rhumes et de rhino-pharyngites.
- antispasmodique : il est utilisé dans les règles douloureuses, les coliques, les spasmes gastriques et œsophagiens.
- Antioxydant: ses feuilles séchées possèdent un indice TAC (*Total Antioxydant Capacity*) élevé, de l'ordre de 2 000 micromoles, soit plus que la fraise ou l'orange, aide à lutter contre le stress oxydatif.
- Anti-inflammatoire :
- hypoglycémiant: C'est le sujet de notre étude (Cardenas, 2017).

*Partie
expérimentale*

*Objectif, matériels
et méthodes*

I Objectif

Le diabète sucré est défini par un désordre métabolique d'étiologies diverses caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique, accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline, de son activité ou des deux associées (**Chevenne et al. 2001**).

Cette expérimentation est effectuée au sein des laboratoires (canine, biochimie et anatomie pathologique) de l'Ecole nationale supérieure vétérinaire pendant 15 jours

L'objectif de notre expérimentation est d'évaluer l'activité d'une plante médicinale (*Origanum Vulgare*) sur la glycémie suite à une induction d'un diabète sucré alloxanique, ainsi qu'une étude anatomo-histologique sur le pancréas des rats étudiés.

Notre étude est composée de 3 parties :

- 1) Réalisation d'un extrait aqueux de l'*Origanum vulgare*.
- 2) Evaluation de l'activité antidiabétique
- 3) Analyse histologique.

Cette recherche vise à :

*les objectifs principaux sont :

-définir l'efficacité de l'extrait de l'*OriganumVulgare* sur le diabète du type 2 chez les animaux

*les effets secondaires sont :

-valoriser la phytothérapie en médecine vétérinaire.

-démontrer l'efficacité de l'utilisation de traitement phytothérapique qui a les mêmes effets qu'un médicament synthétique.

II Matériels

I.1 Matière végétale

Une plante nommée : Origanum Vulgare a été récoltée dans la région de Blida plus précisément dans les montagnes de Chréa en 2019, elle a été bien nettoyée de ces débris et séchée a l'air libre et a l'ombre. Les feuilles de cette plante ont été utilisées pour notre expérimentation.



Figure 19 : Origanum Vulgare récolté (photo personnelle).

II.2 Matériel animal

I.1.1 Choix de l'animal

Le matériel animal sur lequel nos recherches ont été menées est constitué des rats blancs de la souche **Wistar** (couramment utilisée en laboratoire) fournie par le Département d'Animalerie de l'Institut Pasteur d'Algérie (centre d'élevage El-Kouba, Alger).

Provenant d'un élevage de type **conventionnel**, ces rats sont à statut **holoxénique** et ne présentent aucun signe clinique de pathologie au moment de leur acquisition.

Le choix de ce modèle animal a été fait pour les raisons suivantes :

- Ces rats sont des animaux dociles et faciles à manipuler surtout si on les habitue dès leur plus jeune âge.
- Ils sont peu agressifs.
- Leur facilité d'entretien.
- Leur résistance vis-à-vis de diverses contaminations.
- C'est le modèle animal le mieux adapté et le plus utilisé pour des études similaires citées par la littérature.

➤ **Fiche technique :**

- **Espèce : Rats albinos**
- **Souche : wistar**
- **Sexe : male**
- **Poids : 150-200 g.**



Figure 20: Rats albinos (photo personnelle).

- **Nourriture : régime alimentaire standard (croquettes provenant de la SARL de production locale des aliments d'animaux, Bouzaréah, Alger) de composition suivante : orge, maïs, son, remoulage, soja, complexe multi-vitaminique.**
- **Boisson : eau potable**

II.2.2 Condition d'élevage

Dès leur réception, les rats sont placés aléatoirement en 4 groupes dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable de dimensions (36 cm ×25 cm) tapissées de copeaux de bois.

Les animaux ont été abreuvés et nourris ad libitum avec des granulés « spécial rongeurs ».

Avant le commencement de l'expérimentation, les rats subissent une période d'adaptation de 5 jours au niveau du laboratoire à température constante et soumis à un cycle de lumière/obscurité de 12/12h pour le respect de leur horloge biologique.

II.3 Matériel

non

biologique

Tableau 05: le matériel non biologique utilisé dans les 3 tests.

Test	Réactifs	Matériel	Appareillages
Extraction de l'extrait	-Eau distillée	-Erlenmeyer -chinois en plastique -Eprouvette -Epeindorff -Barreau magnétique -Spatule -Passoire -Papier Wattman -carré de tissu propre -coton hydrophile -Béchers -Entonnoir -Tubes Falcon	-Broyeur -Balance -Agitateur -Etuve -Centrifugeuse -Rota vapeur
Activité antidiabétique	-Ether -Eau distillée -Alcool chirurgical -Alloxane -Extrait aqueux de l'Origanum Vulgare -Glibenclamide	-Tubes à essai -Portoir tubes à essai -Tubes coniques -Portoir pour tubes conique -Tube capillaires héparines à l'hématocrite -Béchers -Erlenmeyers -Eprouvette graduée -Pipette graduée -Micropipette et cônes -Ciseaux -Seringues à 5 ml et -Sonde de gavage -Cloche à éther	-Agitateur magnétique -Centrifugeuse -Balance pour animaux de laboratoire -Balance de précision -Glucomètre -Étuve -Réfrigérateur -Vortex -Spectrophotomètre -Autoclave

Analyse histologique	-ether -formol a 10% -éthanol a 70°, 90°, 100°. -Toluène -paraffine -hématoxyline de Harris -Eosine a 1.5% -Résine (histoRAL, milieu de montage)	-Plateau en plastique -Trousse de dissection -boîtes de prélèvements -cassettes d'enrobage - pincés -lames et lamelles -lames rasoirs à microtome -Petits moules en inox à fond plat -Palettes porte-lames	-Etuve réglée a 56 c° (NÜVE INCUBATOR EN055) -Appareil pour inclusion de paraffine (LEIKA) -plaque de refroidissement (LEIKA EG1150C) -microtome (LEICA RM2122RT) -bain marie (LEIKA) -Plaque chauffante réglée a 37c° (JOUAN) -microscope (LEIKA)
----------------------	---	--	--

II.4Autres

- Cage pour rats de laboratoire
- Coton
- Gants
- Feutre indélébile
- Biberons

III Méthodes

III.1 Méthode d'extraction

La pratique concernant les étapes d'extraction a été faite au niveau du laboratoire de recherche à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger.

Tout d'abord, les feuilles séchées ont été réduites en poudre à l'aide d'un broyeur mécanique puis tamiser à l'aide d'un chinois en plastique, puis mis dans une fiole.

Ensuite l'extraction a été effectuée par décoction, en mélangeant 50 g de la poudre végétale avec 500 ml d'eau distillée, ce mélange est mis en macération pendant 45 minutes. La mixture a été essorée dans un carré de tissus propres, filtrée successivement 2 fois sur du coton hydrophile puis sur papier Wattman 3 mm. Le volume du filtrat a été évaporé au rota vapeur puis à l'étuve 60°C.



Figure 21 : les étapes de l'extraction (Photo personnelle).

III.2 Activité antidiabétique

III.2.1 Induction du diabète sucré expérimental par l'alloxane chez les rats

Le diabète a été induit chez des rats mis à jeun non hydrique (12 heures) par injection intrapéritonéale de l'alloxane monohydraté dissous dans l'eau physiologique à une dose unique de **150 mg / kg** de poids corporel.

Vu son instabilité en solution ainsi qu'à température ambiante, l'alloxane a été reconstitué dans 1 ml d'une solution physiologique juste avant l'injection.

Juste après l'injection de l'alloxane, les rats avaient librement accès à la nourriture et ils recevaient systématiquement une solution de glucose à 5% à boire pendant la nuit pour éviter le choc hypoglycémique consécutif à la destruction des cellules β pancréatiques et la libération massive d'insuline.

Après 72 heures de l'injection, l'état diabétique a été évalué en mesurant la glycémie plasmatique à l'aide d'un glucomètre de type BIONIME. Seuls les rats présentant une glycémie supérieure à **200 mg / dl** ont été considérés comme diabétiques et retenus pour l'expérience. [Glycémie normale chez le rat : 75 – 110 mg/dl]

III.2.2 Répartition des lots de rats

24 heures après la confirmation du diabète, des rats diabétiques et sains ont été sélectionnés et repartis d'une façon homogène (glycémie et poids) en 4 lots de 3 rats chacun comme suit :

Tableau 06 : Répartition des lots des rats selon leurs usages.

Lot 1 : témoin normoglycémique (contrôle négatif).	Lot 2 : témoin diabétique (contrôle positif).	Lot 3 : lot de référence (contrôle standard).	Lot 4 : Origanum Vulgare (lot test).
constitué de rats sains n'ayant pas été injecté par l'alloxane et recevant de l'eau distillée (10 ml/kg).	constitué de rats diabétiques non traités, recevant de l'eau distillée (10 ml/kg).	constitué de rats diabétiques traités avec le glibenclamide à la dose de 2 mg/kg .  (Photo personnelle)	constitué de rats diabétiques traités avec l'extrait de la plante médicinale Origanum Vulgare à la dose de 200 mg/kg .  (Photo personnelle)

- L'identification individuelle des rats se fait par numérotation au niveau de la queue à l'aide d'un Feutre indélébile.
- Les différentes solutions (l'eau distillée, le glibenclamide dissous dans de l'eau distillée à la dose de **2 mg/kg** et l'extrait de la plante à la dose de **200 mg/kg**) ont été préparées quotidiennement le matin, puis administrées aux rats par gavage oral à l'aide d'une sonde gastro-oesophagienne, et ce durant **7** jours.

- L'utilisation du traitement médical (glibenclamide) pour faire une comparaison entre les effets obtenus par le traitement médical et le traitement phytothérapique.



Figure 22: Répartition des lots (photo personnelle).

III.2.3 Evolution pondérale

Les animaux sont pesés à l'aide d'une balance de précision à des moments fixes avant l'induction de diabète (début de la manipulation) et chaque jour après l'induction du diabète, jusqu'au le jour de sacrifice des rats



Figure 23: Pesée des rats (Photo personnelle).

III.2.4 Dosage du glucose

L'évolution de la glycémie des rats des différents groupes est contrôlée dès le premier jour du traitement, et jusqu'à la fin du traitement. Selon un programme identique à celui des pesées.

Les prélèvements sanguins pour le dosage quotidien de la glycémie sont effectués au niveau de la queue des rats. Après nettoyage de la queue à l'alcool, les rats sont piqués à l'aide d'une fine aiguille, une goutte de sang est récupérée puis déposée sur une bandelette pour lecture de la glycémie.

III.2.5 Fonctionnement du lecteur (glucomètre)

Par simple insertion de la bandelette dans le sens des flèches, le lecteur se met en marche automatiquement. Le lecteur effectue automatiquement des contrôles de sécurité, comme le contrôle de l'intégrité de la bandelette, ces contrôles sont rapides et instantanés.

Vérifiez que le code affiché à l'écran correspond au code du flacon de bandelettes. Le symbole d'une goutte de sang s'affiche sur l'écran.

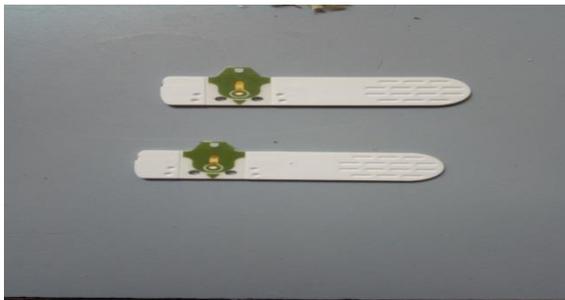


Figure 24: Bandelettes réactives (Photo personnelle)



Figure 25 : Glucomètre (photo personnelle)

III.2.6 Prélèvement de sang chez le rat

Pour l'exploration du paramètre de la glycémie (au début et à la fin de l'expérimentation), le prélèvement est réalisé au niveau du sinus rétro-orbital de l'œil (région cartilagineuse richement vascularisée) à l'aide d'un capillaire à hématocrite.



Figure 26: Prélèvement sanguin oculaire (Photo personnelle).

Ces prélèvements sont effectués, sur des rats à jeun pendant 16 h avant l'essai.

Une légère anesthésie a été pratiquée à l'animal par voie respiratoire en le mettant dans un cristalliseur contenant un coton imbibé d'éther.

Le recueil de sang a été effectué respectivement sur tubes héparines numérotés pour prévenir la coagulation.

Cette opération est effectuée dans le but du dosage de la glycémie sérique de nos rats :

- La glycémie : le dosage de la glycémie a été effectué à l'aide d'un glucomètre, et selon un protocole spécifique dans un laboratoire d'analyses.

-Les échantillons de sang sont rapidement centrifugés à 4000 tr/min pendant 5 min, puis les sérums obtenus sont récupérés à l'aide d'une micropipette dans des tubes secs et congelés avant d'être destinés au laboratoire de biochimie de l'EHS Pierre et Marie Curie- Alger, pour l'analyse (le dosage a été effectué dans les 24 heures suivant le prélèvement).



Figure 27: Récolte du sang par prélèvement oculaire

Sur tube héparine.

(Photo personnelle)



Figure 28: Prélèvement après centrifugation

(Photo personnelle)



Figure 29: Récolte du plasma

(Photo personnelle)

III.3 Analyse histologique

L'étude histologique du pancréas a été réalisée à la fin des dosages biochimiques, après sacrifice des animaux.

III.3.1 Dissection des rats

Le rat a été anesthésié durant 2 à 3 minutes sous une cloche expérimentale pour rongeurs de laboratoire et hermétiquement fermée. Il est posé face dorsale contre le liège, les membres sont étirés et fixés en extension. Ensuite nous avons procédé aux incisions cutanées et musculaires ventralement pour avoir accès aux organes.



Figure 30: Dissection des rats (Photo personnelle).

III.3.2 Prélèvements des organes

Le pancréas est rapidement prélevé pour éviter son autolyse qui s'effectue après quelques instants de la mort de l'animal, les organes sont lavés plusieurs fois à l'eau physiologique puis débarrassés de tout tissu adjacent et élément sanguin, ensuite plongés dans un liquide fixateur = le formol à 10% (1 volume de formol sur 9 volumes de l'eau physiologique) préservés dans des pots de prélèvement.

III.3.3 Traitement des organes

➤ Préparation histologique

C'est l'étape la plus importante qui permet de produire de bonnes coupes histologiques.

Il s'agit de conserver aussi exactement que possible les éléments histologiques pour respecter la structure tissulaire.

Les organes sont retirés du formol a 10% puis coupés en morceau de 1 cm de longueur sur et 5 mm d'épaisseur et mis dans des cassettes d'enrobage identifiés selon les lots puis rinçage à l'eau et mise dans un bain d'attente d'alcool à 70°.

➤ Déshydratation

Nécessite des bains d'alcool à concentration croissante :

- 1 bain d'alcool 70 ° pendant 1 heure.
- 2 bains d'alcool à 90 ° pendant 2 heures pour chaque bain.
- 2 bains d'alcool 100° pendant 2 heures pour chaque bain.
- 2 bains de TOLUENE pendant 2 heures pour chaque bain.
- Imprégnation a une température de fusion de la paraffine qui est à 58 °C pendant 12 heures.



Figure 31: Fixation et déshydratation des blocs (Photo personnelle).

- Après la déshydratation on procède à l'inclusion de nos blocs dans la paraffine liquide conservée dans l'étuve pendant 15 minutes pour le premier bain et 12 h pour le deuxième.
- Confection des blocs ou on verse une couche fine de paraffine dans un moule en inox puis on met notre échantillon au centre, ensuite on met une cassette d'enrobage puis on recouvre la cassette par la paraffine, après refroidissement on procède au démoulage pour obtenir un bloc prêt a coupé.



Figure 32: Préparation des blocs
(Photo personnelle).



Figure 33: Refroidissement des blocs
(Photo personnelle).

➤ Coupe des blocs

Cette étape permet d'obtenir des coupes histologiques destinées à l'examen microscopique à l'aide d'un microtome.

Ces coupes doivent être assez complexes permettant de faire passer les pièces à couper devant le rasoir, à chaque passage celui-ci enlève une tranche de 5 μm d'épaisseur pour chaque prélèvement pour éviter les superpositions des couches cellulaires.

Mettre en place sur le microtome (Leica) la cassette, convenablement orienté, pour présenter correctement la face à couper devant le rasoir. Celui-ci est à son tour placé et orienté de façon à attaquer la pièce après quelques passages.

Pour enlever l'excès de paraffine, lorsque la pièce est affranchie et qu'elle paraît complète dans la coupe sur toute son étendue, on règle l'épaisseur de couper avec le dispositif spécial. Le mouvement remis en marche, à chaque passage de la pièce, il se fait une coupe (5 μm d'épaisseur) qui se colle automatiquement au bord de la coupe précédente. On obtient ainsi un ruban de coupe.

Le ruban fractionné est posé à la surface de l'eau par un léger mouvement de balayage dans un bain-marie d'eau tiède à une température de 41°C (Tissu-TEK.II). Laisser la coupe à la surface de l'eau juste le temps nécessaire pour l'aplanir. Les coupes sont pêchées par une la lame en verre porte objet, puis égouttez- les brièvement verticalement pour retirer l'excédent d'eau, puis séchées les lames à plat sur une platine

chauffante à 37 °C(Labonord), et finalement les lames peuvent être rangées dans des panche en positions droite, puis séchées à l'étuve. Généralement, les températures ne devront pas excéder 58°C pendant 1H à 12 heure.

Les lames ont été toute marquées sur leur bord par un stylo à diamant.



Figure 34: coupe des blocs (Photo personnelle).



Figure 35: mise des rubans dans un bain marie (Photo personnelle).



Figure 36: Séchage des lames (Photo personnelle).

➤ Coloration



Figure 37: Les étapes de coloration (Photo personnelle).

Les colorations sont réalisées à l'aide de colorants donc ne fonctionnant que sur des tissus hydratés. Les lames doivent donc être déparaffinées avant leur réhydratation dans des bains décroissant de l'alcool.

- Déparaffinage des coupes

Plonger les lames dans 2 bains de TOLUENE :

Tol1 : pendant 7 minutes

Tol2 : pendant 5 minutes

- Réhydratation des coupes

Faire passer la lame dans 3 bains d'alcool de concentrations décroissantes

Un bain d'alcool à 100° puis un bain de 90° ensuite un bain de 70° pendant 1 minutes chacun, faire passer les lames dans 3 bains de l'eau courante pendant 1 minute chacun

➤ Coloration proprement dite

- Coloration à l'hématoxyline de Harris (coloration des noyaux)

Les coupes vont être plongées dans un bain d'hématoxyline pendant 45 secondes, puis lavé par 3 bains d'eau courante pendant 1 minute chacun.

L'hématoxyline est un colorant basique, colore les structures acides de la cellule en bleu violacé (exp : ribosomes, noyau).

- Coloration à l'éosine (coloration du fond de cytoplasme)

Plonger les lames dans le bain d'éosine pendant 5 minutes, puis passer par un lavage rapide.

L'éosine est un colorant acide et donc colore les structures basiques de la cellule (exp : la plupart des protéines cytoplasmiques et donc le cytoplasme) en rouge ou en rose.



Figure 38: Les 2 types de coloration (Photo personnelle).

➤ **Déshydratation**

Faire passer les lames dans l'alcool en concentrations croissantes : 70°, 90° puis 100° pendant 30 secondes pour chacun, ensuite dans 2 bains de TOLUENE

Eclaircissement (pour enlever l'excès d'alcool)

Passer les lames dans deux bain de TOLUENE (To11 et To12) pendant 5 minutes pour chacun et enfin on fait le montage.

➤ **Montage (par un milieu de montage)**

Déposer une goutte de résine synthétique qui est sur la lame, et recouvrir d'une lamelle couvre-objet propre et sèche en l'inclinant progressivement de façon que la résine s'étende peu à peu et recouvre la coupe sans emprisonner les bulles d'aires. La résine ne doit pas déborder, la lamelle est adhérente et la préparation prête pour l'observation microscopique.



Figure 39: Montage des lames (Photo personnelle).

III.3.4 Observation au microscope

Les coupes sont observées au microscope optique (LEICA) à différents grossissements commençant par objectif x4, x10, x40.

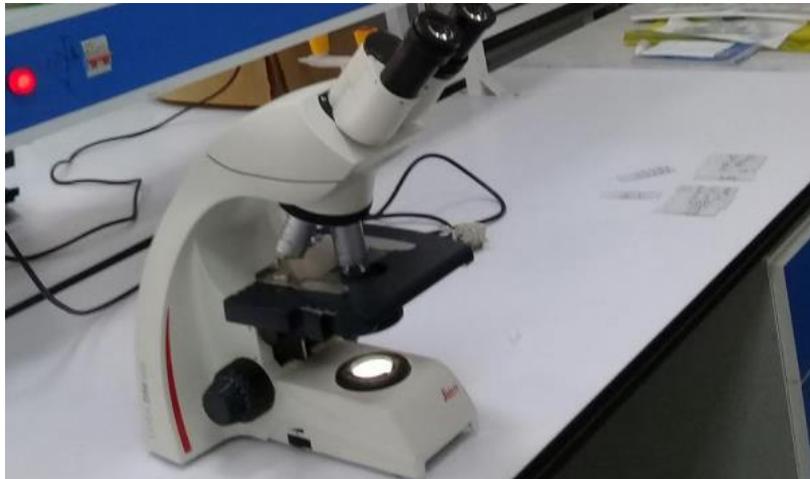


Figure 40: Observation d'une lame sus microscope optique (Photo personnelle).

***RESULTATS ET
DISCUSSION***

Les résultats et discussion de ce travail est divisé en 0 3 parties :

- La première partie présente les résultats de l'évolution pondérale.
- La deuxième partie porte sur les résultats de l'évolution de la glycémie.
- La troisième partie indique les résultats de l'étude histologique.

Ces résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 4, organisés dans des tableaux et des graphes.

Résultats et discussion

I Variation pondérale

Le suivi du poids corporel des rats normaux témoins et diabétiques témoins, diabétiques traités par l'extrait aqueux et produit de référence nous a amené d'obtenir les résultats dans le **Tableau 07** et la **Figure 41** :

Tableau 07 : Variations du poids corporel chez les rats normaux diabétiques et traités par l'extrait de l'Origanum Vulgare sur le poids corporel (moyenne \pm SEM)

Temps (jours)	Traitements	J0	J07
Témoin	Véhicule (eau)	145 \pm 0.23	178 \pm 0.10
Diabétique	Alloxane	142 \pm 0.14	140 \pm 0.14
Lot traité	Alloxane +extrait 200mg/kg	157 \pm 0.21	183 \pm 0.13
Lot référence	Alloxane + glibenclamide	146 \pm 0.17	180 \pm 0.12

Le poids des rats normaux traités par l'extrait Origanum Vulgare et par le produit de référence sont restés stable durant les 07 jours du traitement, et il a suivi le même profil que les rats témoins, sans aucune différence significative. En revanche chez les rats diabétiques le poids a significativement diminué au 7^ej.

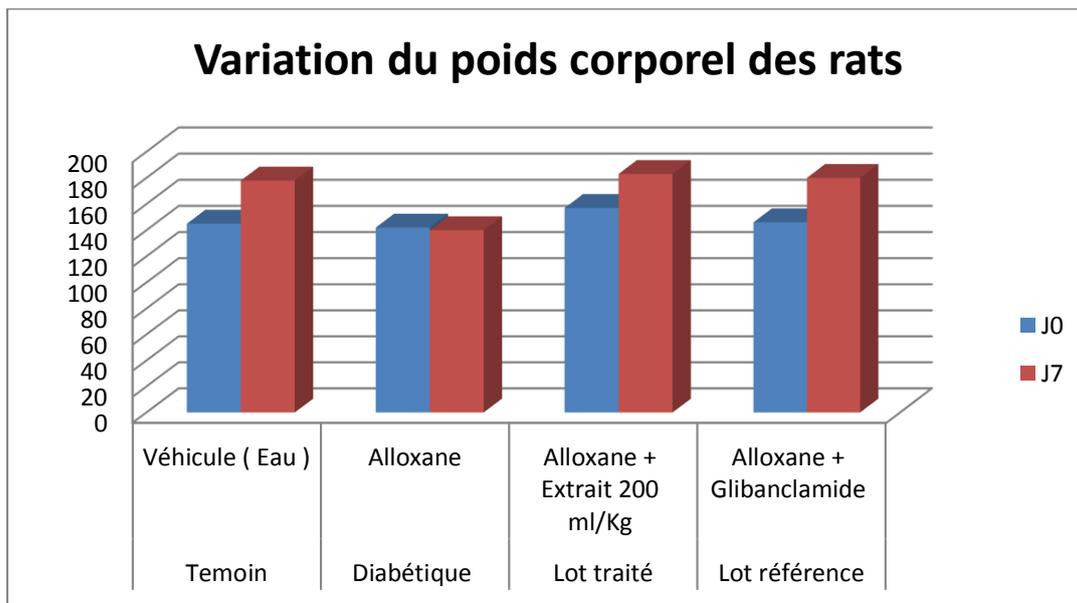


Figure 41 : Variations du poids corporel chez les rats normaux diabétiques et traités par l'extrait *Origanum Vulgare* sur le poids corporel (moyenne \pm SEM)

Cette perte de poids chez les animaux diabétiques est probablement due à une carence en insuline, ce qui entraîne une diminution de l'absorption des acides aminés par les tissus et une diminution de la synthèse des protéines, ce qui freine la croissance et entraîne une atrophie musculaire (**Vasudevan et Sreekumari, 2007**). Des études suggèrent que la perte de poids chez les rats diabétiques peut s'expliquer par un catabolisme accru des lipides et des protéines dû au manque de glucides à utiliser pour l'énergie (**Sathishsekar et Subramanian, 2005**). La diminution du poids corporel dans le diabète sucré est également attribuée à la stimulation de la gluconéogenèse. En effet, l'accélération du catabolisme des protéines et des graisses conduit à une perte de poids caractéristique après une augmentation de l'atrophie musculaire et une perte de protéines tissulaires (**Daisy et Jeeva Kani, 2012**).

Le traitement avec l'extrait de l'*Origanum* et produit de référence a amélioré le poids corporel chez les rats diabétiques dans notre étude. La capacité de l'extrait aqueux de *Origanum* à protéger contre la perte massive de poids corporel semble être due à sa capacité à réduire l'hyperglycémie, qui est une indication de l'utilisation adéquate du glucose (**Pari et Satheesh, 2004**), ainsi que son effet protecteur contre le contrôle du renouvellement des protéines et / ou l'amélioration des troubles associés au diabète sucré (**Nutr et al., 2008**) (**Oyedemi et al., 2012**).

I.1 Variation de la glycémie :

I.1.1 Glycémie des rats normaux soumis à un test de tolérance orale au glucose (TTOG)

Les résultats de l'effet de l'extrait aqueux de d'Origanum Vulgare à la dose de 200 mg/kg, sur la glycémie des rats normaux soumis à un test de tolérance orale au glucose (TTOG), sont montrés sur le **tableau 08 et la figure 42**.

Tableau 08 : Effets normoglycémiants des extraits de l'Origanum Vulgare chez les rats soumis à une hyperglycémie provoquée par voie orale

Temps (jours)	Traitements	0h	2h	4h
Témoin	Véhicule (eau)	0.94±0.23	1.04±0.10	1.02±0.12
Hyperglycemie	Glucose	1.02±0.13	1.45±0.12	1.57±0.14
Lot traité	Glucose +extrait 200mg/kg	1.05.0.21	1.24±0.22	1.18±0.02
Lot référence	Glucose + glibenclamide	0.96±0.17	1.14±0.16	1.12±0.09

L'administration de 3g/kg du glucose a provoqué chez les rats un état d'hyperglycémie. Les résultats de ce test sont mentionnés dans la **Figure 42**

Une hyperglycémie est observée chez les trois groupes de rats (lot hyperglycémie, traité et référence) 02 heures après gavage de la solution glucosée. En parallèle, une régulation de la glycémie est observée après le pic. Ce qui est remarquable est l'amélioration de cette régulation chez les rats traités. En comparant la glycémie, point par point, aucune différence significative n'est notée. Par contre, la diminution de la glycémie des rats normaux traités du temps t0 (0h), temps t2 (2h) jusqu'au temps t4 (4h) est très significative cependant L'administration de l'eau ne modifie pas la glycémie basale des rats au bout de six heures d'observation.

Dans nos conditions expérimentales et aux doses testées, l'extrait aqueux décocté de Origanum Vulgare a présenté une activité antihyperglycémiant chez les rats après une hyperglycémie temporaire à deux heures. Une augmentation statistiquement significative de la glycémie ($p < 0.01$), 120 min après le gavage du glucose a été notée pour tous les rats traités, puis une diminution progressive qui tente d'atteindre son taux initial à 320 min.

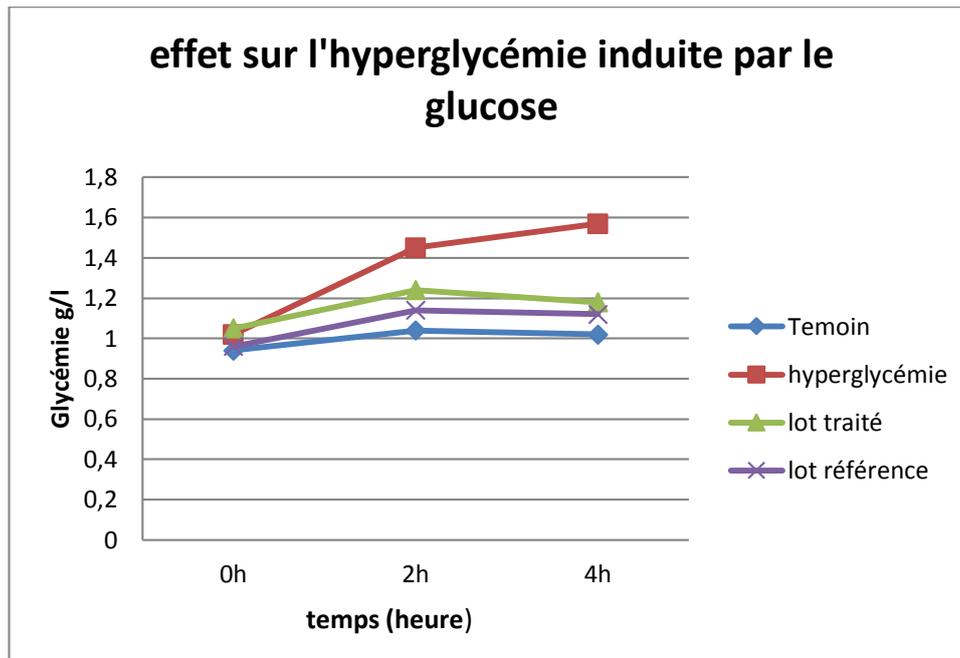


Figure 42 : Evolution de la glycémie des rats à 1h, 2h et 4h.

Les résultats de cette étude ont corroboré ceux de l'étude de **Dr Yasodha, Jayaveera, reddy, Rupesh, Raghavendra(2008)** et avec ceux de **Dr Jackson et Dr Bressler (1981)** qui confirment que l'extrait aqueux de la plante induit une nette diminution de l'hyperglycémie provoquée par le glucose. Cet extrait a donc des effets hypoglycémiantes et des effets anti-hyperglycémiantes. Les effets similaires de l'extrait aqueux de la plante avec ceux de la metformine, ou même du glibenclamide vu dans des études similaires, sur la glycémie suggèrent que l'extrait pourrait agir par le même mécanisme que les substances anti-hyperglycémiques de références utilisées. Ainsi, L'effet hypoglycémiant observé peut être dû à la diminution de gluconéogenèse ou l'augmentation des niveaux transporteurs de glucose et la stimulation de l'absorption dans les tissus ce dernier est confirmé in vitro. Un autre effet de l'extrait de plante peut être qu'il conserve les fonctions des cellules des îlots de Langerhans (cellules β), amélioration de la sensibilité des tissus cibles de l'insuline ce qui conduit à une augmentation significative de l'insuline ou à l'amélioration de la régulation du métabolisme du glucose (**Hassan et al., 2018**).

Cette étude révèle donc que l'extrait présente un bon potentiel hypoglycémiant et anti-hyperglycémiant, ce qui justifie son usage en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète.

I.1.2 Évolution de la glycémie à long terme chez les rats rendus diabétique par l'alloxane :

Les résultats de l'effet de l'extrait aqueux de *Origanum Vulgare* à la dose de 200 mg/kg, sur la glycémie des rats rendues diabétique par l'alloxane, sont présenté sur le **Tableau 09 et la Figure 43**.

Tableau 09 : L'effet de l'extrait aqueux d'*Origanum Vulgare* chez les rats diabétiques induits par l'alloxane à long terme

Temps (jours)	Traitements	J0	J07
Témoin	Véhicule (eau)	0.97±4,08	1.38±10,33
Diabétique	Alloxane	6.33±1.03	4.71±1.26
Lot traité	Alloxane +extrait 200mg/kg	1.35±1.883	0.66±13,162
Lot référence	Alloxane + glibenclamide	2.78±5.3.55	0.95±2.74

Les résultats montrent que dans le groupe diabétique non traité, les taux de glucose sont plus élevés que ceux du groupe contrôle témoin et traités. Une baisse dans le niveau du glucose sanguin a été observé à partir du 7ième jour après le traitement des rats diabétiques tant pour la dose de l'extrait aqueux d'*Origanum Vulgare* que pour le groupe traité avec le médicament de référence glibenclamide. Le traitement par l'extrait aqueux à la dose de 200 mg/kg p.c. a montré une baisse de la glycémie (0.28%) comparable au médicament de référence (0.97%).

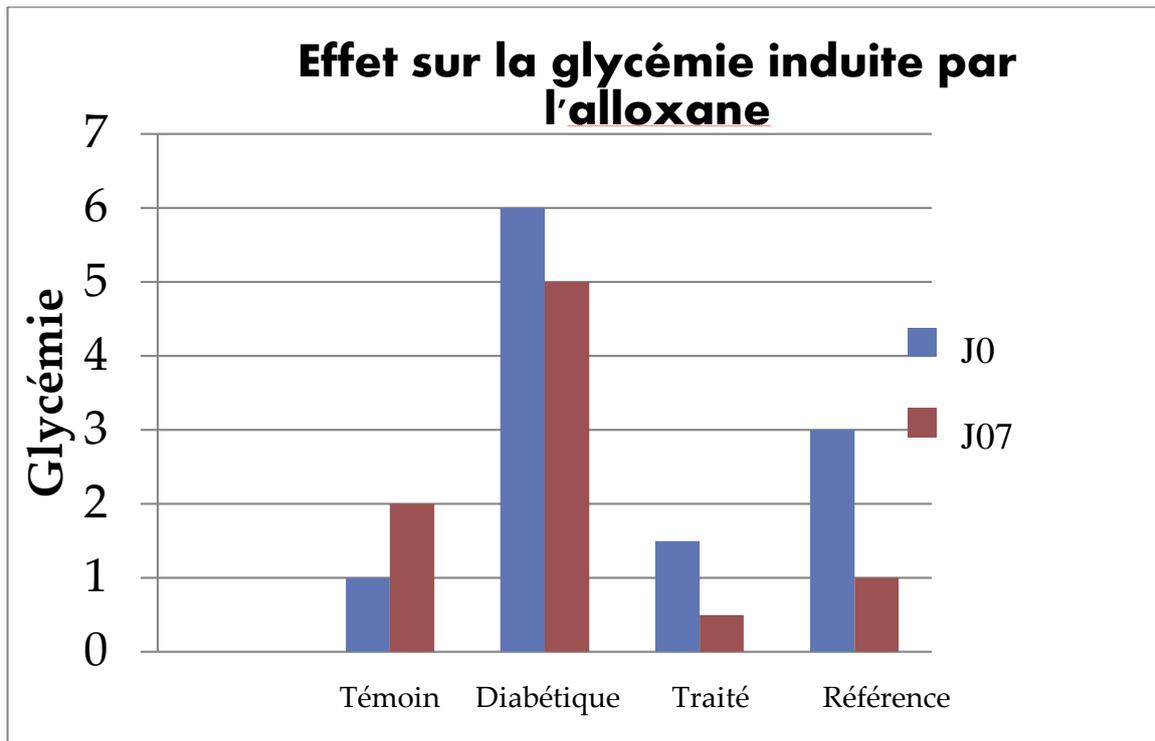


Figure 43 : Evolution de la glycémie des rats à J0 et J07.

Dr **Szkudelski** confirme que L'alloxane est le second produit chimique le plus couramment utilisé pour l'induction du diabète sucré qui se traduit par une hyperglycémie remarquable (**Szkudelski, 2001**).

Plusieurs autres études sur l'effet hypoglycémiant et anti hyperglycémiant montrés que l'Origanum Vulgare possède une activité antidiabétique en utilisant alpha-amylase de l'huile essentielle de la plante (**Béjaouil et al., 2013**). Et ceux sont similaires aux nos résultats.

D'autres espèces de la même famille : lamiaceae(Thymus, Salvia officinalis, Marrubium vulgare)(**Boukefda et al., 2018**)(**Boudjelal et al., 2012**) (ou familles différentes : Moraceae(Ficus carica), Fabaceae(Trigonella Foenum-greacum), Lauraceae(Cinnamomum cassia).(**Rashidi et Noureddini, 2011**) (**Abdel-Barry et al., 1997**)(**Adisakwattana et al., 2011**)ont prouvé avoir une activité antidiabétique a divers mécanismes pour la régulation de la glycémie.

II Histologie pancréatique des rats témoins :

Les coupes histologiques suivantes (**Figure 44**) du lot témoin montrent une architecture physiologique du pancréas, les composants exocrines du pancréas sont emballées des acinies sécrétoires étroitement serrés rangées dans des petits lobules pancréatiques séparés par une fine septa S.

Le pancréas endocrine forme les ilots de Langerhans de tailles variables éparpillé dans le tissu exocrine, les ilots apparaissent moins colorés que les acini qui les entourent.

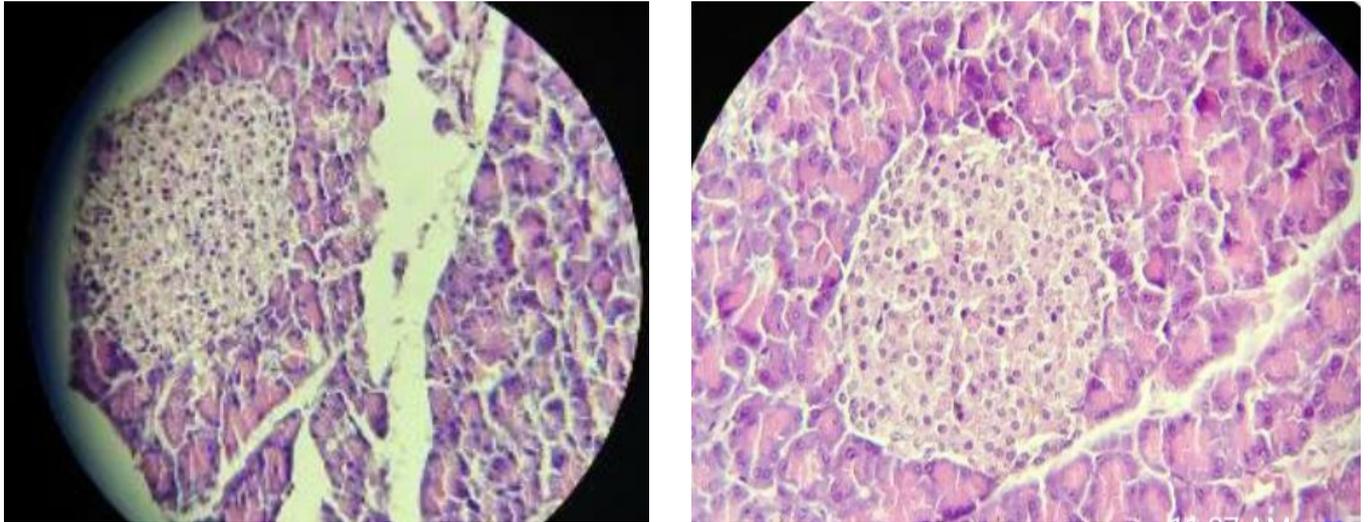


Figure 44 : Microphotographies histologiques x10 HE, pancréas des rats témoins (lot témoin).

Donc ces rats non diabétiques possèdent un pancréas parfaitement sain comme il est démontré dans le livre d'histologie fonctionnelle de **Wheather, Young et Heath (Wheather et al, 2001)**.

III Histologie pancréatique des rats diabétiques

Les coupes histologiques ci-dessous(**Figure 45**) révèlent des changements pathologiques dans la structure pancréatique par un rétrécissement de l'architecture normale des ilots de Langerhans, le nombre et la taille des ilots diminuent en les comparant avec ceux des rats témoins, aussi bien que le nombre des cellules dans chaque ilot a fortement diminué.

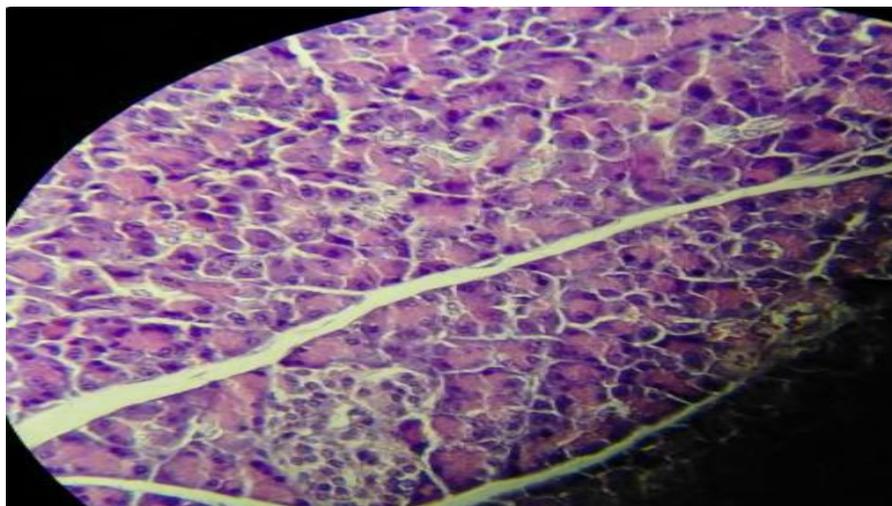


Figure 45 : Micrographie histologique x10 HE, pancréas des rats diabétiques (lot diabétique).

L'étude de **Szkudelski et Lunzen** Prouve que l'alloxane est un analogue cytotoxique du glucose qui détruit sélectivement les cellules β du pancréas (**Szkudelski, 2001**) (**Lunzen, 2008**).

IV Histologie pancréatique des rats de référence

La **Figure 46** représente des coupes histologiques pancréatiques des rats diabétiques traités par le Glibenclamide (traitement de référence) dans lesquels il existe toujours une diminution de nombre et de taille des ilots présentant un structure presque similaire à celle du pancréas des rats diabétiques non traités.

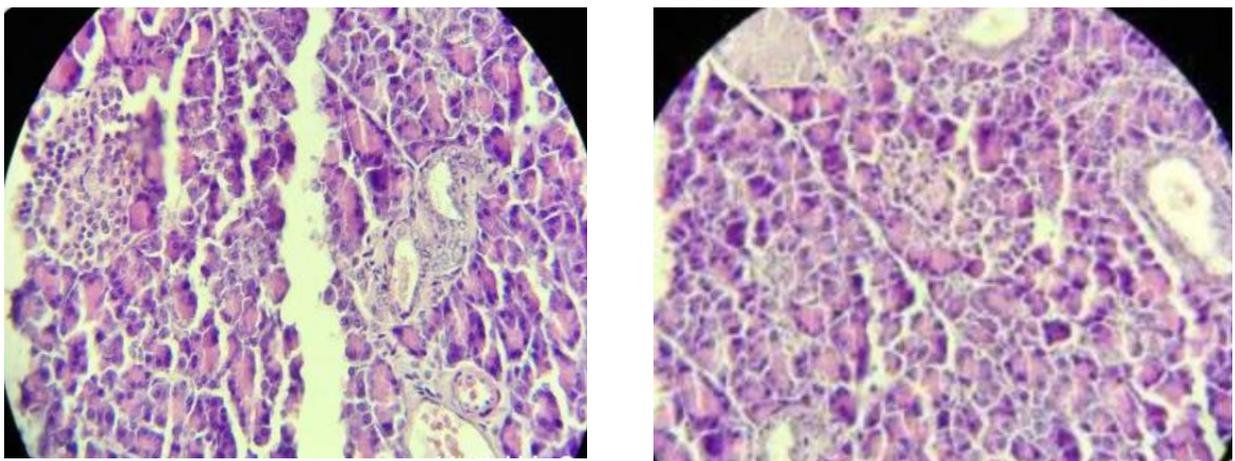


Figure 46 : Micrographies histologiques x10 HE, pancréas des rats de référence (diabétiques traités par le Glibenclamide 2mg/kg).

La réplication des cellules β pancréatique par les sulfonylurées hypoglycémiantes reste controversé. Après l'administration de l'alloxane il y avait une destruction des ilots et suite au traitement par le glibenclamide, les ilots commencent légèrement a se régénéré.

Selon l'étude de **Yves Guiot, Jean Claude Henquin, Jacques Rahier**, qui montre que le traitement par le glibenclamide provoque une légère augmentation de courte durée dans le pourcentage des cellules β dans les ilots qui s'observe uniquement sur les jeunes animaux (**Guiot Y et al., 1994**).

Une autre étude de **DR S-Del Guerra** dévoile que le glibenclamide n'est pas capable dans certains cas de réduire la destruction des cellules Bêta et de régénérer l'intégrité des ilots de Langerhans (**S- Del Guerra et al., 2007**).

V Histologie pancréatique des rats diabétiques traités par L'OriganumVulgare

La **Figure 47** représente des coupes histologiques pancréatiques des rats diabétiques traités par l'extrait aqueux de l'Origanum vulgare administré par voie orale, ou on remarque une légère régénération des ilots pancréatiques avec des tailles variables enchâssées dans le pancréas exocrine.

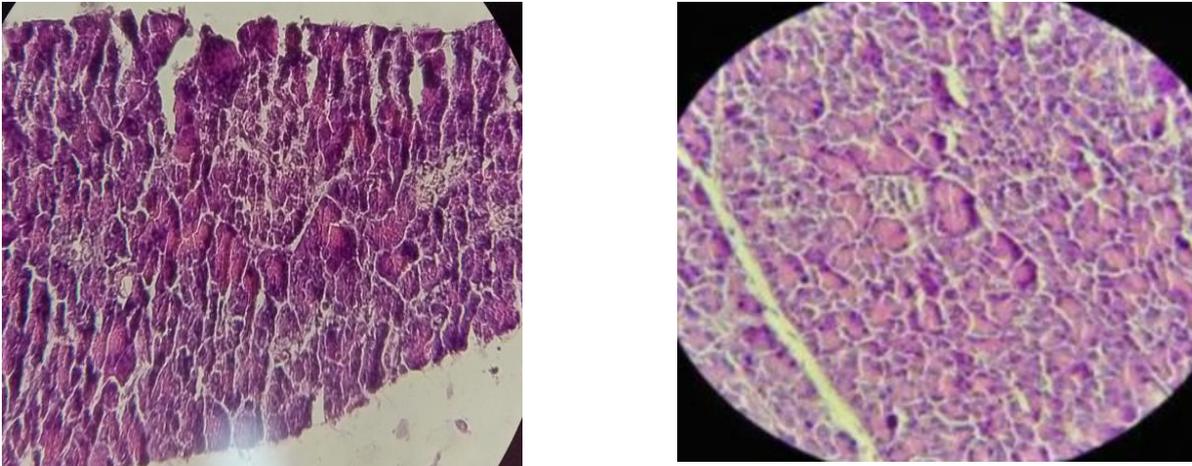


Figure 47: Micrographies histologiques x10 HE, pancréas des rats diabétiques traités par l'OriganumVulgare.

Après le temps consacré pour les recherches il est noté qu'il y a un manque d'études concernant l'effet phytothérapeutique sur l'histologie des organes et plus précisément l'effet de notre plante sur l'histologie du pancréas et donc selon les résultats obtenues on déduit que l'Origanum Vulgare a un effet positif sur la prolifération des ilots pancréatique mais il n'est pas certainement prouvé car la plante n'a pas eu suffisamment de temps pour effectuer une régénération complète.

***CONCLUSION ET
PRESPECTIVES***

Conclusion et perspectives

La phytothérapie est une pratique traditionnelle très ancienne fondée sur l'utilisation de plantes. Le règne végétal est doté d'une biodiversité immense en exploration continue.

L'Origanum Vulgare est une plante médicinale réputée pour ses effets bénéfiques contre plusieurs maux et ses actions très variées.

Lors de cette étude, nous avons, dans un premier temps, procédé à la préparation de l'extrait aqueux des feuilles de l'Origanum Vulgare, récoltée dans la région du Blida plus précisément dans les montagnes de Chréa en 2019, pour but d'évaluer l'activité anti-diabétique de son extrait aqueux.

Nous avons tout d'abord suivi l'évolution de la glycémie pendant toute la période de l'expérimentation, ensuite nous nous sommes intéressés dans un deuxième temps à une étude histologique des pancréas. A travers cette étude et après les résultats obtenus, l'extrait aqueux de l'Origanum Vulgare a montré une activité antidiabétique intéressante.

L'extrait de l'Origanum Vulgare exerce une action positive sur la glycémie, particulièrement lors d'administration orale de l'extrait. Ce qui ne fait que confirmer ses propriétés hypoglycémiantes.

Par ailleurs les résultats de l'analyse histologique ne révèlent qu'une légère régénération des ilots de LANGERHANS.

Dans l'ensemble, les extraits testés se sont révélés très efficaces et les résultats obtenus sont prometteurs et ouvrent de nouvelles perspectives dans le domaine des applications naturelles qui peuvent être une alternative valable pour remplacer les produits chimiques.

En fin, si l'Origanum Vulgare est considérée comme matière pleine de substances médicinales et nutritionnelles, elle est aussi une source des substances qui possèdent des effets remarquables sur le plan biologique tel que l'activité anti-inflammatoire, anti-microbienne et anti-oxydante que nous avons prévu de les testés en mois de mars, mais à cause de la pandémie, les travaux sont arrêtés.

Ces résultats justifient, en partie, l'utilisation de ces plantes en médecine traditionnelle dans certaines régions en Algérie. Il est donc impératif que des études analytiques structurales soient entreprises et approfondies afin de mettre en évidence des principaux principes actifs qui permettraient de résoudre de nombreux problèmes de santé humaine et animale. Il est également envisageable d'élargir le domaine des tests biologiques.

REFERENCES

- A -

- **ABDEL-BARRY J-A, ABDEL-HASSAN I-A, A1-HAKIEM M-H (1997)**. Hypoglycaemic and antihyperglycaemic effects of *Trigonella foenum-graecum* leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, pp. 149-155.
- **ADISAKWATTANA S, LERDSUWANKIJ O, POPUTTACHAI U, MINIPUN A, SUPARPPROM C (2011)**. Inhibitory Activity of Cinnamon Bark Species and their Combination Effect with Acarbose against Intestinal α -glucosidase and Pancreatic α -amylase. *Plant Foods Hum Nutr*, pp. 143-148.
- **ACADEMIE VETERINAIRE DE FRANCE (2010)**. Rapport sur les conditions d'utilisation, en France, des préparations à base de plantes chez les animaux de production. *Bull. Académie Vét.*, 1, pp. 1-59.
- **ADENOT I (2014)**. Le pharmacien et les plantes - Cultivez votre expertise. *Ordre national des pharmaciens.*, 5, pp. 1-29.
- **AKBARZADEH A, NOROUZIAN D, MEHRABI MR, JAMSHIDI SH, FARHANGIA, VERDI A, et al. (2007)**. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.*, 22 (2), pp. 60-64.
- **ALEJANDRO D, BOLZÁN, MARTHA S, BIANCHI (2002)**. Genotoxicity of Streptozotocin. *Mutation Research.*, 512, pp. 121-134.
- **ALI-DELLILE L (2013)**. Les plantes médicinales d'Algérie. Alger : Berti Edition, pp. 6-11.
- **AMADOU A (2006)**. Étude d'une recette traditionnelle, des écorces de tronc de *Sclerocarya birrea* et d'*Uapacatogoensis pax* utilisées dans le traitement du diabète. Thèse de Doctorat en médecine de pharmacie. Bamako : Université de Bamako, 128p.
- **AMROUNE S (2018)**. Phytothérapie et plantes médicinales. Thèse de master en sciences de la nature et de la vie. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine, 66 p.
- **ANDRE, J., PLINE L'ANCIEN. (dir.) (1965)**. Histoire naturelle. Paris : Les belles lettres. Vol 1. 230 p.
- **ANDERSON T, SCHEIN PS, MCMENAMIN MG, COONEY DA (1974)**. Streptozotocin Diabetes: Correlation with extent of depression of pancreatic islet nicotinamide adenine dinucleotide. *Journal of clinical investigation.*, 54, pp. 672-677.
- **ANSES (Agence National de Sécurité du Médicament et de Produit de Santé) (2013)**. Note sur le statut juridique du médicament vétérinaire au regard des produits à base de plante. *SERVICE AFFAIRES JURIDIQUES ET CONTENTIEUX.*, 116, pp. 1-16.

- **ANSM (2012)**. Pharmacopée Française. Nouvelle édition de la Pharmacopée française disponible en ligne – Communiqué [en ligne]. URL: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Points-presse/Nouvelle-edition-de-la-Pharmacopée-française-disponible-en-ligne-Communiqué>[consulté le 06 décembre 2020]

- **ARIBI, I (2013)**. Etude ethnobotanique des plantes médicinales de la région de Jijel : Etude anatomique, phytochimique, et recherche d'activités biologique de deux espèces. Thèse de Magister en Biologie et physiologie cellulaire et moléculaire. Alger : université des sciences et de la technologie Houari Boumediene USTHB, 120 p.

- B -

- **BACHELET, B. (2013)**. Impact de la phytothérapie sur le système immunitaire. Thèse de doctorat vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine, 142 p.

- **BEJAOUIL A, BOULILA A, BOUSSAID M (2013)**. Chemical composition and biological activities of essential oils anssolvant extracts of *Origanum Vulgare* subsp. *Glandulosum* Desf. from Tunisia., 7(32), pp. 2429-2435.

- **BEKHEHI C, ABDELOUAHID D (2014)**. Livre des huiles essentielles. Ben aknoun: office des publications universitaires, 55p.

- **BÉZANGER-BEAUQUESNE, L., PINKAS, M., TORCK, M. (dir.) (1986)**. Les plantes dans la thérapeutique moderne. Paris : Ed. Maloine éditeur, 448 p.

- **BIOTARD (1995)**. Le diabète insulino-dépendant. Médecine thérapeutique, pp. 123-37.

- **BLOTH J, BOTREL A (2001)**. Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. Hong Kong : 2ème édition de VUEF, 335 p.

- **BOUDJELAL A, HENCHIRI C, SIRACUSA L, SARI M, RUBERTO G (2012)**. Compositional analysis and in vivo anti-diabetic activity of wild Algerian *Marrubium vulgare* L. infusion. *Fitoterapia*, pp. 286–292.

- **BOUHOUCHE, I. (2014)**. Etude comparative de l'alloxane et de la streptozocine dans le diabète expérimental chez le rat blanc. Etude histologique du pancréas endocrine et la variation des paramètres sanguins. Thèse de Magister en Biologie Animale. Canstantine : Université Constantine 1, 109 p.

- **BOUKEFDA F, MOKRANE N, BOUDJERDA A (2018)**. Contribution à l'étude phytochimique et biologique d'une plante médicinale, 212 p.

- **BOULLARD, B. (dir.) (2001)**. Plantes médicinales du monde - croyances et réalités. Paris : Ed. ESTEM, 660 p.

- **BOLZÁN A, BIANCHI MS (2002)**. Genotoxicity of Streptozotocin. Mutation Research., 512, pp. 121-134.
- **BROOKER C, WILS IL(2001)**. Le Cops Humain : Etude, Structure Et Fonction.2emeEdition. De Bock De L'université, pp.170-562.
- **BRUNNER SL, SMELTER SC, BARE B, SUDDARTH DS (2006)**.Soins InfirmiersEn Médecine Et En chirurgie : Fonction Digestives. De BoeckUniversité., (456), pp. 252- 253.
- BRUSSELLE, M. (2017)**. Mise en place d'amm alléees en phytothérapie veterinaire : consequences probables sur la pratique de la phytothérapie en medecine veterinaire. Thèse pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire. France : l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I, 98 p.

- C -

- **CABARET J (2016)**. Médecines complémentaires et alternatives vétérinaires, un fait de société. Bull. GTV., pp. 97.
- **CAILLAUD, M. (2013)**. Etude de l'espèce Origanumvulgare L. Thèse de doctor en pharmacie. France : Université de Nantes UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 126 p.
- **CARDENAS J,(2017)**.Origan.Doctissimo [enligne] URL : <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/origan.htm> [consulté le 07 juillet 2020]
- **CARDENAS J**. L'efficacité de l'homéopathie en questions [en ligne]. URL : <https://www.doctissimo.fr/sante/homeopathie/homeopathie-en-debat/efficacite-de-l-homeopathie> [consulté le : 01 juillet 2020]
- **CHABRIER J-Y (2010)**. Plantes médicinales et formes et d'utilisation en phytothérapie. Thèse de doctorat pharmacie. Nancy : Universite Henri Poincare - Nancy 1, 184 P.
- **CHARPENTIER G, RIVELINE JP, DARDARI D, VARROUD-VIAL M(2006)**.Should postprandial hyperglycaemia in prediabetic and type 2 diabetic patients be treated? Drugs., 66, pp. 86-273.
- **CHEMSPIDER SEARCH AND SHARE CHEMISTRY**.Streptozotocin[En ligne], URL : <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.27273.html> [consulté le 19 Juin 2020]

- **CLEMENTINE, D. (2018)**. La gemmothérapie appliquée aux pathologies ostéo-articulaires fréquemment rencontrées à l'officine. Thèse pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. France : UNIVERSITE DE BORDEAUX U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES, 120 p.

- **CLÉMENT R-P (2005)**. Aux racines de la phytothérapie: entre tradition et modernité (1re partie). *Phytotherapie.*, 3(4), pp. 171-175.

- **COSTAS Á, THANOS C, COSTAS C, SKAROU F (1995)**. Ecophysiology of germination in the aromatic plants thyme, savory and oregano (Labiatae). *Seed Science Research.*, 5, pp. 161-170.

- **CROUCH R, KIMSEY G, PRIEST DG, SARDA A, BUSE MG (1978)**. Effect of streptozotocin on erythrocyte and retinal superoxide dismutase. *Diabetologia.*, 15, pp. 53-57.

- D -

- **DADOUNE J P(1990)**. Histologie. Paris : Flammarion médicinesciences, 321p.

- **DAISY P, JEEVAKANI FG (2012)**. Evaluation of antidiabetic activity of various extracts of *Cassia auriculata* Linn. bark on streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Pharm Sci.*, 4, pp.312-318.

- **DE MASTRO, G.** Crop domestication and variability within accessions of *Origanum* genus. In: **Padulosi S, ed. Oregano, (dir.) (1996)** Proceedings of the IPGRI International Workshop on Oregano. Valenzano (Bari), Italy. Rome : IPGRI, 34-48.

- **DIOP D, et al (2019)**. Usages médicinales des plantes par la population riveraine du conservatoire botanique Michel Adanson de Mbour (Sénégal) [en ligne]. *Journal of Animal & Plant Sciences.*,40 (3), pp. 6690-6711. Disponible sur : <https://doi.org/10.35759/JAnmPlSci.v40-3.3> [consulté le 10 aout 2020]

- **DUBOIS, j., MITTERAND, H., DAUZAT, A.(dir.) (2006)**. Dictionnaire étymologique et historique du français. Paris : Ed. Larousse, 1442 p.

- **DUBOIS A, GOMET A(1961)**. Régénération des îlots de langerhans, au cours de la correction du diabète expérimental du rat par bréphoplastie pancréatique. *Zeitschrif fur zellforschung*, pp. 481-491.

- **DUTERTRE, J.M. (2011)**. Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse de doctorat d'état. France : Univairsité Bordeaux 2-Victor Segalen U.F.R des sciences médicales, 33 p.

- E -

- **Emre, Y (2007)**. Influence de la protéine découplante mitochondriale UCP2 sur la signalisation et le métabolisme des macrophages. These de doctorat. Paris : Université René Descartes, 127 p.
- **Etuk EU, (2010)**. Animals models for studying diabetes mellitus. Agric Biol JN Am., 1(2), pp.130-134.
- **EDWARDS, SE., et al. (dir.) (2015)**. Phytopharmacy, an Evidence-Based Guide to Herbal Medicine Products. Angleterre : WILEY BLACKWELL, 414 p.

- F -

- **FEDERATION FRANCAISE DES DIABETIQUES**. Les médicaments du diabète de type 2 [en ligne]. URL : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/medicaments-type-2> [consulté le 17 Novembre 2020]
- **FRANTISEK, S. (dir) (1992)**. Plantesmedicinales. Paris: : Ed Grund, 224 p.

- G -

- **GANONG W, JOBIN M(2005)**.Physiologie Médical 2eme édition Paris : De Bock Université., 441 (850), pp. 322-327.
- **GITHIORI JB, ATHANASIADOU S, THAMSBORG SM (2006)**. Use of plants in novel approaches for gastrointestinal helminths in livestock with emphasis on small ruminants. Veterinary Parasitology., 139(4), pp. 308-320.
- **GLAUSER, D. (2007)**. Patterns d'expression des gènes dans la cellule β du pancréas : rôle des gènes de réponse précoce dans l'intégration temporelle des stimuli métaboliques. These de doctorat. genève : Université de genève. 151p.
- **GOLDBIOTECHNOLOGY**.Streptozocin [en ligne].URL: <https://www.goldbio.com/product/3487/streptozocin> [consulté le 05 Mai 2020]
- **Grankvist K, Marklund SL, Taljedal IB (1981)**. CuZn-superoxide dismutase, Mnsuperoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. Biochem., 199, pp. 393-398.
- **GRENEZ, EP. (2019)**. Phytothérapie - exemples de pathologies courantes à l'officine : Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. france : Faculté de Pharmacie de Lille, 129 p.

- **GROSMOND G (dir.) (2013)**. Santé animale et solutions alternatives. Paris : Éditions France agricole, 270 p.
- **GUERIN, F.E. (dir.) (1835)**. Dictionnaire pittoresque d'histoire naturelle et des phénomènes de la nature. Paris : imprimerie de COSSON, 639 p.
- **GUERRA SD, GRUPILLO M, MASIN M, LUPI R (2007)**. Diabetes/Metabolism Research and Reviews., 23(3), pp. 8-234.
- **GUIGNARD, J.L. (dir.) (1996)**. Abrégés en botanique. Paris : Ed. Masson, 278 p.
- **GUIOT Y, HENQUIN JC, RAHIER J (1994)**. Effects of glibenclamide on pancreatic β -cell proliferation in vivo. *European Journal of Pharmacology.*, 261, pp. 157-161.

- H -

- **HALDER D, BARIK B, DASGUPTA RK, DEB RS (2018)**. AROMA THERAPY: AN ART OF HEALING. *Indian Research Journal of Pharmacy and Science.*, 5, pp. 1540-1558.
- **HAMMICHE, V., MERAD, R., AZZOUZ, M. (dir.) (2013)**. Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen. Paris : Springer-Verlag, 393 p.
- **HASTOY B(2011)**. Structure et dynamique fonctionnelle du domaine transmembranaire de la protéine SNARE VAMP2 lors de l'exocytose. Thèse de Doctorat. Bordeaux: université bordeaux 1, 127p.
- **HASHEMI M, DOSTAR Y, ROHANI S, SARAJIA , BAYAT M (2009)** . Influence of Aloxanes on the Apoptosis of Pancreas B-Cells of Rat. *World Journal of Medical Sciences.*, 4 (2), pp. 70-73.
- **HASSAN M, NIAZI AT, KHAN S, GUL F (2018)**. Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of Artemisiaabsinthium L., Citrulluscolocynthis (L.)Schrad.andGymnemasylvestre (Retz.)R.Br. ex Sm. on type II diabetes hyperlipidemic patients. *Indian Journal of Traditional Knowledge.*, 17 (2), pp. 233-239.
- **HAUDRET J-C, PAILLETTE I (2004)**. Bien se soigner par les plantes. 1ère édition. Paris : SOLAR, 333 p.
- **HECKETSWEILER B, HECKETSWEILER P(2004)**. Voyage Biochimie, Circuits En Biochimie Humaine, Nutritionnelle et Métabolique, 3ème édition., (72), pp.13-14.
- **HEIDARI-SORESHJANI, S. et al. (2017)**. Phytotherapy of nephrotoxicity-induced by cancer drugs : an updated review. *Nephrothol.*, 6(3), pp. 254-63.

- **HENRI, D., JEAN, I., MALEWIAK, M., LEYNAUR-ROUAUD, C., BERTHIER, A. (dir) (1992).** Alimentation et nutrition humaines. [en ligne]. Paris : ESF, 1275 p. Disponible sur:<https://books.google.mg/books?id=MalcwbZIN4C&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false> [consulté le 11/07/2020]

- I -

- **IETSWAART, JH (1980).** A taxonomic revision of the genus *Origanum* (Labiatae). Univ. Press The Hague., 4, pp. 1-153.

- **ILES I (2019).** Le pancréas endocrine. Cours physiologie Animale ENSV d'Alger, 19p.

- **ISERIN, P. (dir.) (2001).** Encyclopédie des Plantes Médicinales, Identification, Préparation, Soins. Paris : Larousse, 335 p.

- **ISERIN P, MASSON M, RESTELLINI J P, YBERT E, DE LAAGE DE MEUX A, MOULARD F, ZHA E, DE LA ROQUE R, DE LA ROQUE O, VICAN P, DEELESALLE -FEAT T, BIAUJEAUD M, RINGUET J, DJERROUMI A, NACEF M (2004).** 100 plantes médicinales d'Algérie. Alger : Palais du livre, 23 p.

- J -

- **JACKSON J E, BRESSLER R (1981).** Clinical pharmacology of sulphonyl urea hypoglycaemic agents *Drugs*, pp. 45-211

- **JAPEE BROTHERS MEDICAL PUBLISHERS.** The Health science publisher [en ligne], URL:<https://www.jaypeebrothers.com/Default.aspx> [consulté le 15/12/2020]

- **JEAN-CHRISTOPHE L, JEAN-MARC C, VIANNA C, PIERRE D, BERNARD G, JEAN L.** Nutrition et thérapies complémentaires du CREGG [en ligne], URL : jean-christophe2015.letard@polycliniquepoitiers.fr [consulté le 09 Décembre 2020]

- K -

- **KELLY GS (1999).** Nutritional and botanical interventions to assist with the adaptation to stress. *Altern Med Rev.*, 4(4), pp. 249-65.

- **KINTZIOS, S.E.** Profile of the multifaceted prince of the herbs. In: Kintzios, S.E.. (dir.) (2002). *Oregano – The Genera Origanum and Lippia*. London : Ed. Taylor & Francis , pp. 3-8.

- **KUNKELE U, LOBMEYER T R(2007).** Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois. France:Edition parragon Books, 318 p.

- L -

- **LABORATOIRE OMEGA PHARMA FRANCE (2004)**. Guide pratique d'utilisation des 46 Huiles Essentielles. Liberta Communication., pp. 1-35.
- **LACAINE F, SAUVANET A, DELPERO J(2009)**.Chirurgie du pancréas et de la rate. Paris : Masson Elsevier, 147p.
- **LADOURI A, HARKOUK Y(2012)**.Effet du décocté de *Zygophyllum album* Coss sur le diabète et le stress oxydant associé. Thèse de Doctorat en biologie. Alger : Université d'Alger, 76p.
- **LAIFAOU, A. AISSAOUI, M. (2019)**. Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région sud de la wilaya de Bouira (Sour Elghozlane et Bordj Oukhriss). Memoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme master en SNV. BOUIRA : UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA, 64 p.
- **LAZLI A, BELDI M, GHOURI L, NOURI N (2019)**. Étude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales dans la région de Bougous (Parc National d'El Kala,- Nord-est algérien). Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège., 88, pp. 22-43.
- **LEHMANN H (2013)**.Le médicament A base de plantes en Europe. Statut, enregistrement, contrôles. Thèse de doctorat en Droit Pharmaceutique, sciences Pharmaceutiques. Strasbourg : Université de Strasbourg, 342 p.
- **LEMHADRI A, ZEGGWAGH NA (2004)**. Anti-hyperglycaemic activity of the aqueous extract of *Origanum vulgare* growing wild in Tafilalet region. J. Ethnopharmacol., (92), 251-256.
- **LENZEN S, FREYTAG S, PANTEN U (1988)**. Inhibition of glucokinase by alloxan through interaction with SH groups in the sugar-binding site of the enzyme. MolPharmacol., 34, pp. 395-400.
- **LENZEN S, TIEDGE M, JORNS A, MUNDAY R (1996)**. Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan. RSARDA., 6, pp. 113-122.
- **LENZEN S (2008)**. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia., 51, pp. 216–226.

- **LE PETIT HERBORISTE ILLUSTRÉ**. PLANTES MEDICINALES USAGE VETERINAIRE[En ligne]. URL : <https://www.lepetitherboriste.net/affections/veterinaire.html> [consulté le 22 Aout 2020]

- **LUNZEN S (1997)**.alloxan and streptozotocindiabetes [en ligne]. Disponible sur : http://www.saw-leipzig.de/forschung/projekte/zeitstrukturen-endokriner-systeme/endokrinologieiii/endo_07-lenzen.pdf[Consulté le 25 avril 2020]

- **LUNZEN S (2012)**. alloxan and streptozotocindiabetes [en ligne].URL : https://www.saw-leipzig.de/de/projekte/zeitstrukturen-endokriner-systeme/endokrinologieiii/endo_07-lenzen.pdf [consulté le 16 Juillet 2020]

- M -

- **MARLES R, FARNSWORTH N (1994)**.Plants as sources of antidiabeticagents.Econ. Med Plant., pp. 149-187.

- **MAUTRAIT C, RAOULT R (2011)**. La préparation : mode d'emploi. 3 ème édition.France: Wolters Kluwer, 476 p.

- **MERCAN A (2014)**. Le meilleur de la Science, de la Nature et de la Tradition : Ethnographie des enseignements de phytothérapie en France. HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale., 2, pp. 5-37.

- **MOUILLE-RICHARD, T. (2014)**. Utilisation du Chardon-marie (*Silybum marianum*) dans les affections hépatiques chez les oiseaux et le furet : présentation de quelques cas cliniques. Thèse de doctorat vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine, 153 p.

- **MY MSD ANIMAL HEALTH**. Diabète sucré du chien et du chat [en ligne].URL: <https://my.msd-animal-health.be/fr/veterinaires/knowledge-center/knowledge-template?itemId=2469&specie=> [consulté le 20 Juin2020]

- N -

- **NING LI(2009)**.Un stress oxydatif transitoire endommage la machinerie mitochondriale induisant une dysfonction persistante de la cellule bêta pancréatique. Thèse de Doctorat. Université de Genève, 225p.

- **NORA, M. (2018)**. Étude de l'espèce *Origanum vulgare* L, Botanique. Thèse de doctorat vétérinaire. El Tarf : Université Chadli Benjedid, **161 p**.
- **Nutr JCB, Saeed MK, Deng Y, Dai R (2008)**. Attenuation of Biochemical Parameters in Streptozotocin-induced Diabetic Rats by Oral Administration of Extracts and Fractions of *Cephalotaxussinensis*., pp. 21-28.

- O -

- **OMS (2002)**. Diabète, diabète du type 2 [en ligne]. Disponible sur : https://www.who.int/diabetes/action_online/basics/fr/index1.html [consulté le 03 avril 2020]
- **ONMEDA**. Le pancréas [en ligne], URL: www.onmeda.fr/lexique/pancreas.html[consulté le : 23 octobre 2020]
- **OPHELIE OSTERMANN (2016)**. Détox : quatre infusions à privilégier [en ligne], URL : <https://madame.lefigaro.fr/bien-etre/detox-post-noel-quatre-infusions-a-privilegier-261216-128778>[consulté le 19 Novembre 2020]

- P -

- **PARI L, SATHEESH MA (2004)**. Antidiabetic activity of *Boerhaaviadiffusa*L : effect on hepatic key enzymes in experimental diabetes., 91, pp.109-113.
- **PELT, JM.(dir.) (1980)**. Les drogues, leur histoire et leurs effets. Paris : Édition Doin, 221 p.
- **PIRBALOUTI A, A. (dir.) (2007)**. The effect of different treatments on seeds dormancy and germination of five species of medicinal plants of Chahar Mahal & Bakhteyari Rubrique. Pajouhesh & Sazandegi. Paris : Lavoisier, 185-192 p.
- **POCOCK G, RICHARDS CD(2004)**. Physiologie Humaine. Paris : Masson, 638p.
- **POUCHARD A (2012)**. Affaire du Mediator : le point si vous avez raté un épisode [en ligne]. Le Monde., pp. 1-17. Disponible sur : https://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/12/affaire-du-mediator-le-point-si-vous-avez-rate-un-episode_1804954_1651302.html [consulté le 12 juillet 2020]
- **POVOSKI SP, MCCULLOUGH PJ, ZHOU W, BELL RH (1993)**. Induction of diabetes mellitus in Syrian Golden Hamster using stored equilibrium solutions of streptozotocin. American association for laboratory animal science., 43(4), pp. 310-314.

- **PRÉLOT-CLAUDON, A. (2018)**. Utilisation de l'extrait de plantes fraîches standardisé de cupressus sempervirens (cyprès toujours vert) comme virucide lors de maladies respiratoires des bovins. Thèse pour l'obtention de diplôme de Doctorat Vétérinaire. France : ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT, 141p.

- **PRELOT A, PERROT S, FAIVRE C, GUINOBERT I, MILLEMANN Y (2019)**. Usage de la phytothérapie et de l'EPS de Cyprès (Cupressus sempervirens) en médecine bovine [en ligne]. Usage de la phytothérapie, 1-13. Disponible sur : https://www.wamine.fr/wp-content/uploads/2019/01/Article_these_phytotherapie_et_cypres_v3_04042019.pdf [consulté le 05/07/2020]

- **PUAVILAI G, CHANPRASERTYOTIN S, SRIPHRAPRADAENG A (1999)**. Diagnostic criteria for diabetes, multistand other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the expert committee on the diagnostic and classification of the Diabetes mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria and 1985 WHO criteria. World healthorganization. DiabetesRes Clin Pract., 4(4), pp. 21-26.

- **PUTIEVSKY E (1983)**. Temperature and daylength influences on the growth and germination of sweet basil and oregano. J. Hort. Sci., 58, pp. 583-587.

- R -

- **RAPHAËLE G (2007)**. Des simples à l'essentiel : De l'herboristerie à l'aromathérapie, pratiques et représentations des plantes médicinales. Presses universitaires du Mirail., pp. 148-53.

- **RASHIDI A, NOUREDDINI M (2011)**. Hypoglycemic Effect of the Aromatic Water of Leaves of FicusCaricaIn Normal and Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Pharmacologyonline, pp. 372-379.

- **RAYNAUD J (2006)**. Prescription et conseil en AROMATHERAPIE. Paris : Lavoisier, 247 p.

- **ROSENBERG G, BENCHEKROUN P, FORNEL-THIBAUD DE.(2008)**. Diabète sucré canin et félin [en ligne]. Unité de médecine École nationale vétérinaire d'Alfort 7, 21 p. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/article/194151/auto_evaluation/diabete-sucre-canin-et-felin [consulté le 05 Juin 2020]

- S -

- **SAMBO M H(2005)**. Etude du traitement traditionnel du diabete par une recette et les ecorces de tronc de Manilkaramultinervis Dub (Sapotaceae). Thèse de Doctorat en médecine de pharmacie.Bamako : Université de Bamako, 125p.

- **SANAGO R. (2006)**. Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Thèse de doctorat vétérinaire. Mali : Université Bamako, 53 p.

-
- **SANDLER S, SWENNE I (1983)**. Streptozotocin, but not alloxan, induces DNA repair synthesis in mouse pancreatic islets in vitro. *Diabetologia.*, 25(5), pp. 444-447.
- **SARI, M. BOUDJELAL, A. HENDEL, N.SARRI, DJ.(2011)**. Composition chimique des huiles essentielles d'Origanum vulgare L. ssp glandulosum (Desf.) Letswaart issue de trois méthodes d'extraction (Hydrodistillation, Lavage Basique et SPME). Thèse de doctorat vétérinaire. M'Sila : Université de M'Sila, 45 p.
- **SATHISHSEKAR D, SUBRAMANIAN S (2005)**. Antioxidant properties of Momordica Charantia (bitter gourd) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. *Asia Pac J Clin Nutr.*, 14(2), pp. 153-8.
- **SEMENCE DE PURY**. Origanum Vulgare 1g (origan) [En ligne]. URL : <https://www.semencesdupuy.com/plantes-vivaces/276-plantes-aromatiques-origanum-vulgare.html> [consulté le 13 Novembre 2020]
- **SENS-OLIVE, J. (dir.) (1979)**. Les huiles essentielles - généralités et définitions, dans *Traité de phytothérapie et d'aromathérapie*. Paris : Ed., Maloine, 141-142p
- **SOKMEN A, JONES B.M, ERTURK M (1999)**. The in vitro antibacterial activity of Turkish plants. *J. Ethnopharmacol.*, 67, pp. 79–86.
- **SOPHIE A, EHRHART N (2003)**. *La Phytothérapie Se Soigner Par Les Plantes* Groupe Eyrolles ISBN. Suisse, pp. 25-30.
- **Sophia, J. (2015)**. *La phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel*, Sciences pharmaceutiques. These de DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE. France : Université Bordeaux 2 U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES, 155 p .
- **SPADA, P., PERRINO, P.** Conservation of Oregano species in national and international collections: an assessment. In: **Padulosi S, ed. Oregano, (dir.) (1996)**. *Oregano: proceedings of the IPGRI International workshop on Oregano*. Italy :Valenzano, pp. 14–23.
- **STOJKOVI M.D, GLAMO, LIJA J, IRI A , NIKOLI M, RISTI, ILJGOVI M, STOJKOVI M(2013)**. Investigation on antibacterial synergism of Origanum vulgare and Thymus vulgaris essential oils. *Archives of biological sciences.*, 65 (2), pp. 639-643.
- **STOLOKOWSKI J(1969)**. *Endocrinologie des vertébrés*. Paris : Librairie vuibert, 211p.

- **STRANG C. (dir.) (2006)**. Larousse médical. Paris : Larousse, 1254 p.
- **SUDHA, MJ. (2012)**. study of hypoglycemic effect of murrayakoenigii leaf extract in streptozotocin induced diabetic rats. These de doctorat. Mangalore : Université de mangalore. 326 p.
- **SZKUDELSKI T (2001)**. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res.*, 50, pp. 36-46.

- T -

- **TAYLOR, FRANCIS. (2002)**. Oregano: The Genera Origanum and Lippia. Thèse de doctorat vétérinaire. Athens, Greece : Agricultural University of Athens, 245p.
- **TOUET, C. (2015)**. Prise en charge de l'arthrose canine grâce à la phytothérapie - Observations cliniques chez le chien. Thèse de doctorat vétérinaire. Nantes : Faculté de Médecine, 188 p.

- V -

- **VANOPDENBOSCH Y. (dir.) (2013)**. LA PHYTOTHÉRAPIE Se soigner par les plantes médicinales. Parie : AMYRIS, 220 p.
- **VAN TOOREN BF, PONS TL (1988)**. Effects of Temperature and Light on the Germination in Chalk Grassland Species. *Fubctional Ecology.*, 2, pp. 303-310.
- **VASUDEVAN D, SREEKUMARI S (2007)**. Text Book of biochemistry for medical students, 672 p.
- **VIDAL-TESSIER A M (1988)**. La lettre phytothérapique du Pharmacien – La galénique en Phytothérapie à l'officine, supplément au n°4. Revue critique sur les formes phytothérapiques. Cours de Pharmacognosie, Université Paris Ven particulier celles destinées aux préparations magistrales, 8 p.
- **VOLHARDT P, SCHORE NE(2004)**. Traité De Chimie Organique 4eme édition. Paris., (1831), pp. 1056-1057.

- W -

- **WAMINE (2013)**. Conseils d'utilisation des plantes. Wamine., 15, pp. 22-59.
- **WAMINE**. Site officiel de Wamine [en ligne], URL : <http://www.wamine.fr/> [consulté le 16 aout 2020]

REFERENCES

- **WENS J, SUNAERT P, NOBELS F, FEYEN L, CROMBRUGGEN PV, BASTIAENS H, ROYEN PV (2007)**. Diabète sucré de type 2. Société scientifique de médecine générale.,(72), pp. 16-21.
- **WHEATHER PR, YOUNG B, HEATH JW (dir.) (2001)**. Histologie fonctionnelle. Paris: De Boeck université S.A, 413 p.
- **WICHTL M, ANTON R(2009)**.Plantes thérapeutiques tradition, pratiqueofficinale, science et thérapeutique. Paris : Édition LAVOISIR, pp.38-41.
- **Wright, S., Keele, CA., Neil, E. (dir) (1980)**. Physiologie appliquée à la médecine. 2ème Edition. Paris : Flammarion-Sciences, 668p.
- **WOLF G(2005)**. Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. Flammarion- Médecine-Science. Actualités néphrologiques, 205-216.

- Y -

- **YASODHA K, JAYAVEERA K, REDDY R, RUPESH ,RAGHAVENDRA (2008)**. Anti-diabetic activity of aqueous extract of talinumcuneifolium linn in rats.Pharmacologyonline, pp. 198-206.

- Z -

- **ZANOSAR P (2013)**. streptozocine pour injection. MONOGRAPHIE DE PRODUIT., pp. 1-12.

Résumé

L'Origanum Vulgare est une plante médicinale utilisée depuis longtemps dans la médecine traditionnelle en Algérie. L'expérimentation avait pour objectif de valoriser les substances naturelles d'origine végétale dans le but de rechercher de nouvelles molécules alternatives en médecine vétérinaire et humaine.

Le diabète est une maladie chronique liée à un dysfonctionnement du pancréas très répandue mondialement, il résulte des hyperglycémies accompagnées de glycosurie.

Lors de la partie pratique, L'activité antidiabétique de l'Origanum Vulgare a été évaluée en utilisant un modèle de rats Wistar, les résultats obtenus ont montré une diminution significative de la glycémie, suivie par une analyse histologique du pancréas de ces rats qui décrit une légère régénération cellulaire chez les rats traités par un gavage de l'extrait aqueux.

Mots-clés : Diabète, phytothérapie, Origanum Vulgare, antidiabétique, extrait aqueux.

Abstract

The origanum Vulgare is a medicinal plant used for a long time in traditional medicine in Algeria. The objective of the experiment was to develop natural substances of plant origin in order to search for new alternative molecules in veterinary and human medicine.

Diabetes is a chronic disease which is widespread worldwide linked to a dysfunction of the pancreas.

In the practical part, the antidiabetic activity of origanum vulgare was evaluated using a Wistar rat model, the results showed a significant decrease in blood sugar, followed by a histological analysis of the pancreas of these rats which describes a slight cellular regeneration in rats treated with a gavage of the aqueous extract.

Keywords: Diabetes, herbal medicine, Origanum Vulgare, antidiabetic, aqueous extract.

ملخص

مردقوش شائع هو نبات طبي يستخدم لفترة طويلة في الطب التقليدي في الجزائر. ان الهدف من التجربة هو تطوير مواد طبيعية من أصل نباتي للبحث عن جزيئات بديلة جديدة في الطب البيطري والبشري. السكري هو مرض مزمن منتشر جدا في جميع أنحاء العالم، مرتبط بعجز في البنكرياس. في الجزء التطبيقي، تم تقييم النشاط المضاد لمرض السكري لنبات المردقوش الشائع باستخدام نموذج فأر ويستار، وأظهرت النتائج انخفاضاً ملحوظاً في سكر الدم، يليه تحليل نسيجي للبنكرياس لهذه الفئران الذي يصف تجددًا خلويًا طفيفاً في بنكرياس الفئران التي تمت معالجتها باستخدام المستخلص المائي عن طريق الفم.

الكلمات المفتاحية: السكري، طب الأعشاب، مردقوش شائع، مضاد لمرض السكري، مستخلص مائي.