

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Ghardaïa



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre

Département de Biologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Par

BAMMOUNE Dalila et BABAAMMI Safa

Thème

Etude histologique de l'effet de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* L sur des rats Wistar rendus diabétiques par streptozotocine

Soutenu, le 12 /06/ 2022, devant le jury composé de :

M. KHENE M.A.	Maitre de conférences B	Univ. Ghardaia	Président
M ^{elle} BELABBASSI. O.	Maitre-Assistant A	Univ. Ghardaia	Directeur de mémoire
Mme MEZERAI. R.	Maître de conférences B	Univ. Ghardaia	Examineur

Année universitaire : 2021/2022

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire, nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH** le tout puissant et miséricordieux, qui nous aide et qui nous a donné la force, le courage et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Melle **BELABBASSI OUARDA**, pour les efforts, les orientations et les conseils qu'elle nous a fourni pendant tout notre parcours de la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons à remercier avec la plus grande gratitude Monsieur **KHENE M'HAMMED AMINE**, Professeur à l'université de Ghardaïa pour l'honneur qu'il nous a fait d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire. Nous remercions également Madame **MEZERAI RABIHA**, Professeur à l'université de Ghardaïa, d'avoir accepté d'examiner notre travail et de nous honorer d'être parmi le jury comme examinateur.

Nous remercions vivement monsieur **BENSEMAOUNE YOUSSEF** et **BENSEMAOUNE ELHACHEMI** pour leur aide précieuse.

Nous remercions tous les professeurs de la filière de Biologie qui, grâce à leurs qualités scientifiques et pédagogiques, nous ont donné l'envie d'aller plus loin.

Pour tous nos collègues qui nous ont apporté leur soutien moral pendant les années d'études, nous les en remercions sincèrement.

DALILA ET SAFA

Merci



Dédicace



Je dédie ce mémoire

A MON TRES CHER PERE

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. En témoignage de toutes les années de sacrifice, de sollicitude et d'encouragement.

A MA TRES CHERE MERE

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et mon profond amour.

A MA GRAND MERE

Je vous dédie ce travail pour ton attention particulière, tes prières et ton amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu te donne bonne santé et longue vie parmi nous.

A MON FRERE MESSAOUD, A MAROUA MA JUELLE

En signe de l'affection et du grand amour que je te porte, les mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde estime.

A mon binôme **DALILA** et à toute sa famille.

Aux **personnes** qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon parcours d'études supérieures, à mes amis, collègues d'études, et frères de cœur, **MALAK Et AMIRA ET MOHAMMED.**

A SOUHILA

Peu importe la distance tu resteras toujours ma meilleure amie.

A tous les membres de **MA FAMILLE**, petits et grands qu'ils trouvent ici l'expression de mon affection

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je dis **Merci.**

SAFA



Dédicace



Je dédie ce mémoire

A l'âme de mon père

Source d'amour et de tendresse qui me manque

Puisse Allah vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière à votre âme.

A ma très chère mère

Mon supporter solide du début à la fin, ta foi profonde, tes prières, et ton soutien perpétuel sont toujours la vraie motivation pour mes réussites. Les mots me manquent pour décrire mon amour et mon appréciation pour toi.

A mon mari *Nadir Daddi Oubekka*

Pour l'amour et l'affection qui nous unissent.

Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve.

Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve.

A mes chers enfants

Wassim, Youcef et Mazigh

Ma passion. Mon bonheur. Ma joie de vivre. Ma raison d'exister. Ma plus belle réussite.

A ma grand-mère

A ma belle-mère et mon beau-père

A ma sœur et mes frères

A mes belles sœurs et

A mes beaux frères

Les personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé

A ma chère amie *Safa* et à sa famille

A mes amies

Kadidja, soumia, zineb, Amira, Malak et Ferial

Dalila

Liste des abréviations

DID: Diabète insulino-dépendant

DNID: Diabète non insulino-dépendant

DT: Diabète type

I.P.: Intra Péritonéale

MO: *Moringa oleifera*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P.C.: Poids Corporel

ROS: Reactive oxygen species

STZ: Streptozotocine

TCD: Tubule contourné distal

TCP: Tubule contourné proximal

ملخص

مرض السكري هو مرض استقلابي يصيب الناس في جميع أنحاء العالم، ويتميز بارتفاع السكر في الدم بسبب نقص الأنسولين، والذي يمكن أن يكون مطلقاً أو نسبياً. وقد دفعت المضاعفات المرتبطة بهذا المرض وعدم فعالية العلاجات المستخدمة منظمة الصحة العالمية إلى مواجهة التحدي المتمثل في العودة إلى الطب التقليدي. الهدف من هذا العمل هو دراسة التأثير النسيجي للمستخلص المائي لأوراق *Moringa oleifera* على فئران مصابة بداء السكري بواسطة الستربتوزوتوسين (دراسة نسيجية).

تم الحصول على الكبد والبنكرياس والكلية المعنية بدراسة النسيجية من فئران عولجت سابقاً لمدة 30 يوماً بالمستخلص المائي لأوراق *Moringa oleifera* بجرعة وحيدة من 200 مجم / كجم من وزن الجسم. تم فحص التغيرات النسيجية المرضية على أعضاء المجموعات الأربعة (04) من الحيوانات (المجموعة الشاهدة، المجموعة السليمة المُعالجة، المجموعة المصابة بداء السكري والمجموعة المصابة بداء السكري المعالجة) .

أظهرت الدراسة النسيجية ان مستخلصنا المائي يساهم في تجديد خلايا الكبد وتحسين بنية الكبد و استعادة الخلايا β لجزر لانجرهانس، مع ملاحظة تحسن البنية النسيجية الكلوية. من النتائج التي تم الحصول عليها *Moringa oleifera* لديها إمكانات جيدة لتجديد الأنسجة التالفة ويمكن أن تقلل من الاضطرابات الناتجة عن مرض السكري.

الكلمات المفتاحية : مرض السكري ، الدراسة النسيجية، *Moringa oleifera* ، فئران ويستار، ستريبتوزوتوسين، تأثير مضاد لفرط السكر، كبد، بنكرياس، كلية.

Résumé

Le diabète sucré est une maladie métabolique qui touche des personnes dans le monde entier, caractérisé par une hyperglycémie due à une insuffisance d'insuline, qui peut être absolue ou relative. Les complications associées à cette maladie et le manque d'efficacité des traitements utilisés ont poussé l'OMS à relever le défi du retour à la médecine traditionnelle.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet histologique de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* sur des rats Wistar rendus diabétiques par streptozotocine (étude histologique).

Le foie, le pancréas et les reins concernés par notre étude histologique ont été récupérés à partir des rats Wistar traités précédemment pendant 30 jours par l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* à une dose unique de 200mg/kg de poids corporel. Des changements histopathologiques ont été évalués sur les organes de quatre (04) lots d'animaux (lot contrôle, lot sain traité, lot diabétique et lot diabétique traité).

L'étude histologique montre que notre extrait provoque une régénération des hépatocytes et une amélioration de l'architecture du foie, une restauration des cellules β des îlots de Langerhans et la récupération de l'histoarchitecture du parenchyme rénal, étant que résultats, *Moringa oleifera* possède un bon potentiel pour régénérer les tissus endommagés et peut réduire les troubles résultants du diabète.

Mots clés : diabète sucré, étude histologique, *Moringa oleifera*, rats Wistar, streptozotocine, effet antidiabétique, foie, pancréas, reins.

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease that affects people all over the world, characterized by hyperglycemia due to insulin insufficiency, which can be absolute or relative. The complications associated with this disease and the lack of effectiveness of the treatments used have pushed the WHO to take up the challenge of returning to traditional medicine.

The objective of this work is to study the histological effect of the aqueous extract of *Moringa oleifera* leaves on Wistar rats made diabetic by streptozotocin (histological study).

The liver, pancreas and kidneys involved in our histological study recovered from Wistar rat treated rats for 30 days with the aqueous extract of *Moringa oleifera* leaves with a unique dose of 200mg/kg body weight. Histopathological changes were examined on the organs of four (04) batches of animals (control batch, healthy treated batch, diabetic batch and diabetic treated batch) examined histopathological changes.

The histological study showed that our aqueous extract makes an improvement in the architecture of the pancreas, liver, and kidneys, as a result, *Moringa oleifera* has a good potential to regenerate damaged tissues and can reduce the disorders resulting from diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, histological study, *Moringa oleifera*, Wistar rats, streptozotocin, antidiabetic effect, liver, pancreas, kidneys.

Table des matières

Introduction.....	1
-------------------	---

Partie I : Synthèse Bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le diabète	3
I.1. Diabète	3
I.2. Classification du diabète	3
I.2.1. Le diabète type 1 (DT1).....	3
I.2.1.1. Facteurs favorisant l'apparition du diabète type 1	4
I.2.2. Le diabète de type 2 (DT2)	5
I.3. Physiopathologie du diabète.....	5
I.4. Symptômes	6
I.5. Les complications du diabète	6
I.5.1. Les complications aiguës	6
a) L'hypoglycémie	6
b) L'acidocétose	6
c) Le coma hyperosmolaire	7
I.5.2. Les complications chroniques.....	7
a) La rétinopathie diabétique.....	7
b) La neuropathie diabétique.....	7
c) La néphropathie diabétique	7
I.6. Critères de diagnostic du diabète	8
I.7. Diabète et les organes.....	8
I.7.1. Pancréas	8
I.7.1.1. Pancréas endocrine.....	9
I.7.1.2. Pancréas et diabète	9
I.7.2. Foie	10
I.7.2.1. Anatomie et histologie du foie	10
I.7.2.2. Foie et le diabète	11
I.7.3. Rein	11

I.7.3.1. Anatomie et histologie du rein	11
I.7.3.2. Rein et le diabète.....	13
I.8. Prévention et traitement du diabète	13
I.8.1. Prévention	13
I.8.2. Traitement du diabète	13
I.8.2.1. Insulinothérapie.....	13
I.8.2.2. Antidiabétiques oraux	14
I.8.2.3. Phytothérapie	15
Chapitre II. Généralités sur <i>Moringa oleifera</i>	17
II.1. Origine et distribution de <i>Moringa oleifera</i> (MO).....	17
II.2. Classification.....	17
II.3. Morphologie.....	17
II.3.1. Tronc.....	18
II.3.2. Feuilles.....	18
II.3.3. Fleurs	18
II.3.4. Fruits	18
II.3.5. Graines.....	18
II.4. Composants phyto chimique de <i>Moringa oleifera</i> (MO)	20
II.4.1. Polyphénols	20
II.4.1.1. Flavonoïdes.....	20
II.4.1.2. Acides phénoliques.....	21
II.4.1.3. Tannins	21
II.4.2. Vitamines.....	21
II.4.3. Les minéraux	22
II.5. Les activités biologiques de <i>Moringa oleifera</i>	22
II.5.1. Activité antidiabétique.....	23
II.5.2. Activité antioxydante.....	23
II.5.3. Activité anticancéreuse.....	24
II.5.4. Activité anti-inflammatoire	24
II.6. Utilisation de <i>Moringa oleifera</i>	24
II.6.1. Alimentation	24
II.6.2. En médecine	25
II.6.3. Traitement de l'eau.....	25

Partie II-Matériel et méthodes

I. Protocole de l'étude biochimique	26
I.1. Préparation du matériel végétal et de l'extrait aqueux de la plante	26
I.2. Adaptation	26
I.3. Diabète expérimental par streptozotocine	27
I.4. Protocole expérimental de traitement	27
II. Etude histologique	28
II.1. Rinçage	29
II.2. Déshydratation et éclaircissement	30
II.3. paraffinage et mise en bloc	30
II.4. Confection et étalement des coupes	30
II.5. Déparaffinage et rehydratation	31
II.6. Coloration par hématoxyline et éosine	32
II.7. Déshydratation et éclaircissement	32
II.8. Montage	32
II.9. Observation des coupes	33

Partie III : Résultats et discussion

I. Résultats	35
I.1. Histopathologie du foie	35
I.2. Histopathologie du pancréas	40
I.3. Histopathologie du rein	43
II. Discussion	48
II.1. L'effet sur le foie	48
II.2. L'effet sur le pancréas	49
II.3. L'effet sur le rein	50
Conclusion et perspectives	52
Références bibliographiques	54
Webographie	69
Annexe	

Liste des figures

Figure 1: Photomicrographie d'une section d'un pancreas humain	9
Figure 2: Aspect normal de l'histologie du foie d'un rat.....	11
Figure 3: histologie normal de rein du rat montrent les glomérules et les tubules.	12
Figure 4: Principaux tissus par lesquels les agents antidiabétiques oraux exercent leurs effets hypoglycémians.....	15
Figure 5: Les principales parties de <i>Moringa oleifera</i>	19
Figure 6: . Structure chimique des principaux flavonoïdes des feuilles de MO.	20
Figure 7: Dissection des rats	27
Figure 8: Organes des rats fixés dans le formol.....	28
Figure 9: A : Des cassettes marquées, B: organe fragmenté	28
Figure 10: Rinçage des cassettes à l'eau courante	30
Figure 12: Etalement d'un ruban de paraffine contenant l'échantillon dans le bain marie. ...	31
Figure 13: Coloration des coupes histologiques.	32
Figure 14: Le microscope optique (OPTIKA) utilisé pour l'observation des coupes.....	33
Figure 15: Photomicrographies sélectionnés des sections du foie des rats du lot témoin.....	35
Figure 16: Photomicrographies sélectionnés des sections du foie des rats sains traités par l'extrait aqueux des feuilles du MO.	36
Figure 17: Photomicrographies sélectionnés des sections du foie des rats diabétiques par STZ	37
FIGURE 18 A: Photomicrographies sélectionnées des sections du foie des rats diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuilles du MO.....	38
Figure 18 B et C: Photomicrographies sélectionnés des sections du foie des rats diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuilles du MO	39
Figure 19 : Photomicrographies sélectionnées des sections du pancréas des rats sains témoins.	40
Figure 20: Photomicrographie sélectionnée d'une section du pancréas des rats traités avec l'extrait aqueux des feuilles de MO.	41
Figure 21 : Photomicrographie sélectionnée d'une section du pancréas des rats diabétique par STZ.....	42
Figure 22: Photomicrographie sélectionnée des sections du pancréas des rats diabétiques traité par MO..	43
Figure 23: Photomicrographies sélectionnés des sections du rein des rats témoins,	44

Figure 24 : Photomicrographie sélectionnée du rein des rats sains traités par l'extrait aqueux des feuilles de MO.....	45
Figure 25: Photomicrographie sélectionnée des sections du rein des rats diabétiques.	46
Figure 26: Photomicrographie sélectionnée des sections du rein des rats sains traités par l'extrait aqueux des feuilles de MO..	47

Liste des tableaux

Tableau 1: Les critères du diagnostic du diabète	8
Tableau 2: Classification de <i>Moringa oleifera</i>	17
Tableau 3: Composition minérale des feuilles de <i>Moringa oleifera</i>	22
Tableau 4: Les étapes de la déshydratation et d'éclaircissement.	29
Tableau 5: Les étapes du déparaffinage et de la rehydratation.	31

Introduction

Introduction

Le diabète sucré est défini comme un groupe de troubles métaboliques d'étiologies multiples, caractérisés par une augmentation chronique du taux de glucose dans le sang résultant de défauts dans la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline ou les deux (**Simon, 2016**). La progression de cette maladie se produit de façon plus marquée dans les pays en voie de développement avec ses complications cardiovasculaires, rénales et ophtalmologiques qui la place parmi les pathologies chroniques qui menacent le plus l'humanité dans les années à venir (**Mathers, 2006**). Le diabète est une pandémie mondiale qui touche plus de 537 millions de personnes et ce nombre pourrait atteindre 643 millions en 2030 et 783 millions en 2045 [1].

L'Algérie connaît une transition épidémiologique constituée par le vieillissement de sa population, ce qui accroît le taux des diabétiques dans les populations urbaines et rurales (**Zaoui et al., 2007**). Des études épidémiologiques en Algérie indiquent que sa prévalence est entre 8 et 12 % et il présente la quatrième cause de décès (**Chami et al., 2015**). Devant l'augmentation considérable du nombre de diabétiques et les effets secondaires des médicaments antidiabétiques, une attention particulière a été donnée à l'utilisation des plantes médicinales dans le contrôle et le traitement de cette maladie (**Lakache et al., 2017**).

Les médicaments à base de plantes ont attiré l'attention du monde entier en tant que médecines alternatives utiles pour le traitement et la prévention des problèmes locaux de santé [2]. Les remèdes à base de plantes ont un effet thérapeutique et sont des interventions acceptables pour les maladies et les symptômes. Il est intéressant de noter que l'utilisation d'herbes médicinales augmente de plus en plus dans les populations modernes comme dans les pays en développement. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a rapporté qu'environ 80 % de la population des pays en développement utilisent des médicaments alternatifs. Environ vingt-cinq pour cent des médicaments prescrits et dispensés aux États-Unis contiennent au minimum un composant actif dérivé de la matière végétale (**Abdallah Ali Mahmoud, 2019**).

Le manque de données scientifiques prouvant l'efficacité et la sécurité des plantes médicinales est le principal obstacle à l'intégration de la phytothérapie dans les pratiques médicales modernes (**Abdallah Ali Mahmoud, 2019**). De ce fait, les remèdes à base de plantes nécessitent une évaluation approfondie de leurs effets pharmacologiques, de leur

sécurité et de leur innocuité, qui peut être réalisée par les nouvelles techniques biologiques (**Firenzuoli et Gori, 2007**). En Algérie, comme dans tous les pays du Maghreb et les pays en voie de développement, le recours à la médecine traditionnelle est largement répandu (**Daira, 2016**). L'Algérie, avec ses vastes forêts et ses zones de pâturage, regorge de plantes médicinales qui sont encore méconnues et exploitées de façon artisanale. En effet, l'utilisation des plantes médicinales et aromatiques pour l'industrie pharmaceutique, ainsi que pour la production alimentaire, reste un domaine vierge (**Miara et al., 2013**). Plusieurs remèdes à base de plantes sont recommandés pour soigner le diabète sucré (**Daira, 2016**).

Moringa oleifera L., par ses caractéristiques nutritionnelles très importantes dans ces différentes parties (feuilles et l'huile extraite des graines), demeure une plante de cueillette en raison de ces multiples utilisations dans l'alimentation, la médecine traditionnelle et cosmétique (**Abderrazak et Alim, 2020**). De nombreuses études ont démontré son effet antidiabétique bien qu'elle est largement utilisée dans la médecine ayurvédique pour le traitement des problèmes cardiaques et circulatoires (**Gupta et al., 2012**).

C'est dans ce cadre-là que s'articule l'objectif de la présente étude qui est de mettre en évidence l'effet histologique de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* sur des rats Wistar rendus diabétiques par streptozotocine par une étude histologique au niveau du foie, du rein et du pancréas.

Partie I : Synthèse Bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le diabète

I.1. Diabète

La glycémie représente la concentration sanguine en glucose. Ce dernier est une molécule essentielle au fonctionnement cellulaire car il est la principale source d'énergie. Une partie du glucose sanguin est transformée sous forme de glycogène, forme de réserve de glucose, stockée principalement dans le foie et mobilisable à tout moment pour compenser une glycémie trop basse. Tous ces mécanismes complexes sont sous la régulation de plusieurs hormones dont notamment l'insuline fait partie, qui est la principale hormone ayant pour rôle une diminution de la glycémie par différents mécanismes lorsque celle-ci augmente (**Lakache et al., 2017**). Les personnes atteintes du diabète ont généralement des problèmes à faire la conversion du glucose en énergie, ce qui conduit à la fatigue et aux nombreuses autres complications graves (**Hamdi, 2019**).

Le diabète sucré est défini comme un groupe de troubles métaboliques de nombreuses étiologies, caractérisé par une augmentation chronique de la glycémie résultant de défauts dans la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline ou les deux (**Simon, 2016**). La glycémie est régulée par l'insuline, une hormone qui est normalement produite par des cellules spécialisées du pancréas : les cellules β des îlots de Langerhans. Elle assure le transport et le stockage du glucose depuis le sang vers les muscles, le foie ou le tissu adipeux (**Debbab, 2021**).

I.2. Classification du diabète

L'OMS distingue deux grands groupes de diabète en fonction de l'origine de l'hyperglycémie, le diabète type 1 et le diabète type 2, qui représentent 90 % des diabétiques (**Boullu et al., 2009**).

I.2.1. Le diabète type 1 (DT1)

Le diabète de type 1, aussi appelé diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète maigre ou diabète juvénile puisqu'il apparaît chez l'enfant ou le jeune adulte, représente 5 à 10% de tous les cas de diabète (**Cicoella et al., 2012**). Ce type de diabète est une maladie auto-immune, le système immunitaire détruit progressivement les cellules β des îlots de Langerhans (**Holt et al., 2017**).

L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules β fonctionnelles, ce manque d'insuline rend l'administration de cette hormone indispensable (**Grimaldi, 2000 ; Mayer-Davis, 2017**).

I.2.1.1. Facteurs favorisant l'apparition du diabète type 1

a) Facteurs environnementaux

Ces facteurs peuvent causer l'auto-immunité de l'organisme qui est responsable de la destruction des cellules β . En effet, ce processus d'auto-immunité peut évoluer durant de nombreuses années (5 à 10 ans) avant d'être diagnostiqué (**Morran *et al.*, 2008**). Parmi ces facteurs on trouve :

-Agents infectieux

Certains virus -cas particulier de la rubéole congénitale, atteinte fœtale lors de la primo-infection de la femme enceinte au cours du premier trimestre- jouent un rôle important dans le déclenchement du diabète de type 1 (**Dubois-Laforgue, 2007**).

-Facteurs toxiques

L'alloxane, la streptozotocine, la pentamidine et le pyrinuron (raticide) affectent directement la cellule β ; la susceptibilité à chaque agent est variable selon les espèces (**Raverot, 2004**).

b) Facteurs immunitaires

Le système immunitaire joue un rôle protecteur vis-à-vis des agressions extérieures. Il arrive malheureusement que ce système s'attaque aux propres constituants du corps. Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules bêta productrices de l'insuline, par les lymphocytes T du système immunitaire (**Bouhouche, 2014**).

c) Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la modification du risque de la maladie. En effet, les recherches sur les diabétiques du type 1 montrent que certains gènes protègent contre le DT1 et d'autres offrent une susceptibilité (**Lette et Rioux, 2008 ; Pociot et Lernmark, 2016**).

I.2.2. Le diabète de type 2 (DT2)

Le diabète de type 2 est appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète gras ou aussi diabète de la maturité qui est son ancien qualificatif car habituellement observé chez les plus de 40 ans. Il apparaît généralement suite au problème d'une résistance à l'insuline : les cellules pancréatiques sont capables de produire l'insuline, mais les cellules périphériques du corps humain ne parviennent pas à utiliser l'insuline d'où l'apparition d'hyperglycémie (Vivien, 2013). Il peut aussi apparaître suite à une perte progressive de la sécrétion d'insuline par les cellules β (Habtemariam, 2019).

I.2.2.2. Facteurs favorisant l'apparition du diabète type 2

a) Facteurs environnementaux

Le DT 2 est lié au mode de vie, les facteurs de risque principaux sont le surpoids, la sédentarité et une alimentation trop riche et inadaptée (excès de sucre et de graisse saturée) (Gorochov et Papo, 2002).

b) Facteurs génétiques

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille, ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2 (Howard et Lee, 2012).

I.3. Physiopathologie du diabète

Après la consommation d'aliments, les hydrates de carbone sont décomposés en molécules de glucose dans l'intestin. Le glucose est, par la suite, absorbé dans la circulation sanguine, ce qui augmente la glycémie. Cette augmentation du taux de glucose dans le sang stimule la sécrétion d'insuline par la cellule bêta du pancréas. L'insuline, à son tour, se lie à des récepteurs cellulaires spécifiques et facilite l'entrée du glucose dans la cellule qui l'utilise comme source d'énergie. L'augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas et l'utilisation cellulaire du glucose entraîne une baisse du taux de glucose dans le sang (Mealey et Oates, 2006).

Si la production et l'utilisation d'insuline sont altérées par la maladie, la dynamique du glucose sanguin changera également. Alors si la production d'insuline est diminuée, l'entrée du glucose dans les cellules est inhibée, ce qui entraîne une hyperglycémie. Le même effet

sera observé si l'insuline est sécrétée par le pancréas mais n'est pas utilisée correctement par les cellules cibles (**Mealey et Oates, 2006**).

I.4. Symptômes

Le diabète type 1 est habituellement révélé suite à une apparition soudaine de symptômes et en contrepartie, le diabète type 2 est souvent détecté par hasard (**Balkau, 2000**). Les symptômes communs qu'on observe sont les suivants :

- Un besoin plus fréquent d'uriner, de jour comme de nuit ;
- Une soif intense ;
- Une augmentation de l'appétit mais un poids qui diminue ;
- Une vision trouble ;
- La somnolence, voire le coma (**Balkau, 2000**).

I.5. Les complications du diabète

L'hyperglycémie chronique du diabète conduit à un stress oxydant qui est impliqué dans la physiopathologie des complications du diabète (**Bonnefont-Rousselot et al., 2004**). Ces complications sont une cause majeure d'invalidité, de réduction de la qualité de vie et de décès. Le diabète entraîne généralement des complications aiguës et chroniques (**Abdallah Ali Mahmoud, 2019**).

I.5.1. Les complications aiguës

a) L'hypoglycémie

C'est une complication fréquente et désagréable survenant le plus souvent chez les diabétiques de type 1 et qui peut, dans de rares cas, engager le pronostic vital du patient en provoquant un coma hypoglycémique (**Debbab, 2021**).

b) L'acidocétose

L'acidocétose diabétique est une complication sévère du diabète, elle se caractérise par l'hyperglycémie, souvent supérieure à 20 mmol/L. Elle survient chez les diabétiques de type 1 mais aussi chez les diabétiques de type 2 en situation de stress biologique ou insulino-réquant. Une carence profonde en insuline induit aussi une accumulation de

substances chimiques toxiques dans le sang et les urines (**Tenoutasse *et al.*, 2010 ; Geoffroy et Gonthier, 2012**).

c) Le coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire, un syndrome clinicobiologique associant une hyperglycémie ≥ 6 g/L, une profonde déshydratation avec hyperosmolalité plasmatique (> 350 mOsm/kg) forme grave de décompensation du diabète, survient majoritairement chez le sujet âgé atteint de diabète de type 2. La mortalité par cette complication reste encore élevée : entre 20 et 40 % en raison des complications et du terrain largement dominé par les sujets âgés (**Carlier et Amouyal, 2018**).

I.5.2. Les complications chroniques

a) La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique survient chez 75 % des personnes atteintes de diabète depuis plus de 15 ans, elle est la cause la plus fréquente de cécité chez les individus en âge actif. Le risque de développer une rétinopathie diabétique ou d'autres complications microvasculaires du diabète dépend de la durée et de l'intensité de la maladie (**Sánchez-Thorin, 1998 ; Harding *et al.*, 2003**).

b) La neuropathie diabétique

La neuropathie périphérique dans le diabète peut se manifester sous plusieurs formes différentes, notamment des neuropathies sensorielles, focales/multifocales et autonomes. La perte de sensation périphérique qui, lorsqu'elle est associée à une altération de la jonction microvasculaire et macrovasculaire dans la périphérie, peut contribuer à la non-guérison des ulcères, la principale cause d'amputation non traumatique. La neuropathie autonome peut impliquer de multiples systèmes, y compris gastro-intestinal, génito-urinaire, cardiovasculaire et métabolique (**Yagihashi *et al.*, 2007**).

c) La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est développée chez 35 à 45 % des patients atteints de diabète de type 1 et chez moins de 20 % des patients atteints de diabète de type 2. Elle est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale (**Strippoli *et al.*, 2003**).

L'atteinte rénale est silencieuse et asymptomatique, les diabétiques doivent donc faire un dépistage annuel récurrent (**Roussel, 2011**).

I.6. Critères de diagnostic du diabète

Les critères de diagnostic du diabète sont étayés par des analyses de sang (**Sacks et al., 2011**). Le diagnostic du diabète peut être essentiellement posé si l'un des éléments indiqués dans (**Tableau 1**) est présent (**Punthakee et al., 2018**).

Tableau 1 : Les critères de diagnostic du diabète (**Punthakee et al., 2018**).

<p>Glycémie à jeun (FPG) \geq 126 mg/dL (7,0 mmol/L) À jeun veut dire : aucun apport calorique depuis au moins 8 h</p> <p>ou</p> <p>Taux d'HbA1c \geq 6,5 % (chez les adultes) Mesuré à l'aide d'un test normalisé et validé, en l'absence de facteurs compromettant la fiabilité du taux d'HbA1c et non en cas de diabète de type 1 soupçonné</p> <p>ou</p> <p>Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L) C'est le test de tolérance au glucose per os (TTGO) qui devrait être réalisé comme décrit par l'OMS</p> <p>ou</p> <p>Glycémie aléatoire \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</p>

I.7. Diabète et les organes

I.7.1. Pancréas

Le pancréas est une glande abdominale annexée au tube digestif, appartenant à la cavité péritonéale située derrière l'estomac. Chez l'homme, le pancréas avoisine les 15 cm de long pour une masse allant de 70 à 100g. Le pancréas comporte deux parties distinctes tant au niveau anatomique que fonctionnel : une partie exocrine et une partie endocrine (**Papin, 2009**) :

I.7.1.1. Pancréas exocrine

Le pancréas exocrine est la partie qui sécrète le suc gastrique qui contient des pro-enzymes (trypsinogène, chymotrypsinogène), des lipases, des amylases responsables de la dégradation des aliments en éléments simples qui peuvent être digérés et absorbés par l'intestin (**Papin, 2009**). Il est composé de cellules glandulaires groupées en acini à l'intérieur des lobules

(Lafitte, 2012). Les cellules acineuses représentent 80% de la masse parenchymateuse du pancréas exocrine (Boullu *et al.*, 2009).

I.7.1.2. Pancréas endocrine

En 1869 LANGERHANS a décrit les îlots pour la première fois, c'est un amas de cellules polygonales d'aspect homogène mais le rôle endocrine fut montré par l'histologiste français LAGUESSE en 1893 (Stolokowski, 1969). Ce rôle est dévolu à des amas de cellules disséminés dans l'organe, ce sont les îlots de Langerhans (**Figure 1**) (Dadoune, 1990).

Les îlots de Langerhans sont de taille très variable ; environ 70 % d'entre eux ont un diamètre compris entre 50 et 250µm chez l'homme, la moyenne se situant entre 100 et 150µm (Hellman, 1959). Le nombre d'îlots est estimé de 500 000 à 1 million, alors qu'il y en a beaucoup moins chez les animaux plus petits (Longnecker et Wilson, 1991) ; (Korc, 1993).

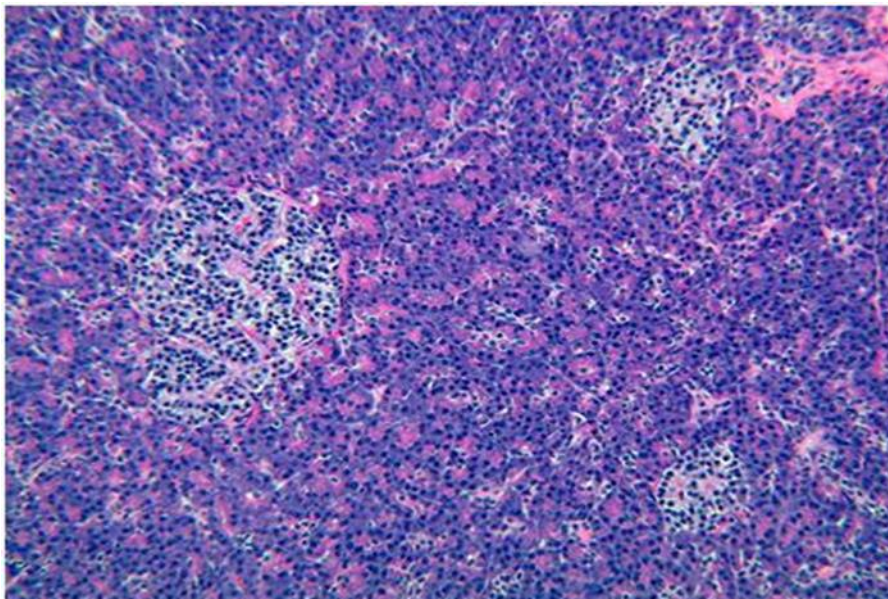


Figure 1: Aspect normal de l'histologie d'un pancréas humain avec trois îlots (Coloration H&E) (dans le fond du tissu acinaire plus abondant avec un petit conduit dans le coin supérieur droit de l'image. Les cellules des îlots sont plus petites et ont un cytoplasme plus pâle que les cellules acinaires) (Longnecker, 2021).

I.7.1.2. Pancréas et diabète

Le diabète sucré se développe en réponse à une altération des cellules β des îlots du pancréas qui sécrètent l'insuline. Cette altération peut résulter d'un diabète essentiel au cours duquel les cellules β des îlots de Langerhans sont détruites par le système auto-immune ou

être une réponse diabétique secondaire à d'autres maladies essentielles comme une maladie du pancréas, un excès d'hormones anti-insuline, des conditions médicamenteuses ou des anomalies génétiques autres que celles liées au diabète essentiel. Dans chaque cas, les cellules β des îlots de Langerhans ne peuvent pas produire d'insuline en quantité suffisante pour assurer une bonne assimilation du glucose par les cellules de l'organisme (**Bouhouche, 2014**).

I.7.2. Foie

I.7.2.1. Anatomie et histologie du foie

Le foie est le plus gros organe du corps humain. Il pèse près de 2 kg chez l'adulte et remplit un certain nombre de fonctions fondamentales, notamment le contrôle de la glycémie, la dégradation des substances toxiques et la production de la bile (**Coujard *et al.*, 1980**).

Les hépatocytes (ou cellules du foie) s'organisent en petits groupes, les lobules, autour d'une veine centrale. Ce sont de véritables usines biochimiques, assurant de nombreuses fonctions métaboliques (**Figure 2**).

Les hépatocytes ont une forme polyédrique de 20-30 μm de côté. Elles sont organisées en travées, appelées travées de Remak. Elles ont la particularité de comporter parfois deux noyaux, alors que la plupart des cellules eucaryotes n'en ont qu'un (**Grignon, 1997**). Elles sont ainsi organisées en acinus qui constituent 70 % des cellules du foie (**Si-Tayeb *et al.*, 2010**).

Les sinusoides hépatiques sont des vaisseaux dont la paroi est délimitée par des cellules endothéliales. L'espace entre la membrane sinusoidale et les cellules endothéliales est appelé espace de Disse (**Catala *et al.*, 2007**).

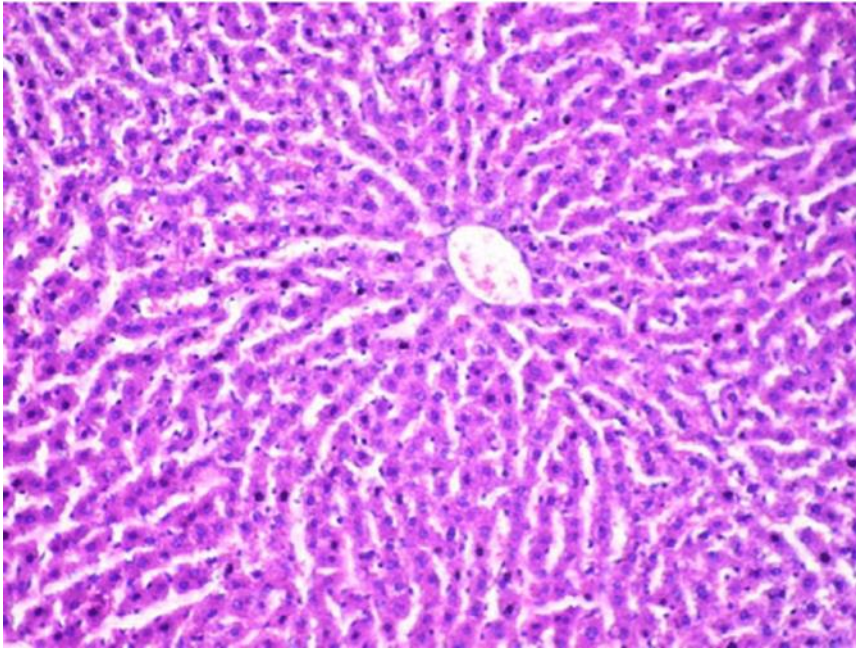


Figure 2: Aspect normal de l'histologie du foie d'un rat (Hematoxyline and Eosine coloration (H&E) X100 (**Basarslan et al., 2013**)).

I.7.2.2. Foie et le diabète

Il est connu qu'un diabète déséquilibré fait courir au niveau du cœur, des artères et des reins, et on sait moins que le foie est menacé par l'hyperglycémie chronique. Les personnes diabétiques de type 2 ont un risque élevé de développer des maladies métaboliques du foie [3].

La résistance à l'insuline est fortement associée aux maladies chroniques du foie et constitue une caractéristique physiopathologique du diabète (**Petrides et al., 1994**). Dans ce cas, la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques (adipeux et musculaires) joue un rôle central dans la perturbation de l'homéostasie glucidique (**Gunlding et al., 2012**). Les lésions du parenchyme hépatique, et des facteurs exogènes comme le virus de l'hépatite C, sont responsables du développement du diabète (**Kawaguchi et al., 2011**).

I.7.3. Rein

I.7.3.1. Anatomie et histologie du rein

Chez l'homme les reins sont des organes en forme d'haricot, mesure 12 cm de haut ; 6cm de large et 3 cm d'épaisseur placés au-dessous des dernières cotes de chaque côté de la colonne vertébrale lombaire (**Christèle, 2008**). On distingue deux zones dans un rein : la zone du cortex (externe) et la zone du médulla (interne) (**Belkacemie et Khadir, 2015**). L'étude

histologique du cortex et de la médulla révèle l'existence d'un tissu appelé parenchyme rénal. Il est formé d'une multitude d'éléments microscopiques (environ un million par rein) portant le nom de néphron au sein desquels les urines sont élaborées (**Belkacemie et Khadir, 2015**). Le néphron est composé d'un corpuscule rénal et des tubules (**Figure 3**) (**Marieb, 2005**).

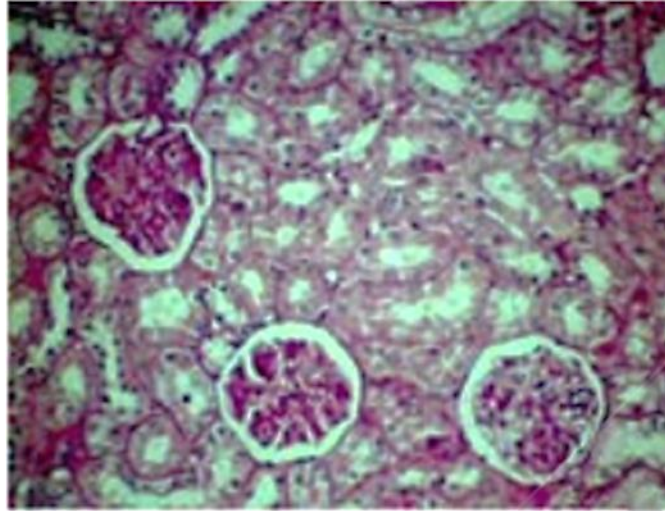


Figure 3. Aspect normal de l'histologie du rein d'un rat (**Ghanbari et al., 2015**).

Le corpuscule rénal est composé d'une partie vasculaire appelé le "glomérule" et entouré d'une enveloppe épithéliale appelée la "capsule de Bowman qui est revêtue de deux feuillets épithéliaux séparés par un espace appelé la chambre urinaire, à travers laquelle l'ultrafiltrat circule avant d'intégrer le système tubulaire (**Bignon, 2017**).

Les tubules sont composés de trois parties distinctes :

- Le tubule contourné proximal (TCP) localisé dans le cortex rénal, se trouve en continuité avec la capsule de Bowman. Sa paroi est tapissée d'une couche unique de cellules épithéliales (**Christèle, 2008**).
- Le tubule contourné distal (TCD) localisé dans le cortex rénal, fait suite à la branche ascendante de l'anse de Henlé. Sa paroi est pourvue d'une couche unique de cellules épithéliales. En raison de son agencement, une petite région du tubule contourné distal vient s'accoler à la paroi de l'artériole glomérulaire afférente où les cellules du TCD deviennent cylindriques et sont appelées macula densa (**Christèle, 2008**).
- Le tube collecteur de Bellini recueille les urines élaborées par plusieurs néphrons et parcourt la médulla rénale déversant les urines dans les voies urinaires hautes (les petits calices) (**Christèle, 2008**).

I.7.3.2. Rein et le diabète

Le rein est l'une des cibles privilégiées des problèmes liés au diabète. L'hyperglycémie affecte la fonction des petits vaisseaux sanguins et du rein. L'atteinte du filtre rénal, le néphron, est une complication rénale du diabète, ou néphropathie diabétique (**El-Bouhi *et al.*, 2018**).

Au premier stade, si le rein est atteint, il y a un risque de développer une maladie rénale chronique, qui peut conduire à une insuffisance rénale à long terme (**El-Bouhi *et al.*, 2018**).

I.8. Prévention et traitement du diabète

I.8.1. Prévention

Il n'existe actuellement aucune prévention efficace et sûre contre le diabète de type 1, malgré un grand nombre d'essais cliniques visant à stopper la destruction auto-immune des cellules β du pancréas. Un mode de vie sain qui évite à la fois la suralimentation et la sédentarité est recommandé pour les groupes à haut risque tels que les frères et sœurs d'enfants atteints de diabète de type 1 [4].

De nombreuses études indiquent que la majorité des cas de diabète de type 2 pourraient être évités par une alimentation saine et une activité physique régulière. Une alimentation saine consiste à réduire la quantité de calories en cas de surpoids, à remplacer les graisses saturées (crème, fromage, beurre, etc.) par des graisses insaturées (avocats, noix, huiles d'olive et végétales, etc.), à consommer des fibres alimentaires (fruits, légumes, céréales complètes, etc.) et à éviter le tabac, l'alcool et le sucre ajouté [(**Duclos *et al.*, 2010 ; Sigal *et al.*, 2018**)].

I.8.2. Traitement du diabète

I.8.2.1. Insulinothérapie

L'insulinothérapie vise à améliorer la qualité de vie des patients, les diabétiques de type 1 doivent injecter de l'insuline dès la découverte du diabète. Cependant pour les diabétiques de type 2, l'insulinothérapie devient nécessaire après une certaine évolution de la maladie, lorsque l'insuline n'est pas produite en quantité suffisante par le pancréas [5].

Il existe de nombreux types d'insulines utilisés pour traiter le diabète. Ils sont classés en fonction de la rapidité de leur effet thérapeutique, du moment où ils atteignent leur "pic"

d'action (c'est-à-dire lorsque la concentration d'insuline dans le sang est la plus élevée) et de la durée de leurs effets (**Tuomilehto *et al.*, 2001**).

I.8.2.2. Antidiabétiques oraux

a- Sulfamides

Ce sont des hypoglycémiants puissants qui diminuent l'hémoglobine glyquée l'HbA1c en moyenne de 1 à 1,5 %. Comparés à d'autres hypoglycémiants oraux tels que la metformine ou les glitazones, ils sont plus rapides et efficaces, dès le premier jour. Le gliclazide, le glimépiride et le glibenclamide sont les 3 principales formes galéniques de la classe thérapeutique des sulfamides hypoglycémiants (**Scheen, 2020**).

Les sulfamides hypoglycémiants agissent en stimulant la sécrétion d'insuline pancréatique à jeun et en amplifiant la réponse insulinaire au cours des repas. Le principal effet indésirable des sulfamides est le risque d'hypoglycémie (**Marre, 2017**).

b- Biguanides

Les biguanides, comme la metformine, ont une action anti-hyperglycémiant, Ils entraînent une baisse de 1 à 1,5% de l'HbA1c à terme en diminuant la production hépatique de glucose et en augmentant l'insulinosensibilité et l'utilisation périphérique du glucose (**Foretz et Viollet, 2009**).

c- Glinides

Les glinides ont le même mode d'action que les sulfamides hypoglycémiants mais ils diffèrent par leur durée d'action. Les glinides stimulent l'insulinosécrétion de façon plus brève et plus rapide que les sulfamides hypoglycémiants. Le risque d'hypoglycémie sévère consécutif à la prise de glinides est donc inférieur au risque lié aux sulfamides hypoglycémiants (**Faure, 2011**).

d- Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase intestinale

Les inhibiteurs des α -glucosidases sont une classe d'hypoglycémiants oraux actifs sur l'hyperglycémie postprandiale. Le principal représentant est l'acarbose, il agit en inhibant la digestion et donc l'absorption des sucres complexes au niveau intestinal et en précipitant leur élimination dans les selles. L'unique effet de l'acarbose est d'écarter les pics glycémiques

postprandiaux observés en cas de repas riches en sucres complexes. Ils doivent, pour cela, être administrés au début de repas (Faure, 2017).

Les principaux tissus cibles des agents antidiabétiques oraux agissent sont représentés dans la (Figure 4).

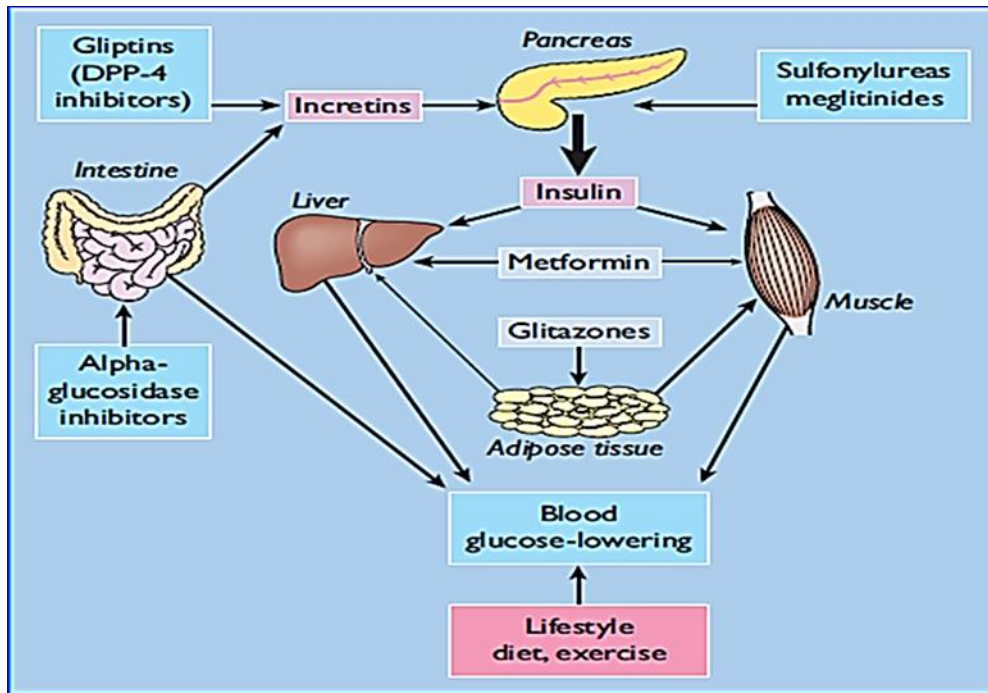


Figure 4: Principaux tissus par lesquels les agents antidiabétiques oraux exercent leurs effets hypoglycémifiants (Richard *et al.*, 2010).

I.8.2. 3. Phytothérapie

Outre les approches thérapeutiques comprenant le régime alimentaire et l'exercice physique, l'insulinothérapie ou les médicaments hypoglycémifiants oraux, les personnes atteintes de diabète ont aussi eu le recours à la médecine traditionnelle pour traiter leur maladie, notamment à l'utilisation d'un éventail de plantes. L'évaluation de l'effet antidiabétique de ces plantes et, par conséquent, la recherche d'ingrédients actifs peuvent constituer une voie prometteuse pour la mise au point de nouveaux produits antidiabétiques (Lakache *et al.*, 2017).

En Algérie, l'utilisation de plantes thérapeutiques est une option alternative par rapport à l'utilisation de médicaments synthétiques et la médecine traditionnelle est encore largement utilisée par la population algérienne pour soigner de nombreuses maladies, dont le diabète (Messeguem et Oulad hammadi, 2021).

Moringa oleifera (*ghosn al bane*) est parmi les plantes les plus utilisées en Algérie par les diabétiques. *Moringa oleifera* a également fait l'objet de plusieurs études démontrant son effet antidiabétique (**Hamza et al., 2009 ; Dadda et Drissi, 2021**).

Chapitre II : Généralités sur *Moringa oleifera*

Chapitre II. Généralités sur *Moringa oleifera*

II.1. Origine et distribution de *Moringa oleifera* (MO)

Moringa oleifera Lam est une variété naturellement cultivée du genre *Moringa* appartenant à la famille des Moringaceae. Il s'agit d'une espèce d'arbre de taille moyenne, originaire du Nord-Ouest de l'Inde (**Ramachandran et al., 1980 ; Mughal et al., 1999**). Elle a également été cultivée et naturalisée dans d'autres parties de l'Inde, du Pakistan, de l'Afghanistan, du Bangladesh, de l'Asie du Sud-Est, de l'Asie occidentale, de l'Afrique de l'Est et de l'Ouest (**Mahmood et al., 2010**). Actuellement, elle est largement distribuée un peu partout dans le monde (**Alhakmani et al., 2013**).

II.2. Classification

Moringa oleifera Lam. (Synonyme : *Moringa pterygosperma* Gaertner) appartient à la famille monogénérique des arbustes et arbres des Moringaceae qui comprend environ 13 espèces (**Laleye et al., 2015**). La classification de *Moringa oleifera* est présentée dans le (Tableau 2)

Tableau 2: Classification de *Moringa oleifera* (**Bichi, 2013**).

Règne	Végétal
Sous règne	Angiosperme
Division	Dicotylédones
Classe	Rosacées
Ordre	Brassicale
Famille	Moringaceae
Genre	<i>Moringa</i>
Espèce	<i>Moringa oleifera</i>

II.3. Morphologie

Moringa oleifera est un arbre pérenne, à croissance rapide, qui peut atteindre 7 à 12 m de hauteur et dont le tronc généralement droit (20 à 40cm de diamètre) atteint 1,5 à 2 m de haut avant de se ramifier, bien qu'il puisse parfois atteindre les 3 m (**Laleye et al. 2015**).

II.3.1. Tronc

Le diamètre du tronc varie entre 20 et 40cm et 1,5 à 2 m de haut avant de se ramifier ; il possède plusieurs branches. Le fût a un diamètre qui mesure entre 9 - 20cm et 1,3m de longueur (**Figure 5E**) (**Foidl et al., 2001**).

II.3.2. Feuilles

Les feuilles sont alternes, deux ou trois fois pennées et poussent surtout à l'extrémité des branches. Elles mesurent 20-70cm de long, pétiole avec un long 8-10 paires de pinnules portant chacune deux paires de folioles opposées, elliptiques ou obovales et une à l'apex, de 1-2cm de long ; avec des glandes à la base des pétioles et des pennes (**Figure 5A**) (**Morton, 1991**).

II.3.3. Fleurs

Après 8 à 12 mois, l'arbre commence à fleurir (**Price .2007**). Une inflorescence en panicule axillaire qui peut atteindre jusqu'à 30cm de long, portant de nombreuses fleurs odorantes actinomorphes bisexuées, jaune blanchâtre en forme de coupe à pédicelle de 1-2mm de long, sépales glabres de 5-6mm de long sur 1,8mm de large, pétales ovales de 7-10mm de long sur 1,8mm de large, glabres à l'extérieur, légèrement pubescents à l'intérieur et filaments de 6-8mm de long fortement pubescents (**Figure 5B**) (**Olson.2001**).

II.3.4. Fruits

Les fruits sont des gousses à trois lobes qui pendent des branches et mesurent de 20 à 60cm de long. Lorsqu'ils sont secs, ils s'ouvrent en trois parties. Chaque gousse contient entre 12 et 35 graines (**Figure 5C, D**) (**Foidl et al., 2001**).

II.3.5. Graines

Les graines sont rondes avec une coque semi-perméable brunâtre. La coque elle-même a trois ailes blanches qui vont de haut en bas à des intervalles de 120°. Chaque arbre peut produire entre 15 000 et 25 000 graines par an. Le poids moyen de chaque graine est de 0,3g (**Figure 5F**) (**Makkar et Becker, 1997**).

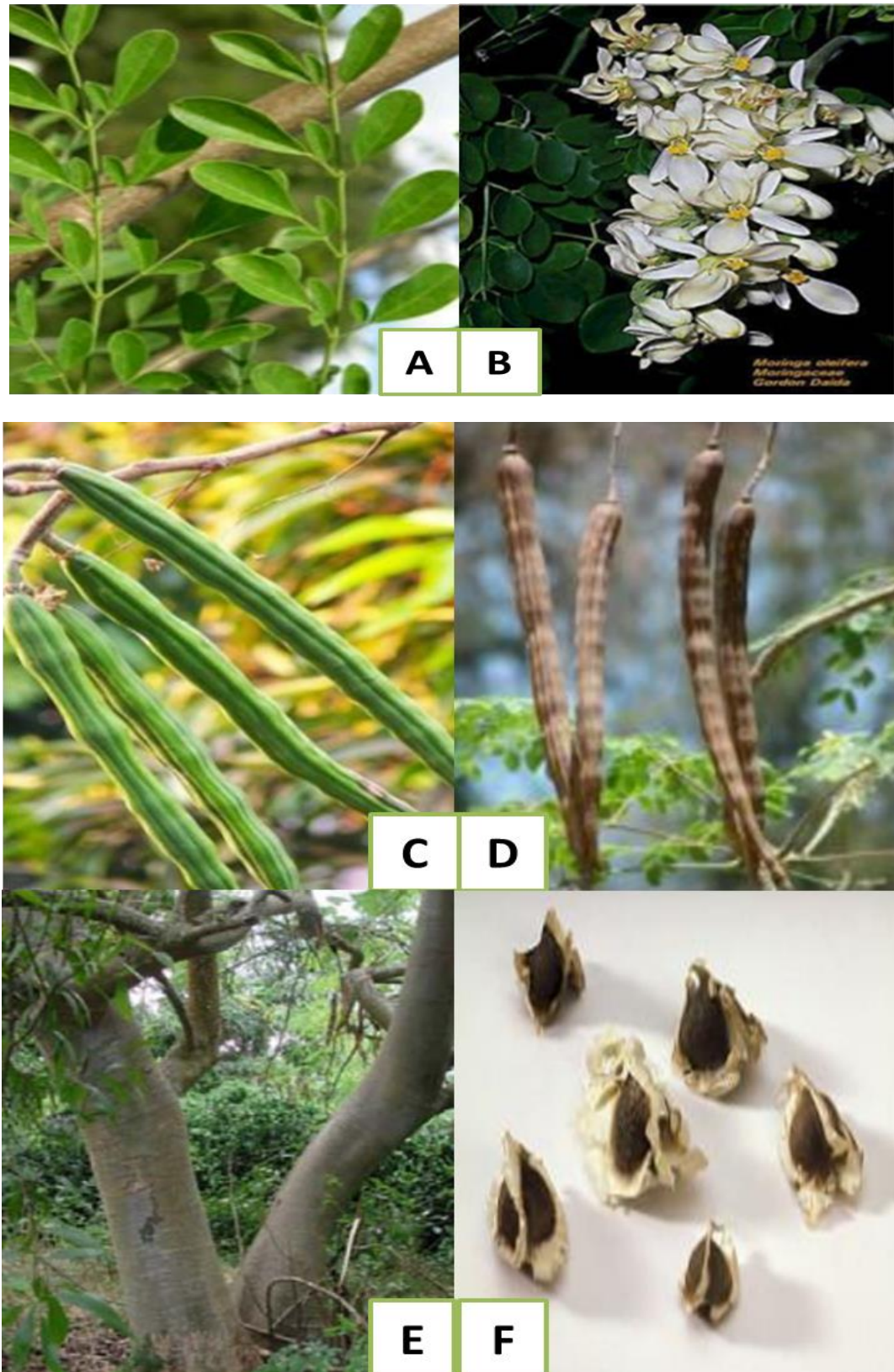


Figure 5: Les principales parties de *Moringa oleifera*. A : Les feuilles (Price .2007), B: Les fleurs, C et D : Gousses fraîches et Gousses sèches (Abderrezak et Alim .2020), E : Le tronc (Price .2007), F: Les graines (Belaidi et Tamerdjent, 2019).

II.4. Composants phyto chimique de *Moringa oleifera* (MO)

La MO a été reconnue comme source d'un grand nombre de composés bioactifs (**Martín et al., 2013 ; Saini et al., 2016**). Les parties les plus utilisées de la plante sont les feuilles, qui sont riches en vitamines, caroténoïdes, polyphénols, acides phénoliques, flavonoïdes, tanins, alcaloïdes, glucosinolates, isothiocyanates et saponines (**Leone et al., 2015**). Le nombre élevé de composés bioactifs pourrait expliquer les propriétés pharmacologiques des feuilles de MO. De nombreuses études, *in vitro* et *in vivo*, ont confirmé ces propriétés (**Leone et al., 2015**).

II.4.1. Polyphénols

II.4.1.1. Flavonoïdes

Les feuilles de MO sont une bonne source de flavonoïdes (**Pandey et al., 2009**). Les flavonoïdes, qui sont généralement synthétisés par la plante ont une structure commune avec un cycle benzo- γ -pyrone (**Kumar et al., 2013**). Il a été démontré que la consommation de flavonoïdes protégeait contre les maladies chroniques associées au stress oxydatif, notamment les maladies cardiovasculaires et le cancer. Les principaux flavonoïdes présents dans les feuilles de MO sont la myrecytine, la quercétine et le kaempférol (**Figure 6**) à des concentrations de 5,8 ; 0,207 et 7,57mg/g de matière sèche, respectivement (**Sultana et al., 2008 ; Coppin et al., 2013**).

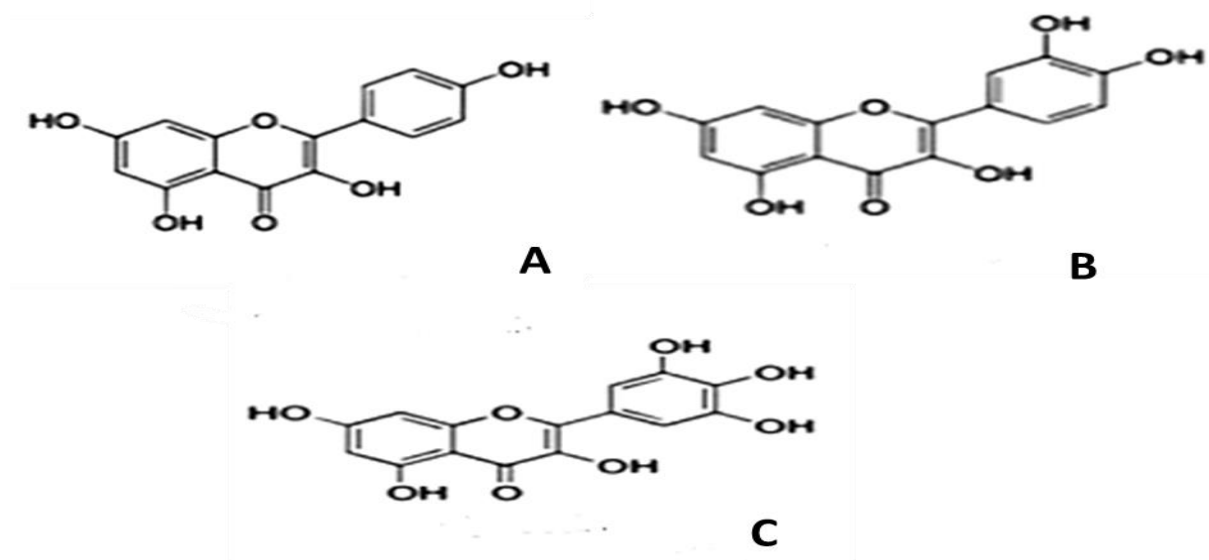


Figure 6. Structure chimique des principaux flavonoïdes des feuilles de MO.

A : Le kaempférol, B : La quercétine, C : la myrecytine (**Udikala et al., 2017**).

II.4.1.2. Acides phénoliques

Les acides phénoliques sont un sous-groupe de composés phénoliques, dérivés de l'acide hydroxybenzoïque et de l'acide hydroxycinnamique (El-Seedi *et al.*, 2012).

L'acide chlorogénique, qui est un ester de dihydrocinnamique (acide caféique) et de l'acide quinique, est un acide phénolique majeur dans les feuilles de *Moringa oleifera* (Amaglo *et al.*, 2010). L'acide chlorogénique peut avoir un effet bénéfique sur le métabolisme du glucose. Il a été démontré qu'il inhibe la glucose-6-phosphate translocase dans le foie du rat, réduisant ainsi la gluconéogenèse et la glycogénolyse hépatique (Hemmerle *et al.*, 1997 ; Karthikesan *et al.*, 2010).

II.4.1.3. Tannins

Les tanins sont des composés phénoliques hydrosolubles qui précipitent les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines. Leur concentration dans les feuilles séchées de MO varie entre 13,2 et 20,6g/kg (Teixeira *et al.*, 2014) et un peu plus dans les feuilles lyophilisées (Richter *et al.*, 2003).

Les tanins ont été rapportés comme ayant des propriétés anti-cancéreuses, anti-athérosclérotiques, anti-inflammatoires et anti-hépatotoxiques (Vergara-Jimenez *et al.*, 2017). Les tanins en général peuvent agir sur le glucose par divers mécanismes notamment une meilleure absorption du glucose dans le tissu périphérique, la stimulation de la sécrétion de l'insuline des cellules β du pancréas, la diminution de la glycation des protéines circulantes, notamment l'hémoglobine glyquée marqueur de l'état glycémique sur le long terme du diabète de type 2 (De boeck *et al.*, 2013).

II.4.2. Vitamines

Les feuilles fraîches de la MO sont une bonne source de vitamine (A) (Ferreira *et al.*, 2008). Il est bien établi que la vitamine (A) joue un rôle important dans la vision, la reproduction, la croissance et le développement embryonnaires, la compétence immunitaire et la différenciation cellulaire (Alvarez *et al.*, 2014).

Les feuilles de MO contiennent également 200mg/100g de vitamine C, une concentration supérieure à celle que l'on retrouve dans les oranges (Ramachandran *et al.*, 1980 ; Ferreira *et al.*, 2013). Une supplémentation en vitamine C pourrait compléter de manière intéressante un traitement antidiabétique (Pilardeau, 1995).

Les feuilles fraîches de MO sont aussi une bonne source de vitamine E, avec des concentrations similaires à celles trouvées dans les noix (Efiog *et al.*, 2013). Les diabétiques, ont une faible teneur en vitamine E qui représente un facteur de risque pour développer le diabète sucré. La supplémentation de cette vitamine chez des rats diabétiques améliore de manière significative la glycémie. La vitamine E participe probablement à la protection des cellules pancréatiques contre les dommages de radicaux libres (Amullullan *et al.*, 2002).

II.4.3. Les minéraux

Les feuilles de MO contiennent beaucoup de minéraux qui sont essentiels à la croissance et au développement, parmi lesquels le calcium est considéré comme l'un des plus importants minéraux pour la croissance humaine (Vergara-Jimenez *et al.*, 2017).

Les feuilles de *M. oleifera* présentent environ 25,5-31,03mg de zinc/kg, ce qui correspond à l'exigence en besoins quotidiens en zinc dans l'alimentation (Oduro *et al.*, 2008). En outre, les gousses des feuilles de Moringa contiennent une quantité élevée de Mg, K, MN, P, Na et Ca (Tableau3) (Aslam *et al.*, 2005).

Tableau 3: Composition minérale des feuilles de *Moringa oleifera* (mg/100g⁻¹).

Parameters	MOLM
Na	67.72
K	193.94
P	905.80
Ca	230.88
Mg	19.70
Zn	10.62
Fe	318.61
Cu	2.77
Mn	12.16
Cr	ND
Pb	0.46

MOLM: *Moringa oleifera* leaf meal, ND = not detected.

II.5. Les activités biologiques de *Moringa oleifera*

Le *Moringa* a été pratiquement utilisé dans le domaine médicinal, à travers des décennies, pour guérir un grand nombre de conditions aiguës et chroniques. Des études *in vitro* et *in vivo* avec la plante ont montré son efficacité dans le traitement de l'inflammation, l'hyperlipidémie

et l'hyperglycémie. Les propriétés de ses constituants phyto chimiques, tels que les flavonols et les acides phénoliques, ont été liées à des activités anti-inflammatoires, anti-oxydantes et antibactériennes (Mbikay, 2012).

II.5.1. Activité antidiabétique

De nombreux composés présents dans les feuilles de MO pourraient être impliqués dans la régulation du glucose. Par exemple, les isothiocyanates ont été signalés comme réduisant la résistance à l'insuline ainsi que la gluconéogenèse hépatique. Les acides phénoliques et les flavonoïdes affectent l'homéostasie du glucose, en influençant la masse et la fonction des cellules β et augmentent la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques. Les composés phénoliques, les flavonoïdes et les tanins inhibent également les activités de la sucrase intestinale (Vergara-Jimenez *et al.*, 2017).

Les activités bénéfiques des feuilles de MO sur le métabolisme glucidique ont été expliquées par différents mécanismes, dont la prévention et la restauration de l'intégrité et de la fonction des cellules β , l'augmentation de l'activité de l'insuline, l'amélioration du captage et de l'utilisation du glucose. Les activités hypoglycémiques et anti hyperglycémiques des feuilles de MO pourrait être due à la présence de terpénoïdes, qui sont impliqués dans la stimulation des cellules β et la sécrétion ultérieure d'insuline. De plus, il a été démontré que les flavonoïdes jouent un rôle important dans l'action hypoglycémique (Vergara-Jimenez *et al.*, 2017).

II.5.2. Activité antioxydante

Le MO contient plus de 40 composés antioxydants naturels et est bien connu pour ses effets sur l'élimination des radicaux libres (Anwar *et al.*, 2007). L'isoquercétine, par exemple, a la plus forte activité antioxydante et présente un effet inhibiteur des ROS en augmentant l'expression des enzymes antioxydants (Vongsak *et al.*, 2013).

L'extrait de feuilles de MO contient également des tanins, des saponines, des flavonoïdes, des terpénoïdes et des glycosides, qui ont des propriétés médicinales. Ces composés se sont révélés être des antioxydants efficaces (Ayoola *et al.*, 2008 ; Davinelli *et al.*, 2015). Les composés phénoliques sont connus pour agir comme des antioxydants primaires (Murillo et Fernandez, 2017), en raison de leurs propriétés d'inactivation des radicaux libres lipidiques ou de prévention de la décomposition des hydroperoxydes en radicaux libres (Zheng et Wang, 2001).

II.5.3. Activité anticancéreuse

Le MO a été étudié pour ses propriétés chimiopréventives et il a été démontré qu'elle inhibe la croissance de plusieurs cellules cancéreuses humaines (**Karim et al., 2016**). La capacité des feuilles de MO à protéger les organismes et les cellules, associés au cancer et aux maladies dégénératives, a été rapportée dans plusieurs études (**Sidker et al., 2013 ; Khalafalla et al., 2010**) ont découvert que l'extrait des feuilles de MO inhibait la viabilité des cellules de leucémie myéloïde aiguë et de carcinome hépatocellulaire.

L'extrait de feuilles de MO s'est également avéré efficace contre les cellules cancéreuses du pancréas et du sein (**Khalafalla et al., 2010 ; Sidker et al., 2013**).

II.5.4. Activité anti-inflammatoire

De manière significative, la bioactivité de MO dépend de ses substances actives, qui sont liés aux différentes parties de cette plante et aux méthodes d'extraction utilisées. Notamment, dans certaines expériences, l'utilisation à faible dose de MO pourrait avoir un meilleur effet anti-inflammatoire (**Ferreira et al., 2008; Almatrafi et al., 2017; Kapse et al., 2017**).

L'extrait de feuilles de MO a inhibé la production de cytokines des macrophages humains (facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), interleukine-6 (IL-6) et IL-8) (**Kooltheat et al., 2014**). En outre, **Waterman et al. (2014)** ont signalé que le concentré de MO et les isothiocyanates diminuaient l'expression génétique et la production de marqueurs inflammatoires dans les macrophages. De plus, la quercétine peut être impliquée dans la réduction du processus inflammatoire en inhibant l'action du facteur neutre kappa-beta (NF- κ B) et les événements en aval dépendants du NF- κ B et l'inflammation qui s'ensuit (**Das et al., 2012**).

II.6. Utilisation de *Moringa oleifera*

II.6.1. Alimentation

Le *Moringa* pourrait être une source alimentaire extrêmement précieuse en raison de son profil nutritif élevé (**Fuglie, 1999**), et utilisé pour fortifier les sauces, les jus, les épices, le lait, le pain. Le *Moringa oleifera* est considéré comme l'un des arbres les plus utiles au monde, car presque chaque partie de l'arbre peut être utilisée pour l'alimentation ou possède une autre propriété bénéfique. Les feuilles, en particulier les jeunes pousses, sont consommées comme des légumes verts. Les feuilles peuvent être consommées fraîches, cuites ou stockées sous

forme de poudre séchée pendant de nombreux mois sans réfrigération, et apparemment sans perte de valeur nutritionnelle. Les feuilles sont considérées comme offrant un grand potentiel pour les personnes à risque sur le plan nutritionnel et peuvent être considérées comme un supplément de protéines et de calcium (**Rajangam et al., 2001**).

II.6.2. En médecine

Les feuilles de *Moringa oleifera* sont utilisées pour traiter l'asthme, l'hyperglycémie, la dyslipidémie, la grippe, les brûlures cardiaques, la syphilis, le malaria, la pneumonie, la diarrhée, les maux de tête, le scorbut, les maladies de la peau, les bronchites et les infections des yeux et des oreilles (**Mbikay, 2012 ; Rockwood et al., 2013**). Elles sont également utilisées pour réduire la pression sanguine et le cholestérol, et agissent comme un anticancéreux, antimicrobien, antioxydant, et antidiabétique (**Mbikay, 2012 ; Rockwood et al., 2013**).

II.6.3. Traitement de l'eau

La plupart des processus de traitement de l'eau sont très coûteux dans le monde (**Ghebremichel et al., 2005 ; Joshua et Vasu, 2013**). Par conséquent, il faut trouver des alternatives naturelles qui soient rentables et disponibles, le *Moringa oleifera* est l'une de ces alternatives pour le traitement des eaux usées (**Lea, 2010**). Il convient de noter que ces dernières années, plusieurs parties de *Moringa oleifera* ont été utilisées pour éliminer les colorants et les métaux lourds de l'eau, cependant, en raison des caractéristiques chimiques et morphologiques de cette plante, elle peut encore être exploitée dans les processus d'adsorption des pesticides et des résidus pharmaceutiques (**Gomes et al., 2022**). Aucun effet secondaire n'a été signalé chez le *Moringa oleifera*, c'est une matière non toxique et écologique (**Onyuka et al., 2013**).

Partie II : Matériel et Méthodes

Notre étude histologique est la suite d'une étude précédente qui a visé l'étude de l'effet hypoglycémiant et anti diabétique de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* sur des rats Wistar rendus diabétiques par streptozotocine.

I. Protocole de l'étude biochimique

Cette étude a été réalisée par **Hadj Brahim et Benbelal (2020)** dans le cadre d'un mémoire de Master en biochimie appliquée à l'université de Ghardaïa.

I.1. Préparation du matériel végétal et de l'extrait aqueux de la plante

1- Origine de la plante

Les feuilles d'une plante âgée de *Moringa oleifera* ont été récoltées au niveau d'un jardin dans la région d'El-Atteuf Wilaya de Ghardaïa.

2- Séchage et broyage

- A l'air libre pendant 4 jours
- Puis à l'étuve à 39°C pendant 5 jours
- Broyage et obtention d'une poudre fine.

3- Préparation de l'extrait aqueux

-Extraction par macération : 10g de poudre des feuilles de *Moringa oleifera* sont macérés dans 100 ml d'eau distillée.

-Evaporation à l'aide d'un rotavapeur (à une température de 50 C°) jusqu'à l'obtention d'environ 5 ml d'extrait.

-Lyophilisation de l'extrait pour l'obtention de la poudre à l'aide d'un lyophilisateur (CHRIST alpha 2-4 LSCbasic) pendant 24h.

I.2. Adaptation

Avant l'évaluation de l'activité anti diabétique, les rats ont subi une période de 7 jours d'adaptation.

I.3. Diabète expérimental par streptozotocine

Afin d'induire le diabète, une injection intrapéritonéale d'une dose de 55 mg/kg de poids corporel de streptozotocine (STZ) dans 0,1 M de tampon citrate (pH de 4,5) a été administrée pour un groupe de rats mis à jeun pendant une nuit (16 heures environ).

I.4. Protocole expérimental de traitement

Une d'expérimentation durant 30 jours a porté sur 26 rats marqués et repartis de manière plus ou moins homogène en 4 groupes (lots) :

- **Groupe (lot) 1** (5 rats) contrôle sain : qui a reçu par gavage gastrique 2 ml d'eau distillée pendant 30 jours.
- **Groupe (lot) 2** (7 rats) des rats sains : qui ont reçu chaque jour par gavage gastrique 2 ml de l'extrait aqueux de *Moringa oleifera* à la dose de 200 mg/kg de poids corporel pendant 30 jours.
- **Groupe (lot) 3** (7 rats) contrôle diabétique témoin : des rats diabétiques ont reçu par gavage gastrique 2 ml d'eau distillée pendant 30 jours
- **Groupe (lot) 4** (7 rats) des rats diabétiques : qui ont reçu par voie orale 2 ml de l'extrait aqueux de *M. oleifera* à la dose de 200 mg/kg de poids corporel pendant 30 jours.

I.5. Prélèvement et fixation des organes

Le sacrifice des rats des différents lots après 30 jours d'expérimentation et après 24 heures de jeun a été effectué après une anesthésie par inhalation du Flutan (**Figure 7**).



Figure 7. Dissection des rats (**Hadj Brahim et Benbelal, 2020**).

Matériel et méthodes

Le sang a été recueilli par ponction cardiaque à l'aide d'une seringue sur tube hépariné, pour l'étude biochimique de Hadj Brahim et Benbelal (2020).

Les organes (pancréas, foie, reins) ont été soigneusement prélevés pour les différents groupes, puis conservés dans le formol à 10% pour l'étude histopathologique (**Figure 8**).

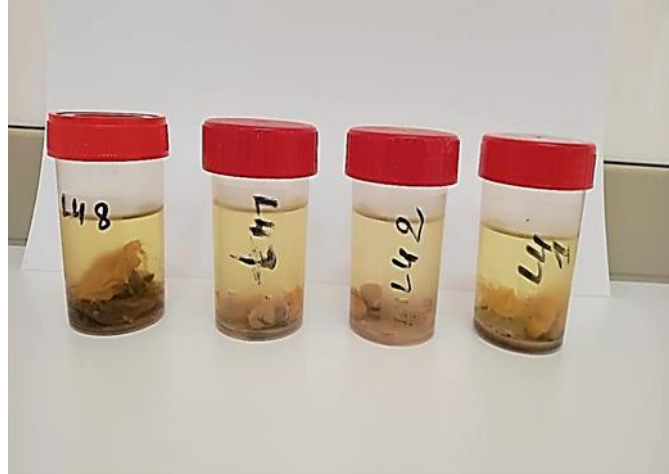


Figure 8. Organes des rats fixés dans le formol (**Bammoune et BabaAmmi, 2022**).

II. Etude histologique

Les échantillons fixés dans le formol ont subi une série d'étapes afin d'obtenir des préparations histologiques.

Des tranches fines (**Figure 9**) et régulières de chaque organe fixé ont été obtenue à l'aide d'un bistouri, puis rangées dans des cassettes marquées sur leur bord pour le rinçage.



Figure 9. A : Des cassettes marquées, B : organe fragmenté (**Bammoune et BabaAmmi, 2022**).

II.1. Rinçage

Les cassettes ont été mises dans un récipient qui reçoit de l'eau courante pendant une nuit pour éliminer le formol (**Figure 10**).



Figure10. Rinçage des cassettes à l'eau courante (**Bammoune et BabaAmmi, 2022**).

II.2. Déshydratation et éclaircissement

Les solutions alcooliques et l'alcool absolu sont des réactifs idéaux pour l'histologie et la cytologie, de ce fait, les échantillons sont déshydratés avant d'être inclus dans la paraffine. Il s'agit alors de remplacer l'eau contenu dans l'échantillon par la paraffine, pour cela les cassettes ont été passées dans des bains gradient d'alcool (éthanol) pour la déshydratation, ensuite dans un solvant miscible à la paraffine qui est le xylène pour l'éclaircissement.

Tableau 4: Les étapes de la déshydratation et d'éclaircissement.

Etape	Bain	Durée
Déshydratation	Alcool à 50°	10 minutes
	Alcool à 50°	10 minutes
	Alcool à 70°	10 minutes
	Alcool à 70°	10 minutes
	Alcool à 85°	10 minutes
	Alcool à 85°	10 minutes
	Alcool absolu à 100°	10 minutes
	Alcool absolu à 100°	10 minutes
Eclaircissement	Xylène	10 minutes
	Xylène	10 minutes

II.3. Paraffinage et mise en bloc

Pour la pénétration de la paraffine liquide dans les tissus, les échantillons ont été inclus dans des bains étiquetés qui contiennent de la paraffine liquide pendant 2 heures dans une étuve réglée à 60°C (**Figure 11, A**). Après 2 heures d'inclusion, les échantillons ont été mis dans des moules en inox tout en respectant l'orientation puis recouvert par la paraffine liquide (**Figure 11, B**). Après refroidissement et démoulage, on obtient un bloc dur comprenant l'échantillon figé dans la paraffine (**Figure 11, D**).

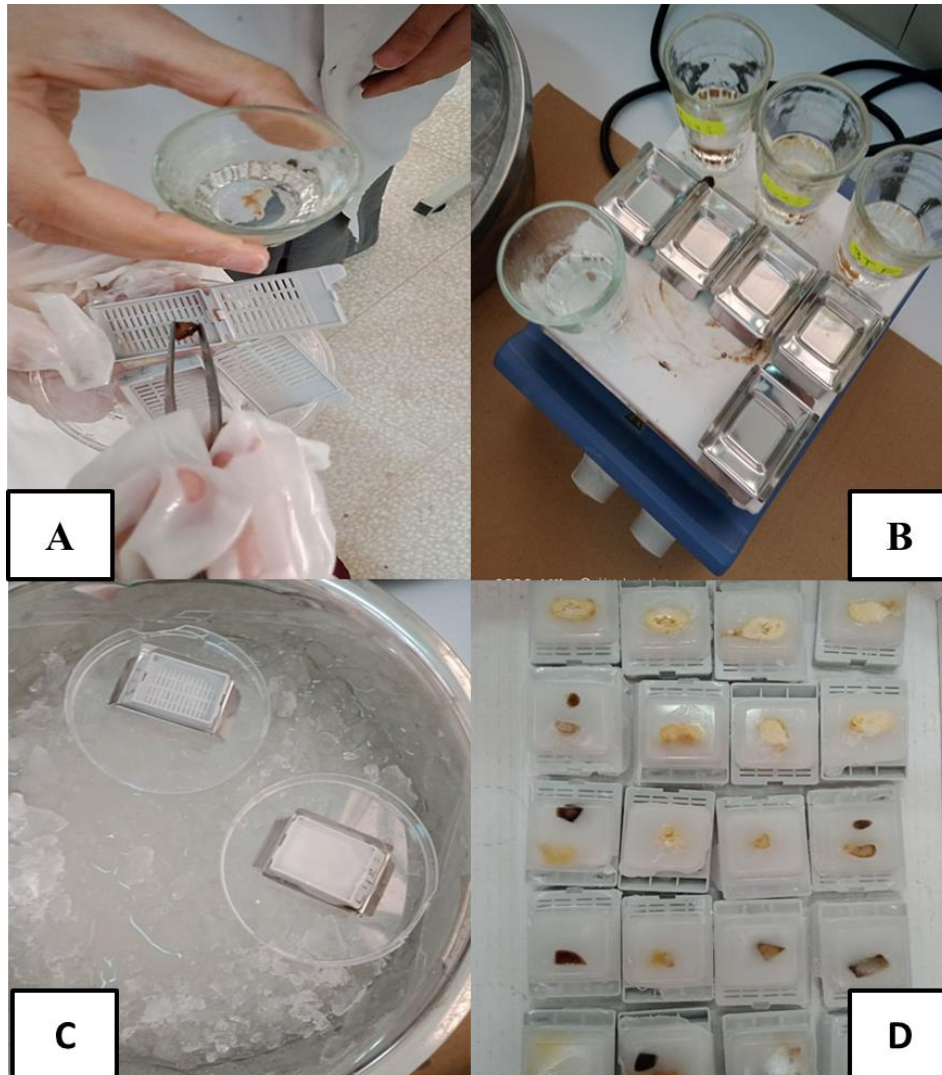


Figure 11. Inclusion et mise en bloc. **A** : inclusion de l'échantillon dans la paraffine liquide
B : préparation des moules en inox, **C** : refroidissement de blocs, **D** : obtention de blocs
 (Bammoune et BabaAmmi, 2022).

II.4. Confection et étalement des coupes

Des coupes histologiques de 7µm ont été effectuées à l'aide d'un microtome (Leica) après l'installation du bloc.

Afin de faire un bon étalement des coupes, le ruban contenant les échantillons est étalé dans un bain-marie à 37°C, puis les coupes sont recueillies sur des lames en verre gélatinisées (**Figure 12**). Les lames sont étiquetées et mises dans l'étuve réglée à une température de 60°C pendant 15 minutes pour une bonne fixation des coupes sur la lame et une élimination partielle de la paraffine.



Figure 12. Etalement d'un ruban de paraffine contenant l'échantillon dans le bain marie (Bammoune et BabaAmmi, 2022).

II.5. Déparaffinage et réhydratation

Le déparaffinage est fait par 2 bains de xylène successifs de 5 min pour chaque bain, suivi par l'hydratation dans 3 bains d'alcool absolu pendant 2 minutes pour chacun (**Tableau 5**).

Tableau 5: Les étapes du déparaffinage et de l'hydratation.

Etape	Bain	Durée
Déparaffinage	Xylène	5 minutes
	Xylène	5 minutes
Hydratation	Alcool absolu	2 minutes
	Alcool absolu	2 minutes
	Eau du robinet	quelques minutes
	Eau distillée	1 minute

II.6. Coloration par hématoxyline et éosine

Le principe de la coloration hématoxyline et éosine (H E) est l'attraction chimique entre le tissu et le colorant. L'hématoxyline est un colorant basique qui confère un contraste bleu-violet aux structures basophiles. L'éosine est un acide, qui se fixe aux éléments basiques tels que, le cytoplasme, les muscles et le collagène dans des intensités variables de rose, orange et rouge.

Dans notre expérimentation, la coloration a été réalisée selon les étapes suivantes :

- Les coupes des tissus fixées sur les lames ont été imprégnées dans l'hématoxyline pendant 3 minutes, puis rincées deux fois par l'eau du robinet pendant une minute pour éliminer l'excès de colorant (**Figure 13**).
- Les lames ont été ensuite placées dans l'éosine pendant une minute et rincées avec l'eau du robinet puis l'eau distillée.

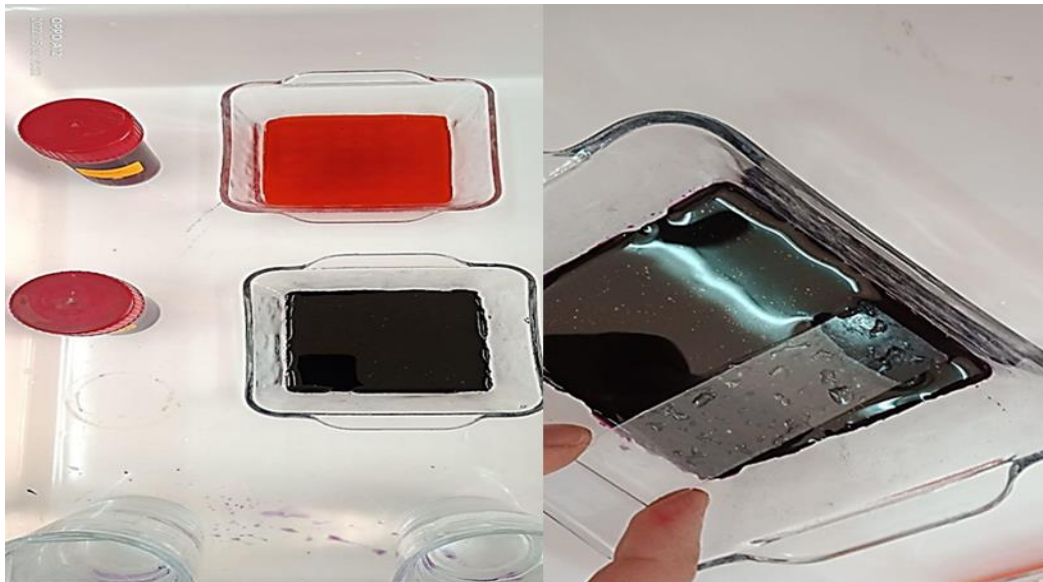


Figure13. Coloration des coupes histologiques. (**Bammoune et BabaAmmi, 2022**).

II.7. Déshydratation et éclaircissement

La déshydratation des coupes colorées s'effectue par le passage des lames dans deux bains d'alcool absolu d'une minute pour chacun, suivie par un éclaircissement dans trois bains de xylène pendant deux minutes pour chaque bain.

II.8. Montage

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique « baume du Canada ».

II.9. Observation microscopique des coupes

L'observation des coupes vise essentiellement à décrire les changements histopathologiques par une étude comparative entre les différents lots. Les lames ont été observées au microscope optique (OPTIKA ITALY) muni d'une caméra OPTIKA ITALY (**Figure 14**). Les prises de photos ont été réalisées avec le logiciel OPTIKA PROVIEW (©2003-2020, version: ×64,4.11.180881.20201205) intégré dans la caméra.

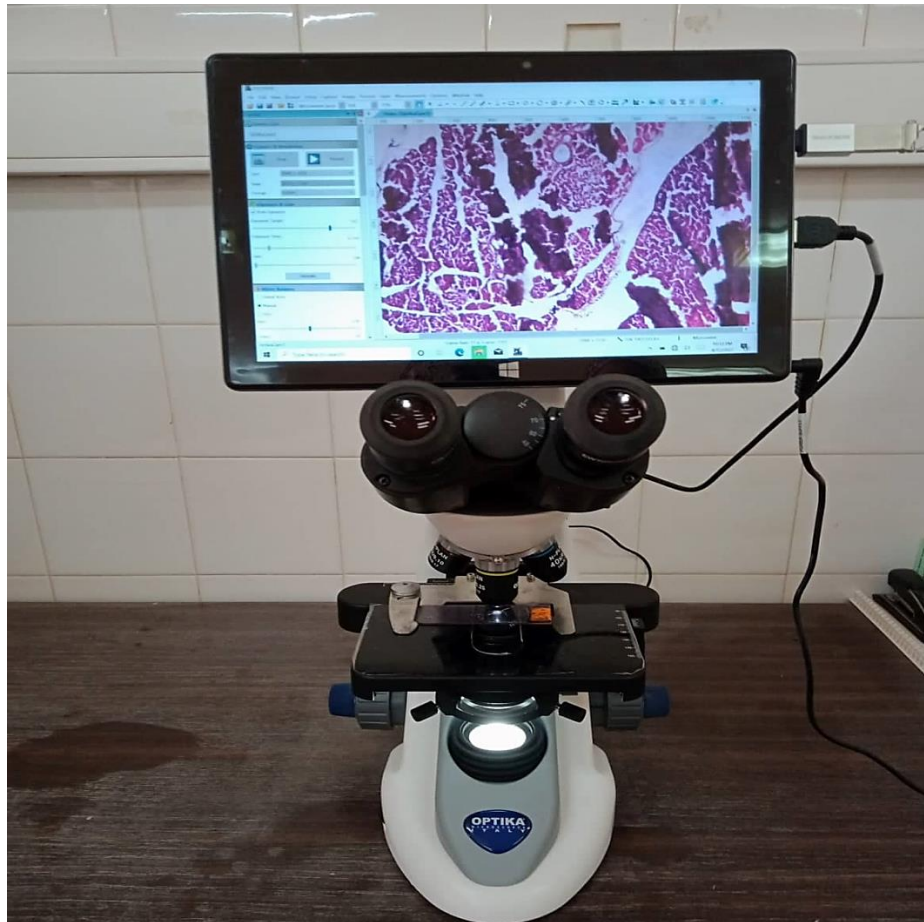


Figure 14. Microscope optique (OPTIKA ITALY) utilisé pour l'observation des coupes (Bammoune et BabaAmmi, 2022).

Partie III : Résultats et discussion

I. Résultats

I.1. Histopathologie du foie

Les coupes histologiques du foie des rats témoins (lot contrôle) montrent une architecture normale, des lobules distincts avec une veine centrale bien délimitée par les cellules endothéliales et des hépatocytes avec des noyaux bien définis, séparées par des sinusoides étroites (**Figure 15**).

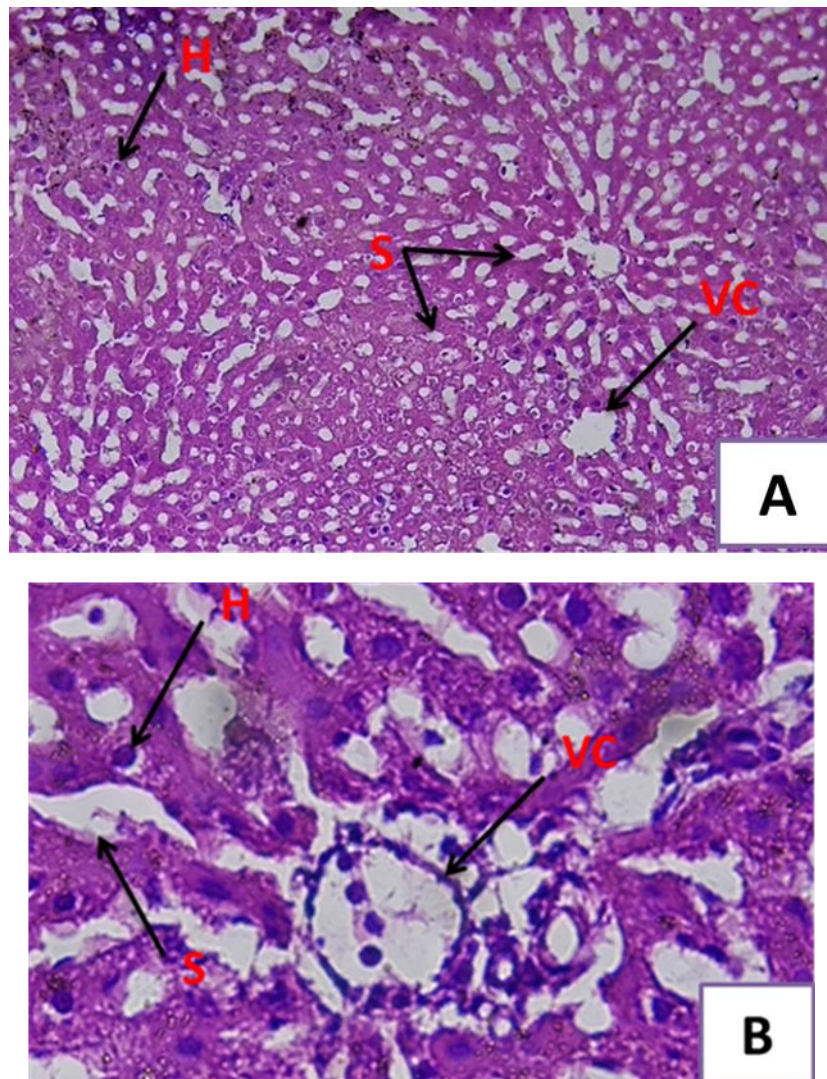


Figure15. Photomicrographies sélectionnées des sections du foie des rats du lot témoin, Coloration (H&E). (A) une architecture normale du foie et des lobules distincts. (VC) veine centrale, (H) hépatocyte, (S) sinusoides. Gr. X 100, (B) une architecture normale d'une veine centrale. Gr.X400 (Bammoune et BabaAmmi, 2022).

Les coupes histologiques des rats sains traités par l'extrait aqueux du *Moringa oleifera* (MO) montrent une architecture normale du tissu hépatique avec une congestion dans les veines centrales (**Figure 16**).

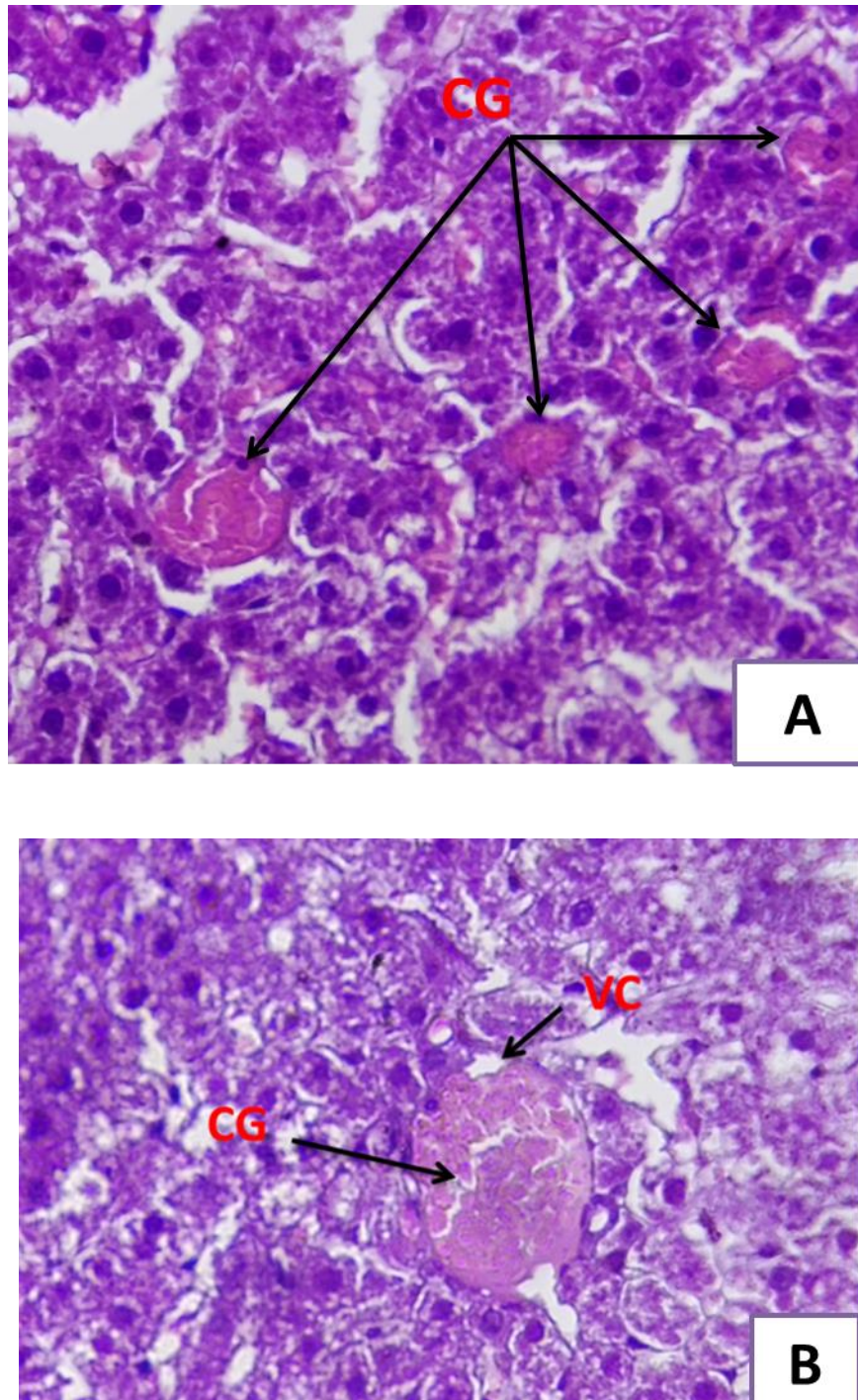


Figure 16. Photomicrographies sélectionnées des sections du foie des rats sains traités par l'extrait aqueux des feuilles du MO. Coloration (H&E), **A:** Montre une architecture normale du foie avec une congestion (**CG**) Gr.X100. **B:** Montre une congestion (**CG**) de la veine centrale (**VC**), Gr.X400 ,(Bammoune et BabaAmmi, 2022).

Résultats et discussion

Les coupes histologiques des rats contrôle diabétiques montrent une détérioration modérée des hépatocytes avec la rupture du contour régulier des cellules endothéliales de quelques veines centrales, une nécrose marquée par le regroupement des cellules, une pycnose des noyaux hépatiques et une dilatation modérée des sinusoides. Ces altérations résultent de l'effet cytotoxique de la streptozotocine (**Figure 17**).

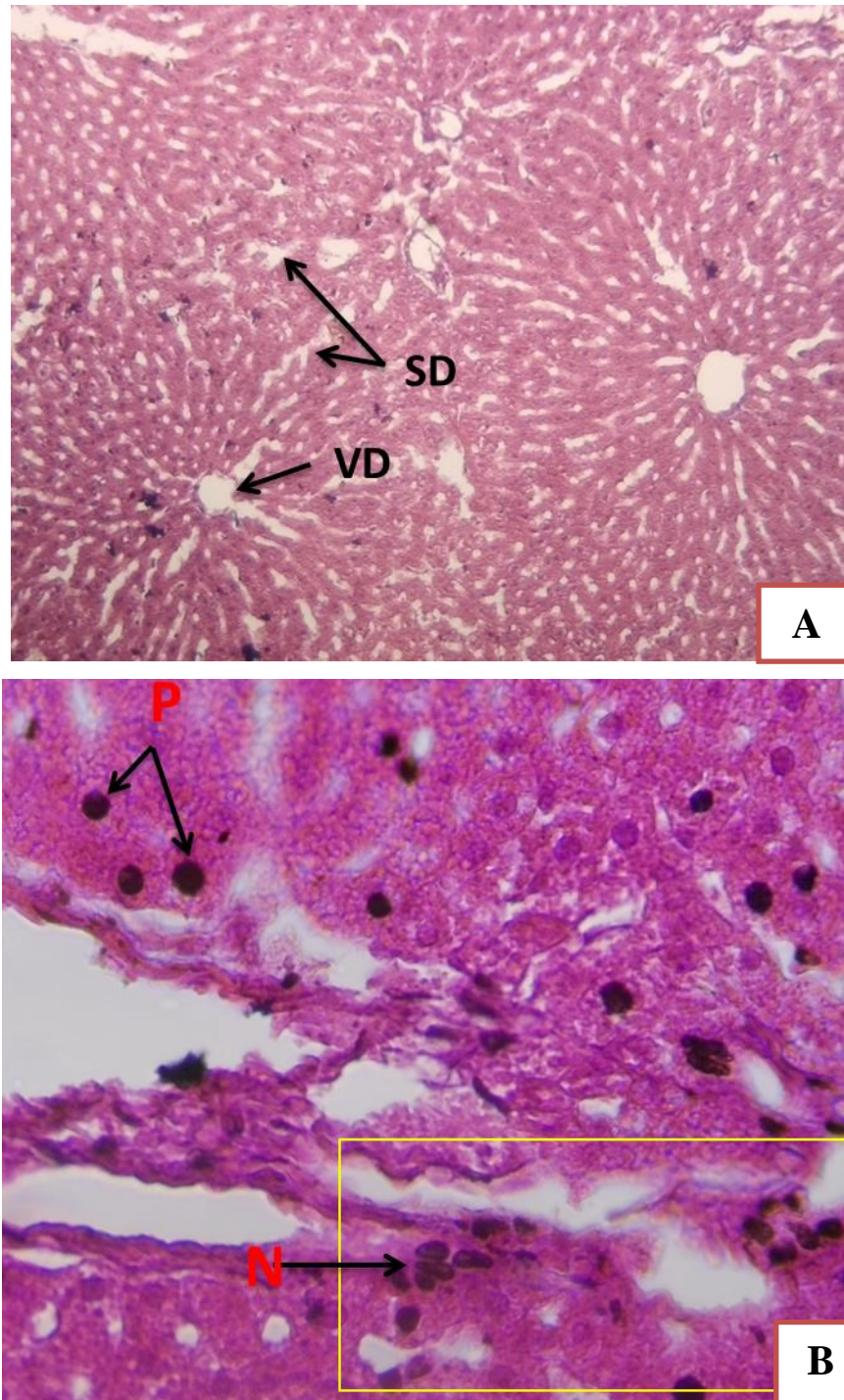


Figure 17. Photomicrographies sélectionnées des sections du foie des rats diabétiques par STZ, Coloration (H&E), Gr. X100. **A** : montre des Sinusoides Dégénérés (**SD**), Veine Dégénérée (**VD**), **B** : montre une Nécrose des hépatocytes (**N**) et une Pycnose des noyaux (**P**) Gr.X1000 (Bammoune et BabaAmmi, 2022).

Résultats et discussion

Les coupes histologiques des rats diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* montrent une récupération de l'architecture hépatocellulaire. Les cellules hépatiques étaient normales, alors qu'une congestion et une dilatation des veines centrales et une nécrose ont été observées au niveau des coupes histopathologiques des rats Wistar de ce lot (**Figure 18 A**) et (**Figure 18 B et C**).

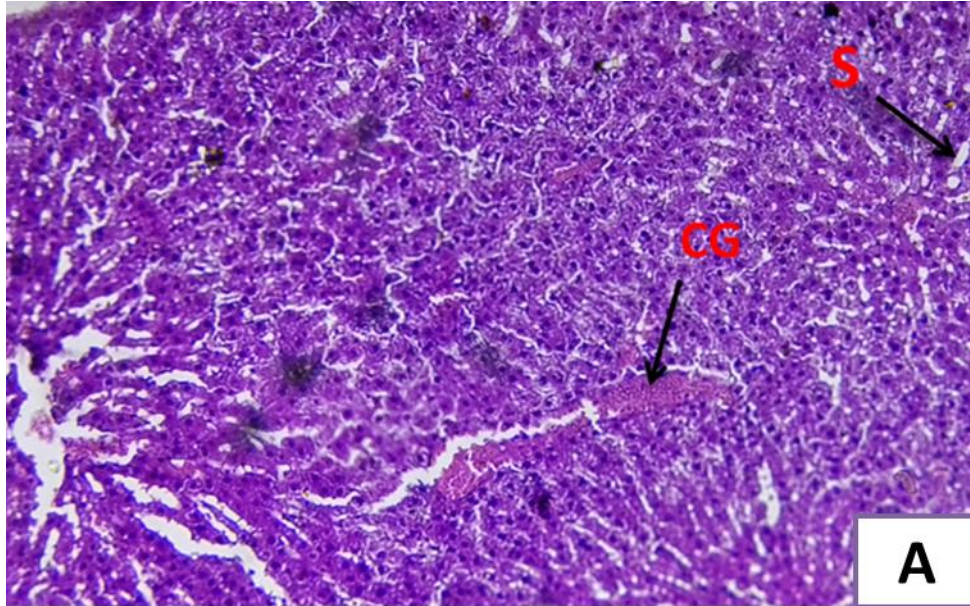


Figure 18 A. Photomicrographies sélectionnées des sections du foie des rats diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuilles du MO, Coloration (H&E). Une architecture normale du foie avec une congestion (**CG**) Gr.100X.

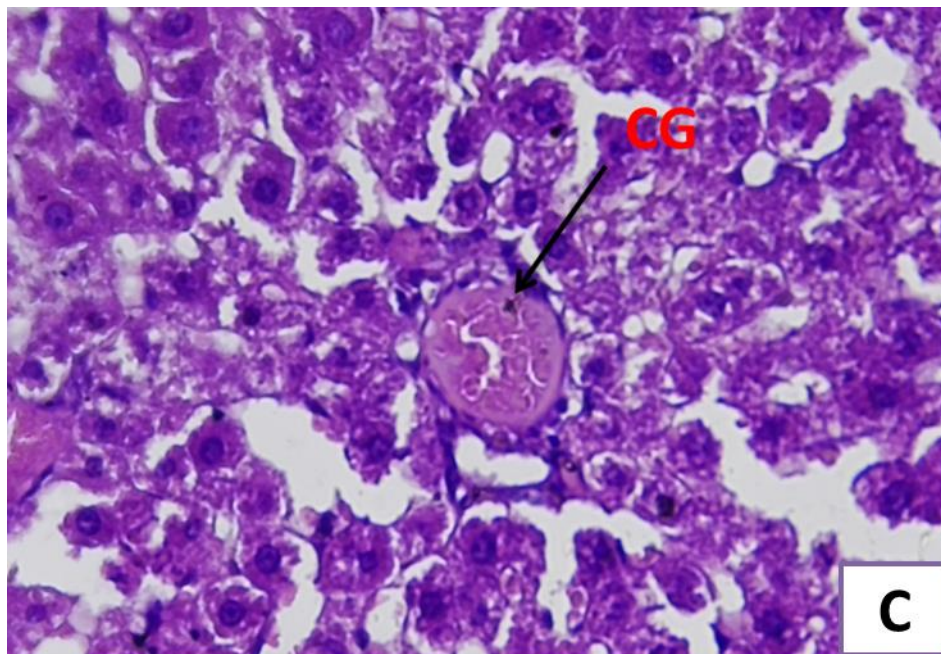
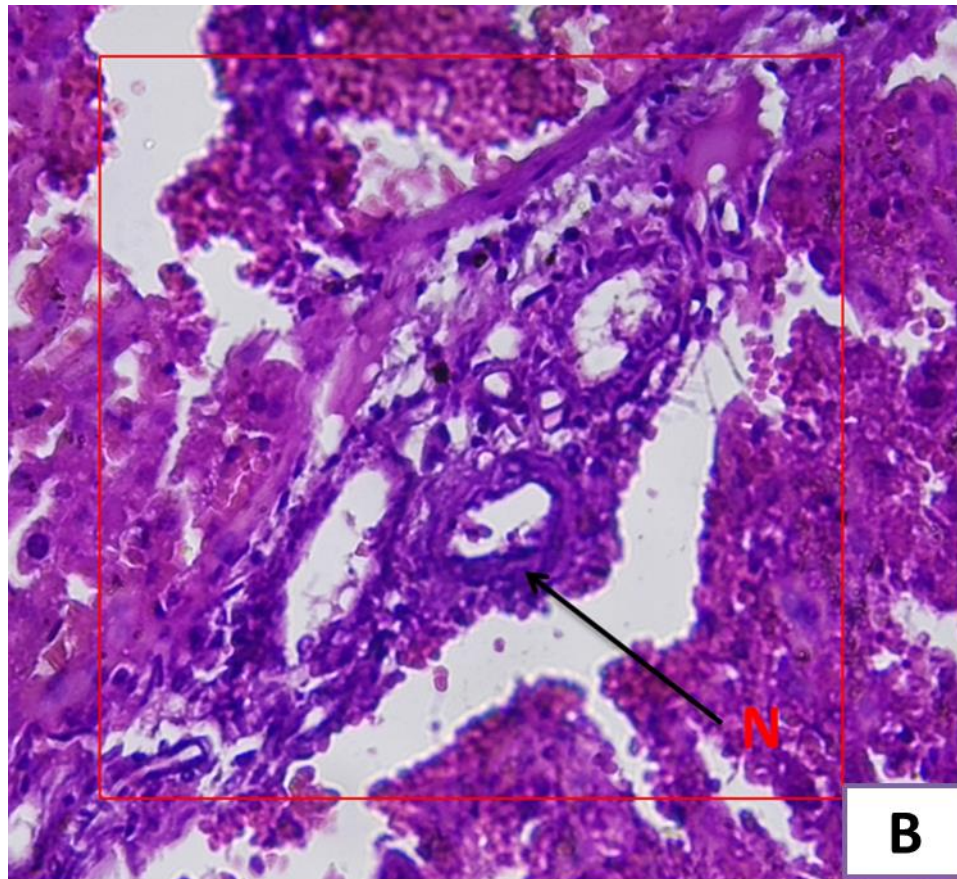


Figure 18B et C. Photomicrographies sélectionnées des sections du foie des rats diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuilles du MO, Coloration (H&E). **(B)** une nécrose (**N**) Gr.X400. **(C)** une congestion (**CG**) Gr.X400 (Bammoune et BabaAmmi, 2022).

I.2. Histopathologie du pancréas

Les sections pancréatiques des rats du lot témoin (lot contrôle) ont présenté une architecture lobulaire normale du pancréas. Les îlots de Langerhans sont intercalés entre les acini pancréatiques comme des masses sphériques compactes, de cellules de coloration pâle et des canaux interlobulaires intacts. Chaque îlot était constitué de cellules polygonales légèrement colorées comprenant des cellules disposées en cordons (cellules β) séparés par un réseau de capillaires sanguins (**Figure 19**).

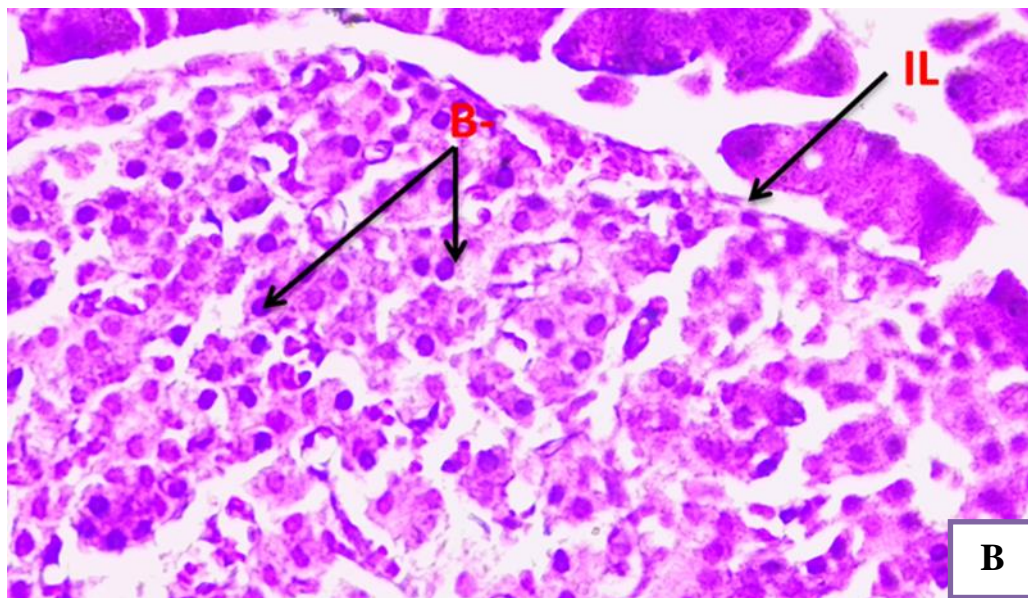
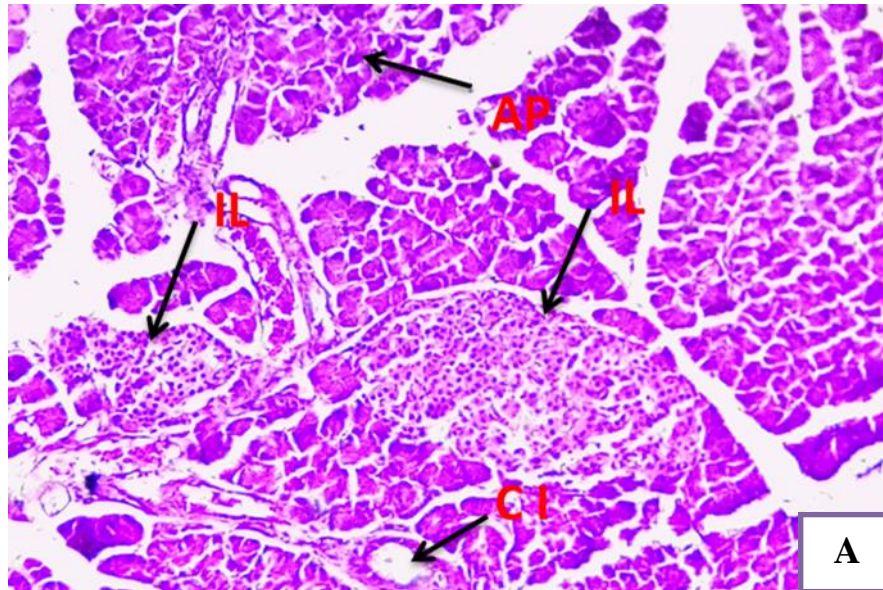


Figure 19. Photomicrographies sélectionnées des sections du pancréas des rats sains témoins. Coloration (H&E). (A) une architecture lobulaire normale du pancréas, des îlots de Langerhans (IL), des cellules acini pancréatiques (PA) et le capillaire interlobulaire (CI), Gr.X100. (B) un îlot de Langerhans (IL) et des cellules β (B-) Gr.X400 (Bammoune et BabaAmmi, 2022).

Les sections pancréatiques du lot sain traité par l'extrait aqueux des feuilles de MO montrent une architecture normale en comparaison avec celles des rats sains témoins (**Figure 20**).

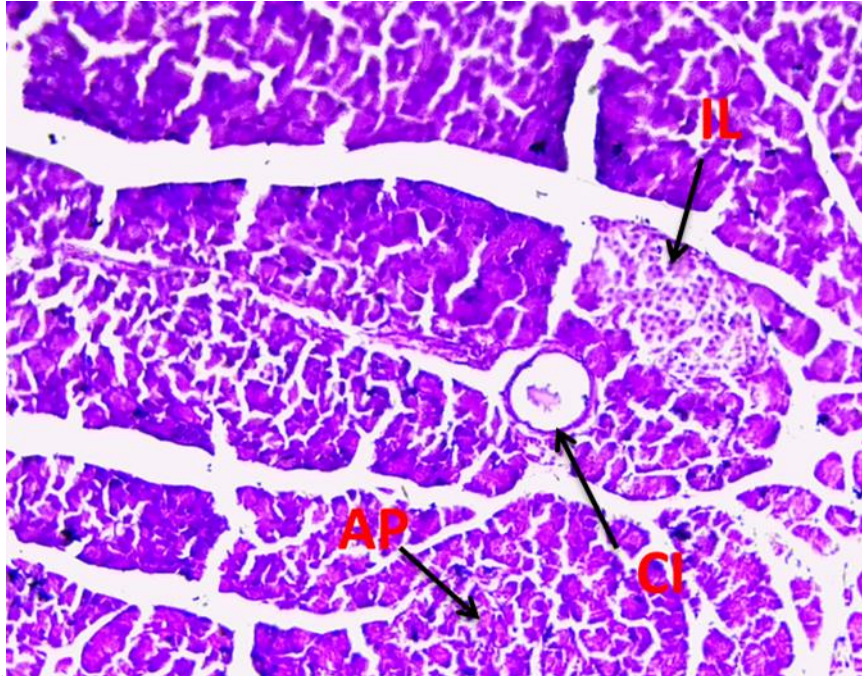


Figure 20. Photomicrographie sélectionnée d'une section du pancréas des rats traités avec l'extrait aqueux des feuilles de MO. Coloration (H&E). Une architecture lobulaire normale du pancréas, des îlots de Langerhans (**IL**), des cellules acini pancréatiques (**AP**), et le capillaire interlobulaire (**CI**). Gr.X100 (**Bammoune et BabaAmmi, 2022**).

Les sections pancréatiques des rats diabétiques induits par streptozotocine montrent une architecture des îlots endommagés et moins nombreux avec des cellules β dégénérées. (**Figure 21**). La dégénérescence des cellules β pancréatiques productrices d'insuline entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline chez les rats diabétiques ce qui se traduit par une augmentation du taux de la glycémie détecté par **Hadj Brahim et Benbelal (2020)**.

Ce syndrome diabétique se traduit aussi par une chute du poids corporel chez les rats rendus diabétiques par STZ en tant que modèle du diabète de type 1. Une diminution du poids de 10.84% durant les deux premières semaines du traitement a été aussi constatée chez les rats rendus diabétiques par **Hadj Brahim et Benbelal (2020)**.



Figure 21. Photomicrographie sélectionnée d'une section du pancréas des rats diabétiques par STZ. Coloration (H&E). Une architecture lobulaire dégénérée du pancréas, des îlots de Langerhans dégénérés (IL). Gr. X100 (Bammoune et BabaAmmi, 2022).

Les sections pancréatiques des rats diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuilles de MO ont montré une restauration des îlots de Langerhans et une régénération des cellules β ainsi qu'un aspect normal des acini. Le nombre et la taille des îlots de Langerhans ont augmenté par rapport au contrôle diabétique (**Figure 22**). Le traitement avec l'extrait a réduit aussi de manière considérable la glycémie depuis le début du traitement (de 278.28mg/dl à 209mg/dl) détectée par **Hadj Brahim et Benbelal (2020)**. Une augmentation du poids de 23g chez les rats diabétiques traités avec l'extrait de la plante à la dose de 200mg/kg de poids, ce qui correspond à une prise de poids de 13.83% par rapport au poids initial relevée par **Hadj Brahim et Benbelal (2020)**.

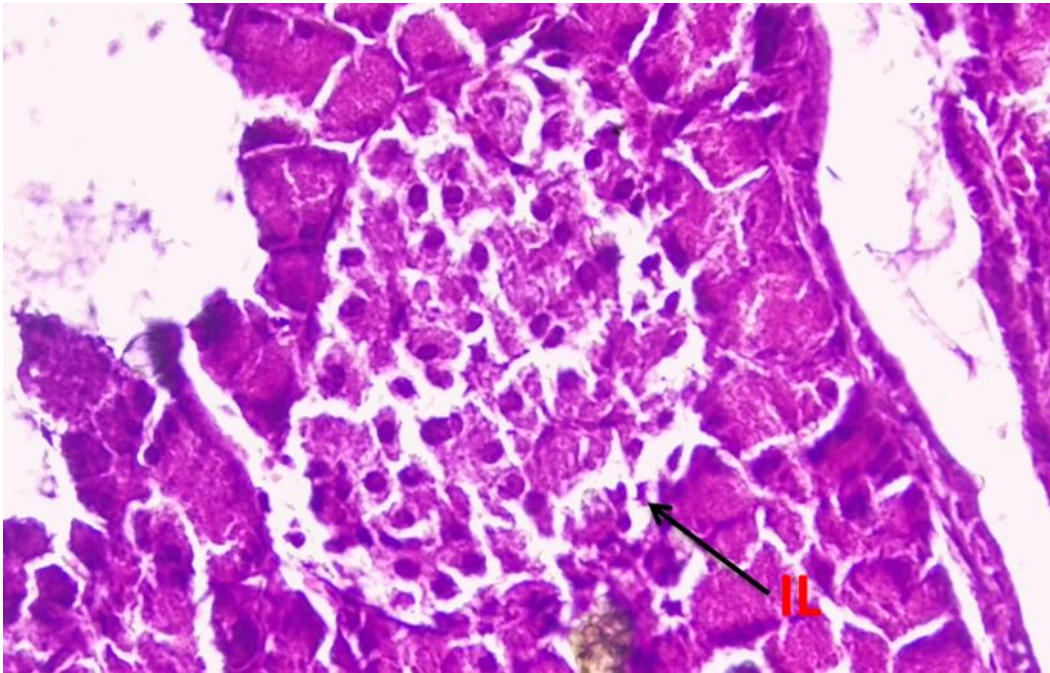


Figure 22. Photomicrographie sélectionnée des sections du pancréas des rats diabétiques traités par MO. Coloration (H&E). Une architecture lobulaire normale du pancréas des rats du lot diabétique traités par l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* avec des îlots de Langerhans (**IL**) bien structurés. Gr.X400 (Bammoune et BabaAmmi, 2022).

I.3. Histopathologie du rein

Les sections histologiques des rats témoins (lot contrôle) montrent un parenchyme rénal cortical sain, de la capsule de Bowman et des glomérules avec une bonne organisation des tubules (**Figure 23**).

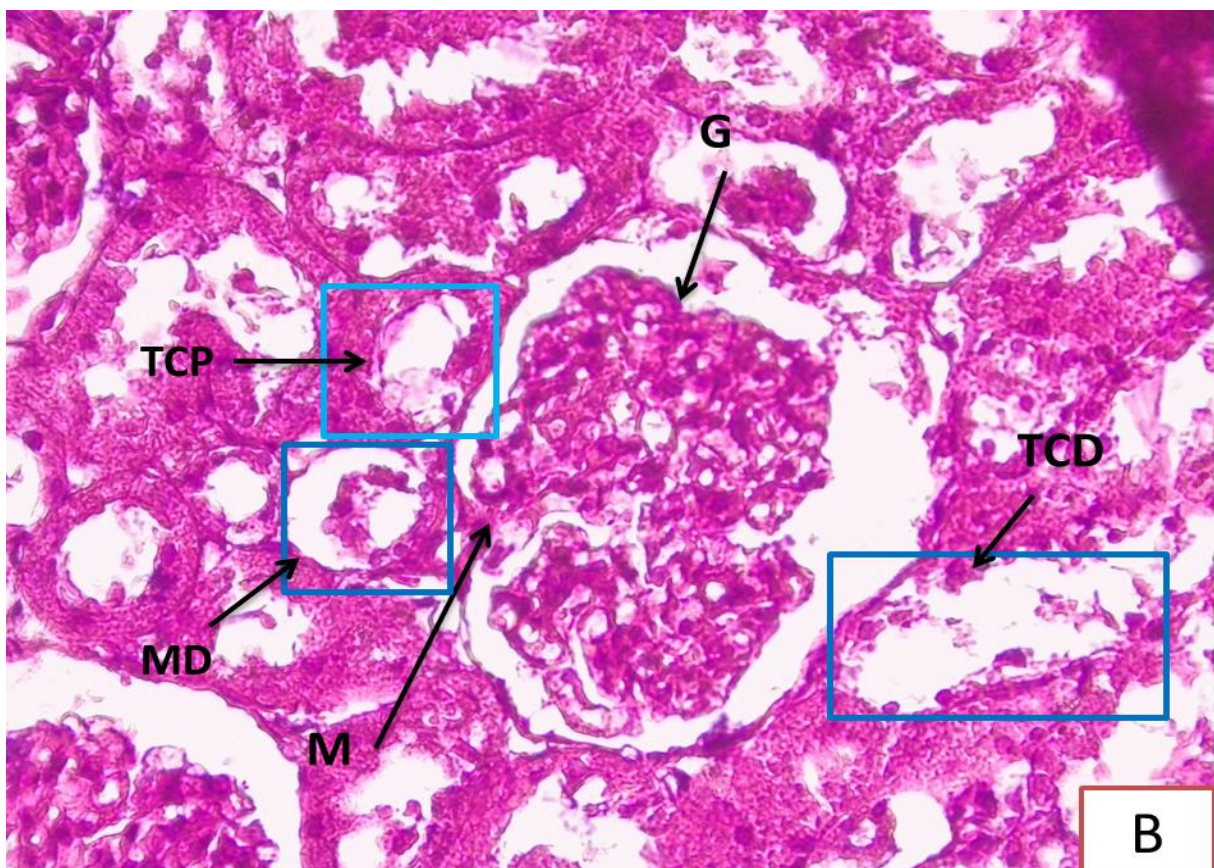
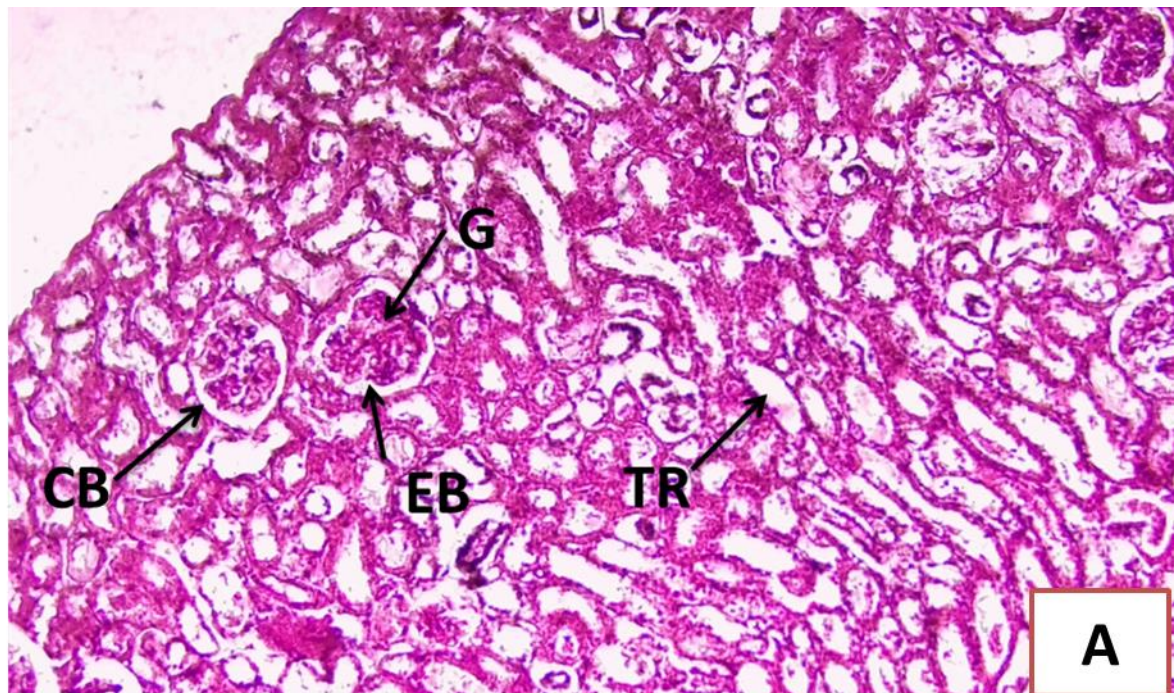


Figure 23. Photomicrographies sélectionnées des sections du rein des rats témoins, Coloration (H&E). (A) une architecture normale du rein avec Capsule de Bowman (CB) ; Glomérule (G) ; Espace de Bowman (EB) ; Tubule rénal (TR) Gr.X100. (B) une architecture normale d'une glomérule rénale, G: Glomérule, TCD: Tubule Contourné

Distal, **TCP**: Tubule Contourné Proximale, **MD**: Macula Densa, **M**: Mesangium **Gr.X400**
(Bammoune et BabaAmmi, 2022).

Les sections des rats sains traités avec l'extrait aqueux des feuilles de MO montrent une architecture normale similaire à celle du rein des rats sains témoins mais avec une congestion qui peut être due aux composants phytopchimiques de MO (**Figure 24**).

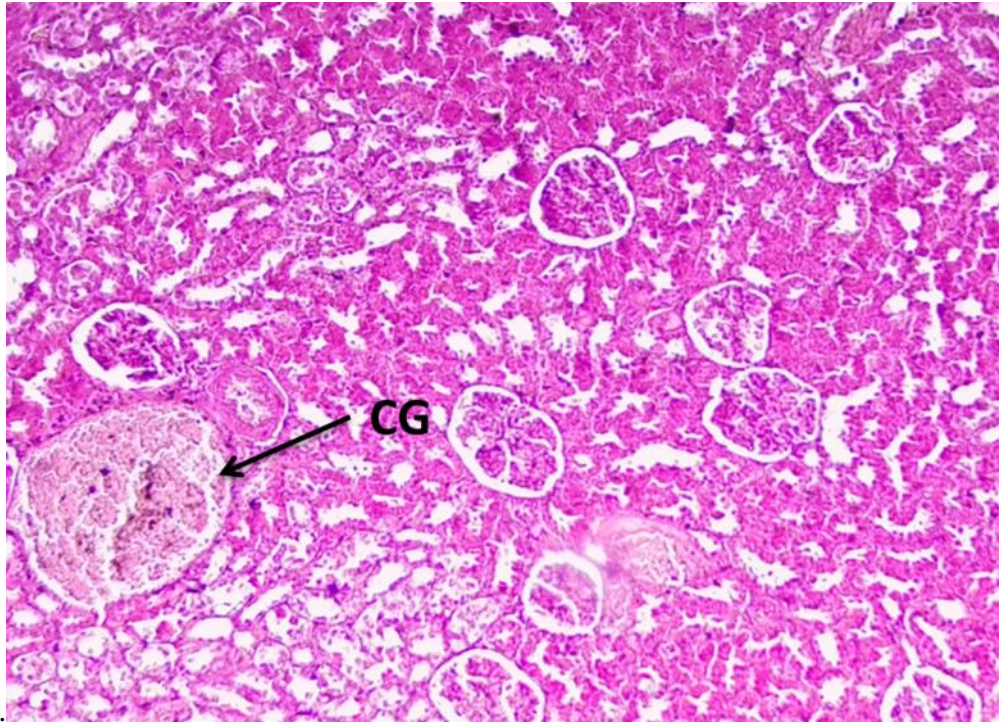


Figure24. Photomicrographie sélectionnée du rein des rats sains traités par l'extrait aqueux des feuilles de MO. Coloration (H&E). Une architecture normale du rein avec une congestion (**CG**). **Gr.X100** (Bammoune et BabaAmmi, 2022).

Les sections rénales des rats diabétiques induits par STZ ont montré une dégénérescence du parenchyme rénal, un rétrécissement glomérulaire, des vacuoles glomérulaires, une désorganisation tubulaires et une pycnose des noyaux (**Figure 25**).

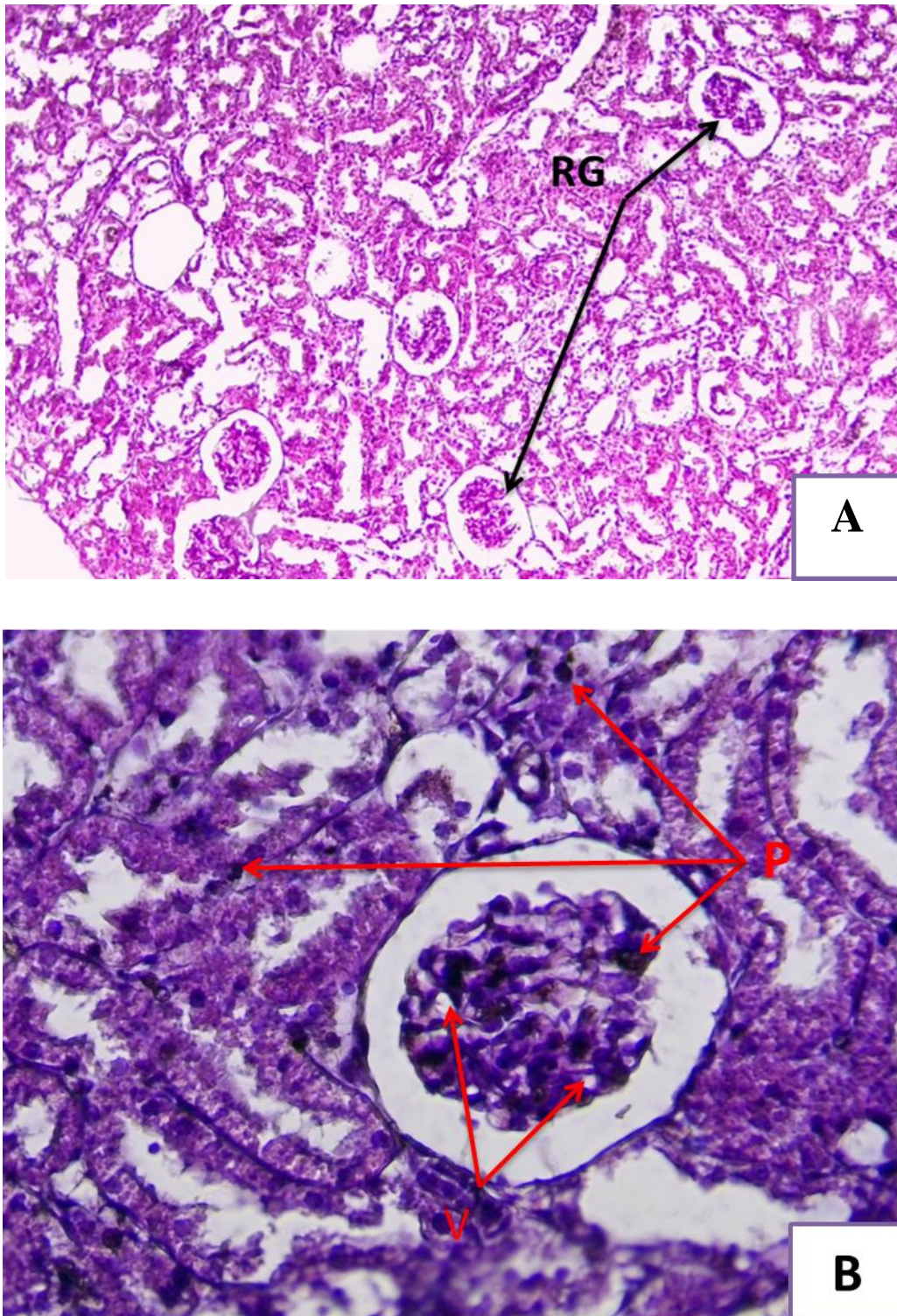


Figure25. Photomicrographie sélectionnée des sections du rein des rats diabétiques. Coloration (H&E). Une architecture dégénérée du parenchyme rénal, **Gr.X100**. **A:** montre une Rétrécissement Glomérulaire (**RG**), **B:** montre des vacuoles glomérulaires (**V**) et pycnose des noyaux au niveau des glomérules et des tubules (**P**) (**Bammoune et BabaAmmi, 2022**).

Résultats et discussion

Les sections des rats diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuillettes de MO montrent une restauration de l'aspect normal de quelques glomérules, avec l'observation d'une congestion. Cette dernière peut résulter de l'effet toxique d'un ou de plusieurs composants de l'extrait aqueux de MO (**Figure 26**).

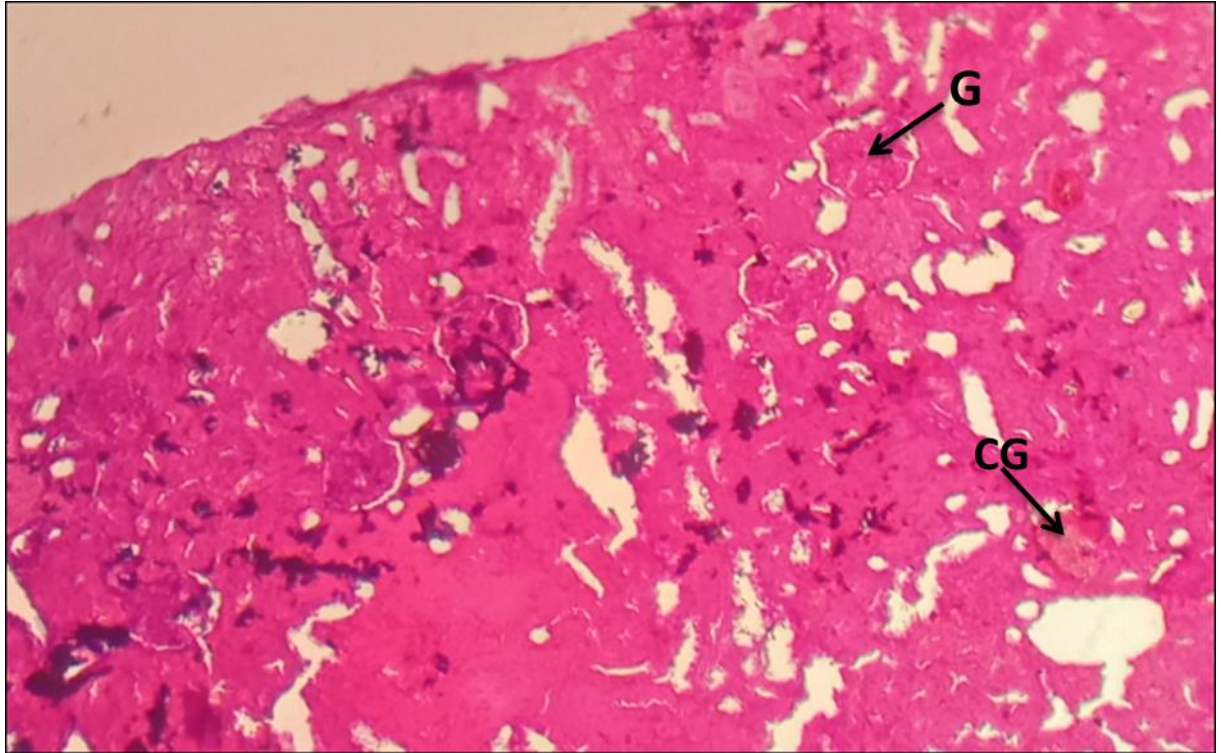


Figure26. Photomicrographie sélectionnée des sections du rein des rats diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuilles de MO. Coloration (H&E). Glomérule (**G**) une congestion (**CG**), Gr.X100 (**Bammoune et BabaAmmi, 2022**).

II. Discussion

Les propriétés antidiabétiques de *Moringa oleifera* (MO) ont été rapportées précédemment par différents auteurs (**Dadda *et al.*, 2021 ; Haridi et Azzouz Boussalem, 2021**). Cette étude histologique vise à connaître l'effet de l'extrait aqueux des feuilles de MO sur le modèle animal et crée une référence pour la gestion du diabète.

II.1. L'effet sur le foie

Le foie joue un rôle important pour équilibrer le glucose dans le sang (**Bamagous *et al.*, 2018**).

Nos rats diabétiques ont montré des dommages hépatiques marqués par des hépatocytes dégénérés, des sinusoides élargis et une nécrose hépatocytaire. Des résultats similaires ont été rapportés par **Muzumbukilwa *et al.* (2019)** après l'induction du diabète par STZ à une dose de 45 mg/kg p.c. Ces mêmes altérations ont été détectées par **Abd El Latif *et al.* (2014)** chez des rats rendus diabétiques par l'alloxane à une dose de 100 mg/kg p.c. L'effet diabétogène de l'alloxane peut être expliqué par ses effets dégénératifs sur les hépatocytes (**Abd El Latif *et al.*, 2014**).

Dans notre étude, l'administration orale de l'extrait aqueux des feuilles de MO pendant 30 jours chez les rats Wistar diabétiques a montré une régénérescence des hépatocytes et une réduction des dommages hépatiques par rapport au contrôle diabétique. Nos résultats vont dans le même sens que les travaux d'**Abd Eldaim *et al.* (2017)** et **Adepapo *et al.* (2020)** qui ont montré une régénérescence des cellules hépatiques chez des rats traités par l'extrait aqueux des feuilles de MO respectivement à des doses de 250 et 100 mg/kg p.c. pendant 18 et 14 jours.

Une congestion des veines centrales hépatiques a été observée chez les rats sains et diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuilles de MO à une dose de 200 mg/kg. Ces résultats sont en accord avec **Ekundina *et al.* (2015)** après traitement par l'extrait éthanolique des feuilles de MO avec différentes doses (400, 600, 800 mg /kg p.c.) pendant 4 semaines. La congestion peut être due aux constituants du MO, malgré qu'une étude réalisée sur la toxicité du MO montre que la dose de 200mg/kg n'est pas toxique (**Awodele *et al.*, 2012**), ou bien due à la durée du traitement.

La cytotoxicité directe est la cause fondamentale des dommages du foie dans certains cas, tandis que dans d'autres les mécanismes immunologiques ou même un mélange de cytotoxicité et d'immunogénicité peuvent être impliqués (**Ingwale et al., 2009**).

Cette anomalie dans le foie pourrait être due à la présence de certains composés toxiques dans l'extrait aqueux de MO qui a été administré aux rats, la toxicité est suite à une transformation en métabolites réactifs toxiques. Au niveau hépatique les métabolites sont formés dans les hépatocytes et aussi dans les cellules endothéliales qui sont très sensibles, ce qui résulte une atteinte vasculaire.

II.2. L'effet sur le pancréas

L'histopathologie du pancréas montre une dégénérescence des cellules β et des îlots de Langerhans endommagés, de taille réduite chez les rats diabétiques induits par STZ par rapport au lot des rats sains témoins. De telles altérations ont été aussi observées par **Bouhouche (2014)** et **Amniattalab et al. (2016)** chez des rats Wistar injectés par STZ à une dose unique intrapéritoniale de 60 et 50 mg/kg p.c. respectivement. **Toma et al. (2015)**, ont aussi rapporté chez les rats diabétiques induits par STZ à une dose de 40mg/kg p.c. une destruction des îlots de Langerhans ce qui corrobore nos résultats.

Ces dommages causés par STZ, un analogue du glucose toxique, qui s'accumule préférentiellement dans les cellules β pancréatiques par l'intermédiaire du transporteur du glucose GLUT2 et provoque le diabète. L'action diabétogène du STZ est due à la capacité de ce dernier à détruire les cellules β pancréatiques par la formation de radicaux libres (**Pinheiro et al., 2011; Al-Malki et El Rabey, 2015**). Notant aussi que l'exposition prolongée aux concentrations élevées de glucose altère l'expression des gènes, la fonction et la survie des cellules β avec le rôle du stress oxydatif dans la glucotoxicité sur les cellules β et les cellules avoisinantes (**Jonas et al., 2009**).

Pour le lot administré par MO, nous avons noté une régénérescence des îlots de Langerhans avec des cellules β pancréatiques bien disposées et le pancréas a presque atteint son architecture normale, résultats indiquant que l'extrait aqueux des feuilles de MO est impliqué dans la régénération des cellules pancréatiques. Une étude faite par **Gupta et al. (2012)** a également constaté la restauration de l'histoarchitecture du tissu pancréatique par l'extrait méthanolique des feuilles de MO chez des rats traités à des doses de 150 et 300mg/kg pendant 21 jours ce qui corroborent nos résultats. Chez les rats diabétiques induits

par STZ à une dose de 60 mg/kg p.c. et traités avec l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* à une dose de 200mg/kg p.c. **Yassa et Touhamy (2014)** ont observé un rajeunissement marqué des îlots pancréatiques. Le nombre, la taille et la densité cellulaire des îlots pancréatiques étaient comparables à ceux des témoins.

La régénération des cellules β pancréatiques, peut-être due à l'effet protecteur de MO contre les radicaux libres. Le pancréas contient des cellules β stables (quiescentes) qui ont une capacité de régénération, après un dommage, les cellules survivantes prolifèrent par réplication pour supplanter les cellules perdues (**Spinas, 1999**).

Moringa oleifera est une bonne source d'antioxydants et de nutriments thérapeutiques comme les flavonoïdes, les terpénoïdes, le kaempférol et la quercétine. Par conséquent, il pourrait être capable de réparer et de régénérer les tissus pancréatiques et les cellules β détruites chez les rats diabétiques induits par STZ. Ces composants sont de puissants antioxydants et de grands pièges de radicaux libres (**Abd El Latif et al., 2014**).

II.3. L'effet sur le rein

L'évaluation histopathologique des sections des rats diabétiques induits par STZ montre des modifications dégénératives, spécialement un rétrécissement et des vacuoles glomérulaires, des noyaux pycnotiques. Ce résultat est similaire à celui d'**Omodanisi et al. (2017)** chez des rats Wistar diabétiques qui ont reçu une dose de 55 mg/kg intrapéritonéale de STZ. Cette dégénérescence, liée à la pathogenèse du diabète, est principalement causée par le stress oxydatif, qui produit des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et des radicaux libres à la suite d'une hyperglycémie (**Đurašević et al., 2019**). L'hyperglycémie chronique entraîne une production élevée de radicaux libres, en particulier (ERO) et la glycosylation des protéines, ce qui entraîne une désorganisation tissulaire (**Etoh et al., 2003 ; Robertson et al., 2003 ; Vanhorebeek et al., 2009**).

L'observation d'une congestion glomérulaire chez les rats sains et diabétiques traités peut être causée par l'effet toxique d'un des composants de l'extrait aqueux de MO. **Adepapo et al. (2020)** ont aussi remarqué cette congestion rénale chez des rats sains et diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuilles de MO à une dose de 100 mg/kg p.c. pendant 14 jours.

La plupart des composés administrés aux animaux modèles sont excrétés par les reins et donc une dose ou une concentration élevée d'un composé peut déclencher des changements dégénératifs ou une fonction anormale du système urinaire (**Abdulazeez et al., 2020**). Ce mécanisme pourrait expliquer les lésions rénales observées chez l'animal et ainsi probablement chez l'homme. La toxicité paraît dose-dépendante ; de ce fait les préjudices aigus apparaissent lors d'une exposition courte à de fortes doses tandis que les lésions chroniques sont liées à une exposition prolongée à des doses plus faibles (**Boussahel, 2018**).

La présente étude a montré des signes de réparation du tissu rénal. L'extrait aqueux des feuilles de MO améliore les dommages de la capsule de Bowman, des glomérules et des tubules rénaux et montre une histoarchitecture normale du rein. Ceci est en accord avec ce qui a été obtenu par **Kumari et al. (2021)** qui ont rapporté une restauration significative sur les reins du groupe des rats diabétiques après l'administration de l'extrait éthanolique des fruits de MO à une dose quotidienne de 150mg/kg p.c. pendant 12 semaines. Cette régénération du tissu rénal a été aussi observée par **Adepapo et al. (2020)** chez les rats diabétiques traités. D'autres études confirment nos résultats de la récupération du tissu rénal. **Tang et al. (2017)**, ont rapporté que le traitement des rats à l'extrait aqueux des feuilles de MO 150mg/kg pendant 5 semaines a amélioré l'histopathologie des reins et la taille des glomérules est revenue à une taille similaire à celle du groupe sain témoin. Aussi chez les rats diabétiques traités par l'extrait aqueux des feuilles de MO à différentes doses (100, 300 et 500mg/kg p.c.) pendant 3 semaines, les effets aigus des complications diabétiques induites par l'alloxane sur la microarchitecture rénale ont été améliorées (**Akpan et al., 2018**).

Ces effets bénéfiques, tels qu'observés dans cette étude, pourraient être attribués aux substances actives présentes dans la feuille de MO. Une étude faite par **Oulad Laid et Hadj Kouider (2018)** a montré que l'extrait des feuilles de MO contient des quantités importantes de polyphénols et des teneurs élevées en flavonoïdes et en tanins condensés, et présente une activité antioxydante considérable. **Moulay Omar et Oulad Naoui (2019)** confirment aussi que l'extrait des feuilles de cette plante possède un potentiel antioxydant très important.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le diabète est une maladie relativement répandue qui est traitée par l'insuline et les médicaments antidiabétiques oraux, qui ont tous les deux des effets secondaires considérables. La complexité de la maladie la rend difficile à contrôler, et la recherche se développe pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires de base de la maladie et identifier des traitements plus efficaces.

La médecine traditionnelle, faisant appel aux plantes, est une alternative très prometteuse dans la prise en charge thérapeutique du diabète. Parmi ces plantes on peut mentionner le *Moringa oleifera*, plante nutritionnelle prouvée scientifiquement de posséder des propriétés antioxydantes très intéressantes à bénéfices thérapeutiques.

L'objectif du présent travail est de mettre en évidence les effets de l'administration de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* sur le foie, le pancréas et le rein des rats Wistar rendus diabétiques par la streptozotocine. A cet effet, des coupes histologiques ont été réalisées sur les organes concernés après les 30 jours de traitement par l'extrait aqueux des feuilles de MO.

Les résultats histopathologiques montrent une détérioration modérée de la structure hépatique marquée par une nécrose de quelques hépatocytes et une destruction du contour de quelques veines centrales chez les rats diabétiques (contrôle diabétique) en comparaison avec les rats contrôle sains. Cependant, chez les rats diabétiques traités, une régénération des hépatocytes et une restauration de l'architecture normale des tissus hépatiques ont été observées. Une congestion des veines hépatiques a été observée chez les rats sains et diabétiques traités, qui peut être due à des composants du *Moringa oleifera* ou à la durée du traitement.

L'étude histologique du pancréas chez les rats diabétiques révèle une destruction des îlots de Langerhans et une dégénérescence des cellules β tandis que chez les rats diabétiques traités avec l'extrait aqueux, un aspect normal des îlots de Langerhans a été remarqué similaire à celui des rats sains (lot contrôle). Ces résultats indiquent que l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* pourrait régénérer ou participer à la régénération des îlots de Langerhans et par conséquent les cellules β .

Conclusion et perspectives

Les résultats concernant l'étude histologique de l'effet de l'extrait aqueux de la plante sur le rein ont indiqué que le rein des rats diabétiques traités montre un rétablissement de la structure normale des glomérules et des tubules qui ont été endommagés chez les rats diabétiques avec l'observation d'une congestion glomérulaire chez les rats sains et diabétiques traités qui peut être due aux composants de *Moringa oleifera* ou à la durée du traitement.

Cette étude nous a permis, au moins, de mettre en évidence les avantages potentiels de l'utilisation de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* comme un traitement antidiabétique.

Dans la perspective de poursuivre et d'approfondir ce travail, il serait judicieux de :

- Réaliser des études complémentaires indispensables telles que l'isolement des molécules responsables de l'effet antidiabétique pour le développement des médicaments.
- Essayer une étude similaire sur un modèle de rats diabétiques étayée de recherches pharmacologiques avec une plus longue période d'observation.
- Exploiter les résultats obtenus *in vivo* afin de créer une nouvelle formule pour les diabétiques qui prennent un traitement de longue durée.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. **Abd El Latif, A., El Bialy, B. E. S., Mahboub, H. D. & Abd Eldaim, M. A. (2014).** *Moringa oleifera* leaf extract ameliorates alloxan-induced diabetes in rats by regeneration of β cells and reduction of pyruvate carboxylase expression. *Biochemistry and cell biology*, 92(5), 413-419.
2. **Abd Eldaim, M. A., Shaban Abd Elrasoul, A., & Abd Elaziz, S. A. (2017).** An aqueous extract from *Moringa oleifera* leaves ameliorates hepatotoxicity in alloxan-induced diabetic rats. *Biochemistry and Cell Biology*, 95(4), 524-530.
3. **Abdallah Ali Mahmoud, I. (2019).** Anti-hepatotoxic and Anti-Diabetic Activities of *Origanum majorana L* and *Solenostemma argel* on Wistar Rats. Thesis for the Degree of Ph.D. in Biochemistry. Al Neelain University.Soudan.
4. **Abderrazak N., Alim A. (2020).** *Moringa oleifera* : Propriétés bioactives et utilisations.Mémoire de Master en Sciences agronomiques. Université Akli Mohand Oulhadj .Bouira.Algerie .
5. **Abdulazeez, N., Yusuf, H. I., Karofi, D. H., Pilau, N. N., Abubakar, A. A., Ibrahim, B., & Abdullahi, A. M. (2020).** Effects of *Moringa oleifera* biochemical constituents on kidney, liver and brain of Wistar rats. *Science*, 8(4), 128-132.
6. **Adedapo, A. A., Ogunmiluyi, I. O., Falayi, O. O., Ogunpolu, B. S., Oyagbemi, A. A., Orishadipe, A., ... & Oguntibeju, O. O. (2020).** The lyophilized aqueous leaf extract of *Moringa oleifera* blunts streptozocin-induced diabetes in rats through upregulation of GLUT 4 signaling pathway and anti-oxidant effect. *Scientific African*, 10, e00619.
7. **Akpan, H. B., Akande, A. A., Ojewale, A. O., Oladipupo, F. E., Akinpelu, O. F., & Jimoh, S. O. (2018).** *Moringa oleifera* ameliorates nephropathic changes in alloxaninduced diabetic adult Wistar rats. *Journal of African Association of Physiological Sciences*, 6(2), 110-118.
8. **Alhakmani, F., Kumar, S., & Khan, S. A. (2013).** Estimation of total phenolic content, in-vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of flowers of *Moringa oleifera*. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 3(8), 623-627.
9. **Al-Malki, A. L., & El Rabey, H. A. (2015).** The antidiabetic effect of low doses of *Moringa oleifera* Lam. seeds on streptozotocin induced diabetes and diabetic nephropathy in male rats. *BioMed research international*.

10. **Almatrafi, M. M., Vergara-Jimenez, M., Murillo, A. G., Norris, G. H., Blesso, C. N., & Fernandez, M. L. (2017).** Moringa leaves prevent hepatic lipid accumulation and inflammation in guinea pigs by reducing the expression of genes involved in lipid metabolism. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1330.
11. **Alvarez, R., Vaz, B., Gronemeyer, H., & de Lera, A. R. (2014).** Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids. *Chemical reviews*, 114(1), 1-125.
12. **Amaglo, N. K., Bennett, R. N., Curto, R. B. L., Rosa, E. A., Turco, V. L., Giuffrida, A., ... & Timpo, G. M. (2010).** Profiling selected phytochemicals and nutrients in different tissues of the multipurpose tree *Moringa oleifera* L., grown in Ghana. *Food Chemistry*, 122(4), 1047-1054.
13. **Amniattalab, A., Malekinejad, H., Rezaabakhsh, A., Rokhsartalab-Azar, S., & Alizade-Fanalou, S. (2016).** Silymarin: a novel natural agent to restore defective pancreatic β cells in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 15(3), 493
14. **Amullullan is yong B, FEE H, CANCE AND MC. (2002).** Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes hypertension . *Biochim pharmacol*; 40:804-809.
15. **Ashfaq, M., Basra, S. M., & Umair, A. (2012).** Moringa: a miracle plant for agro-forestry. *Journal of agriculture and social sciences*, 8(3), 115-122.
16. **Aslam, M., Anwar, F., Nadeem, R., Rashid, U., Kazi, T. G., & Nadeem, M. (2005).** Mineral composition of *Moringa oleifera* leaves and pods from different regions of Punjab, Pakistan. *Asian Journal of Plant Sciences*.
17. **Awodele, O., Oreagba, I. A., Odoma, S., da Silva, J. A. T., & Osunkalu, V. O. (2012).** Toxicological evaluation of the aqueous leaf extract of *Moringa oleifera* Lam.(Moringaceae). *Journal of ethnopharmacology*, 139(2), 330-336.
18. **Ayoola, G. A., Coker, H. A., Adesegun, S. A., Adepoju-Bello, A. A., Obaweya, K., Ezennia, E. C., & Atangbayila, T. O. (2008).** Phytochemical screening and antioxidant activities of some selected medicinal plants used for malaria therapy in Southwestern Nigeria. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 1019-1024.
19. **Balkau, B. (2000).** Discussion épidémiologique des nouveaux critères de diabète. *Médecine thérapeutique / Endocrinologie*;2(3):229-34.
20. **Bamagous, G.A., Al Ghamdi, S.S., Ibrahim, I.A.A., Mah-foz, A.M., Afify, M.A., Alsugoor, M.H.M., Shammah, A.A., Arulselvan, P. & Rengarajan, T. (2018).** Antidiabetic and antioxidant activity of ethyl acetate extract fraction of *Moringa oleifera*

Références bibliographiques

- leaves in streptozotocin-induced diabetes rats via inhibition of inflammatory mediators. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 8, 320–327.
21. **Barminas, J. T., Charles, M., & Emmanuel, D. (1998).** Mineral composition of non-conventional leafy vegetables. *Plant foods for human nutrition*, 53(1), 29-36.
 22. **Basarlan, F., Yilmaz, N., Davarci, I., Akin, M., Ozgur, M., Yilmaz, C., & Ulutas, K. T. (2013).** Effects of ebselen on radiocontrast media–induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 29(8), 746-752.
 23. **Belaidi, F. Tamerdjant , K.(2019).**L’impact du plomP sur le taux , la vitesse de la germination et las parametres anatomiques de *Moriga oleifera* L. univerrsite de Tlemcen. Algerié
 24. **Bignon, Y. (2017).** Physiologie et physiopathologie des transports transépithéiliaux du tubule proximal: mise en évidence du rôle de la sous-unité Kir4. 2 et analyse d'un mutant de ClC-5 impliqué dans la maladie de Dent (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).
 25. **Bonnefont-Rousselot, D., Beaudoux, J. L., Thérond, P., Peynet, J., Legrand, A., & Delattre, J. (2004).** Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 62, No. 3, pp. 147-157). Elsevier Masson.
 26. **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. Mémoire de Magister, Université Constantine 1.Algerie.
 27. **Boullu S., Batteux F., Briet M. (2009).** Pancréas endocrine et régulation de la glycémie. *Physiologie humaine*. Ruel-Malmaison : Editions Pradel, p.575-584.
 28. **Boussahel, S. (2018).** Study of the phytochemical composition and biological activities of *Rhamnus alaternus* and *Retama sphaerocarpa* (Doctoral dissertation).
 29. **Carlier, A., Amouyal ,C. (2018).** hyperosmolaire, *Endocrinologie-Nutrition, Elsevier Masson, 2018, 15(4) :1-7.*
 30. **Chami, M.A., Zemmour, L., Midoun, N et Belhadj, M. (2015).** Diabète sucré du sujet âgé : la première enquête algérienne. *Médecine des maladies Métaboliques*. 9:210-5.
 31. **Christèle, M. (2008).** Les 5 fonctions vitales (anatomo-physiopathologie).Edition LAMMARE. P186-191.

Références bibliographiques

32. **Cicolella, A., Nalbhone, G., & Laot-Cabon, S. (2012).** Évaluation du lien entre environnement chimique, obesite et diabete (Projet ECOD).
33. **Coppin, J. P., Xu, Y., Chen, H., Pan, M. H., Ho, C. T., Juliani, R., ... & Wu, Q. (2013).** Determination of flavonoids by LC/MS and anti-inflammatory activity in *Moringa oleifera*. *Journal of Functional Foods*, 5(4), 1892-1899.
34. **Coujard, R. Poirier, J. & J Racadot, J. (1980).** Précis d'Histologie humaine .Masson
35. **Dadda, W., Drissi, K., & Henouda, S. (2021).** Contribution à l'étude du potentiel hypoglycémiant du Moringa. Doctoral dissertation, UNIVERSITE AHMED DRAIA-ADRAR. Algerie.
36. **Dadoune, J P. (1990).** Histologie. Flammarion médecine sciences. Paris. 309.
37. **Daira, N. E. H., Maazi, M. C., & Chefrour, A. (2016).** Contribution à l'étude phytochimique d'une plante médicinale (*Ammoides verticillata* Desf. Briq.) de l'Est Algérien. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, 85(1), 276-290.
38. **Das, N., Sikder, K., Ghosh, S., Fromenty, B., & Dey, S. (2012).** *Moringa oleifera* Lam. leaf extract prevents early liver injury and restores antioxidant status in mice fed with high-fat diet.
39. **Davinelli, S., Bertoglio, J. C., Zarrelli, A., Pina, R., & Scapagnini, G. (2015).** A randomized clinical trial evaluating the efficacy of an anthocyanin–maqui berry extract (Delphinol®) on oxidative stress biomarkers. *Journal of the American College of Nutrition*, 34(sup1), 28-33.
40. **De Bock, M., Derraik, J. G., Brennan, C. M., Biggs, J. B., Morgan, P. E., Hodgkinson, S. C., ... & Cutfield, W. S. (2013).** Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo-controlled, crossover trial.
41. **Debbab, L. (2021).** Le diabète de type 2 à L'île de la réunion : Un enjeu majeur de santé publique. Thèse de diplôme de docteur en pharmacie, Université d'Aix Marseille. France. p.25
42. **Dubois, L. (2007).** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. *Endocrinologie-Nutrition*. 1-18.
43. **Duclos, M., Sanz, C., & Gautier, J. F. (2010).** Activité physique et prévention du diabète de type 2. *Médecine des maladies métaboliques*, 4(2), 147-151.
44. **Đurašević, S., Jasnić, N., Prokić, M., Grigorov, I., Marti-nović, V., Đorđević, J. & Pavlović, S. (2019).** The protective role of virgin coconut oil on the alloxan-induced

- oxidative stress in the liver, kidneys and heart of diabetic rats. *Food & Function*, 10(4), 2114-2124.
45. Efiog, E. E., Igile, G. O., Mgbeje, B. I. A., Otu, E. A., & Ebong, P. E. (2013). Hepatoprotective and anti-diabetic effect of combined extracts of *Moringa oleifera* and *Vernonia amygdalina* in streptozotocin-induced diabetic albino Wistar rats. *Journal of Diabetes and Endocrinology*, 4(4), 45-50.
46. Ekundina, V. O., Ebeye, O. A., Oladele, A. A., & Osham, G. O. (2015). Hepatotoxic and nephrotoxic effects of *Moringa oleifera* leaves extract in adult Wistar rats. *Journal of Natural Sciences Research*, 5(3), 1-9.
47. El-Bouhi, N., Zouihri, K., Chettati, M., Fadili, W., & Laouad, I. (2021). Spectre des néphropathies chez les patients diabétiques : à propos de 43 cas de ponction biopsie rénale (PBR). *Néphrologie & Thérapeutique*, 17(5), 324.
48. El-Seedi, H. R., El-Said, A. M., Khalifa, S. A., Goransson, U., Bohlin, L., Borg-Karlson, A. K., & Verpoorte, R. (2012). Biosynthesis, natural sources, dietary intake, pharmacokinetic properties, and biological activities of hydroxycinnamic acids. *Journal of agricultural and food chemistry*.
49. Etoh, T., Inoguchi, T., Kakimoto, M., Sonoda, N., Kobayashi, K., Kuroda, J., ... & Nawata, H. (2003). Increased expression of NAD (P) H oxidase subunits, NOX4 and p22phox, in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats and its reversibility by interventive insulin treatment. *Diabetologia*, 46(10), 1428-1437
50. Faure, S. (2011). *Glinides Actualités Pharmaceutiques*, Elsevier Masson, Volume 50, Issue 509, Pages.
51. Ferreira, P. M. P., Farias, D. F., Oliveira, J. T. D. A., & Carvalho, A. D. F. U. (2008). *Moringa oleifera*: bioactive compounds and nutritional potential. *Revista de Nutrição*, 21, 431-437.
52. Firenzuoli, F., Gori L. (2007). Herbal medicine today: clinical and research Issues. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 4(S1), 37-40.
53. Foidl, N., Makkar, H. P. S., & Becker, K. (2001). The potential of *Moringa oleifera* for agricultural and industrial uses. *What development potential for Moringa products*, 20.
54. Foretz, M., & Viollet, B. (2009). Mécanisme d'action hépatique de la metformine dans le diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*, 3(1), 48-54.
55. Fuglie, L. J. (1999). The miracle tree: *Moringa oleifera*, natural nutrition for the tropics.
56. G Murillo, A., L Fernandez, M. (2017). The relevance of dietary polyphenols in cardiovascular protection. *Current Pharmaceutical Design*, 23(17), 2444-2452.

- 57. Ganatra, T., Joshi, U., Bhalodia, P., Desai, T., & Tirgar, P. (2012).** A panoramic view on pharmacognostic, pharmacological, nutritional, therapeutic and prophylactic values of *Moringa oleifera* Lam. *Int Res J Pharm*, 3(6), 1-7.
- 58. Geoffroy, L., Gonthier, M. (2012).** L'hyperglycémie et l'acidose diabétique. Dans *Le diabète chez l'enfant et l'adolescent*, 2e édition. Montréal :Éditions du CHU Ste-Justine, p.355-364.
- 59. Georges Grignon. (1997).** PCEM d'Histologie. Edition Ellipses.Si-Tayeb, K., Lemaigre, F.P., Duncan S.A. (2010).Organogenesis and development of the liver.18:175–189.
- 60. Ghanbari, E., Nejati, V., & Azadbakht, M. (2015).** Protective effect of royal jelly against renal damage in streptozotocin induced diabetic rats.
- 61. Ghebremichael, K. A., Gunaratna, K. R., Henriksson, H., Brumer, H., & Dalhammar, G. (2005).** A simple purification and activity assay of the coagulant protein from *Moringa oleifera* seed. *Water research*, 39(11), 2338-2344.
- 62. Gomes, H. D. O., Paulo de Tarso, C. F., do Nascimento, R. F., & Teixeira, R. N. P. (2022).** Removal of contaminants from water using *Moringa oleifera* Lam. as biosorbent: An overview of the last decade. *Journal of Water Process Engineering*, 46, 102576.
- 63. Gorochov, G. et Papo, T. (2002).** Immunologie, Intermed. Doin.24.
- 64. Grimaldi, A. (2000).** Diabétologie. Questions d'internat. University of Paris-VI.
- 65. Gundling F, Schepp W, Schumm-Draeger PM. (2012).**Hepatogenous diabetes in cirrhosis: Academic sport or a neglected disease *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.120:469-71.
- 66. Gupta, R., Mathur, M., Bajaj, V. K., Katariya, P., Yadav, S., Kamal, R., & Gupta, R. S. (2012).** Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of *Moringa oleifera* in experimental diabetes. *Journal of diabetes*, 4(2), 164-171.
- 67. Habtemariam, S. (2019).** Chapter 1 - Type-2 diabetes: Definition, diagnosis and significance. In: HABTEMARIAM, S. (ed.) *Medicinal Foods as Potential Therapies for Type-2 Diabetes and Associated Diseases*. Academic Press.
- 68. Hadj brahim, H ., Benbelal O .(2020).** Etude de l'effet de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* L . Chez des rats Wistar rendus diabétique par la streptozotocine. Mémoire de Master, Université de Ghardaïa, Algérie.
- 69. Hamdi, T. (2019).** Analyse de l'évolution de la glycémie des patients diabétiques insulinodépendants (Doctoral dissertation, Université de Toulon ; Ecole Nationale des Sciences Informatiques (Tunis).p.12

70. Hamza, N., Berké, B., Chèze, C., Agli, A., Gin, H., & Moore, N. (2009). Phytothérapie et diabète : plantes hypoglycémiantes les plus utilisées par des sujets diabétiques. *Recherches sur les Plantes Aromatiques et Médicinales Fees. Maroc*, 255-258.
71. Harding, S., Greenwood, R., Aldington, S., Gibson, J., Owens, D., Taylor, R., ... & Diabetic Retinopathy Grading and Disease Management Working Party. (2003). Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabetic medicine*, 20(12), 965-971.
72. Haridi, B., Azzouz Boussalem, A. (2021). Activités antioxydants et antidiabétique des différents extraits de *Moringa oleifera*.
73. Hellman, B. (1959). Actual distribution of the number and volume of the islets of Langerhans in different size classes in non-diabetic humans of varying ages. *Nature*, 184(4697), 1498-1499.
74. Holt, R. I., Cockram, C., Flyvbjerg, A., & Goldstein, B. J. (Eds.). (2017). *Textbook of diabetes*. John Wiley & Sons.
75. Howard, S. G., Lee, D. H. (2012). What is the role of human contamination by environmental chemicals in the development of type 1 diabetes?. *J Epidemiol Community Health*, 66(6), 479-481.
76. Ijarotimi, O. S., Adeoti, O. A., Ariyo, O. (2013). Comparative study on nutrient composition, phytochemical, and functional characteristics of raw, germinated, and fermented *Moringa oleifera* seed flour. *Food science & nutrition*, 1(6), 452-463.
77. Ingwale, D., Kshirsagar A., Ashok, P., Vyawahare, N. (2009). Role of atioxidat in the maagnet of hepatic complications. *Pharmacologyonline* 1, 238-253.
78. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. (2021). [Disponible en ligne] : <https://www.diabetesatlas.org> (Cité le 21/01/2021). Consulté le 25/04/2022.
79. Jonas, J. C., Bensellam, M., Duprez, J., Elouil, H., Guiot, Y., & Pascal, S. M. A. (2009). Glucose regulation of islet stress responses and β -cell failure in type 2 diabetes. *Diabetes, obesity and metabolism*, 11, 65-81.
80. Joshua, R., & Vasu, V. (2013). Characteristics of stored rain water and its treatment technology using *Moringa* seeds. *International journal of life sciences biotechnology and pharma research*, 2(1), 19.

- 81. Kapse, G., Patoliya, P., Samadder, S. R. (2017).** Characterisation of coal washery effluent and optimisation of coagulation behaviour of *Moringa oleifera* seed as a coagulant. *Environmental monitoring and assessment*, 189(3), 1-12.
- 82. Karim, N. A. A., Ibrahim, M. D., Kntayya, S. B., Rukayadi, Y., Hamid, H. A., Razis, A. F. A. (2016).** *Moringa oleifera* Lam targeting chemoprevention. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(8), 3675-3686.
- 83. Karmakar, A., Karmakar, S., Mukherjee, S. (2010).** Properties of various plants and animals feedstocks for biodiesel production. *Bioresource technology*, 101(19), 7201-7210.
- 84. Karthikesan, K., Pari, L., & Menon, V. P. (2010).** Combined treatment of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid exerts potential antihyperglycemic effect on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Gen Physiol Biophys*, 29(1), 23-30.
- 85. Kasolo, J. N., Bimenya, G. S., Ojok, L., Ochieng, J., & Ogwal-Okeng, J. W. (2010).** Phytochemicals and uses of *Moringa oleifera* leaves in Ugandan rural communities. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(9), 753-757.
- 86. Khalafalla, M. M., Abdellatef, E., Dafalla, H. M., Nassrallah, A. A., Aboul-Enein, K. M., Lightfoot, D. A., ... & El-Shemy, H. A. (2010).** Active principle from *Moringa oleifera* Lam leaves effective against two leukemias and a hepatocarcinoma. *African Journal of Biotechnology*, 9(49), 8467-8471.
- 87. Kooltheat, N., Sranujit, R. P., Chumark, P., Potup, P., Laytragoon-Lewin, N., & Usuwanthim, K. (2014).** An ethyl acetate fraction of *Moringa oleifera* Lam. inhibits human macrophage cytokine production induced by cigarette smoke. *Nutrients*, 6(2), 697-710.
- 88. Korc M. (1993).** Normal Function of the Endocrine Pancreas. Chapter 38. In: *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*, Second Edition, edited by Go VLW, et al. Raven Press Ltd., New York, p. 751-758.
- 89. umar, S., & Pandey, A. K. (2013).** Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The scientific world journal*, 2013.
- 90. Kumari, R., Singh, A. K., Kumar, R., & Kumar, A. (2021).** Phyto remedial effect of fruit extract of *Moringa oleifera* on alloxan induced diabetic model in Swiss albino mice: Phyto remedial effect of fruit extract of *Moringa oleifera* on Alloxan induced Diabetes. *Journal of Applied and Natural Science*, 13(4), 1420-1429.

- 91. Lafitte M. (2012).** Adénocarcinome canalaire pancréatique : mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé. Bordeaux : Bordeaux 2 .France. p.220
- 92. Lakache M., Zeghib R., Houadeg K. (2017).**L'impact d'un traitement par un extrait aqueux d'une plante médicinale sur la glycémie et le profil lipidique chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par la streptozotocine, Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master, Université des Frères Mentouri. Constantine.Algerie.
- 93. Lakache M., Zeghib R., Houadeg. (2017),** L'impact d'un traitement par un extrait aqueux d'une plante médicinale sur la glycémie et le profil lipidique chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par la streptozotocine , Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master, Université des Frères Mentouri Constantine.
- 94.**
- aleye, O. A. F., Ahissou, H., Olounlade, A. P., Azando, E. V. B., & Laleye, A. (2015).** Bibliographic study of three antidiabetic plants from Benin: *Khaya senegalensis*, *Momordica charantia* and *Moringa oleifera*. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 9(5), 2682-2700.
- 95. Laverdet B. (2013).** Physiopathologie du pancréas : Rôle de l'inflammation dans la cancérogenèse du pancréas exocrine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges. France .P.19
- 96. Lea, M. (2010).** Bioremediation of turbid surface water using seed extract from *Moringa oleifera* Lam.(drumstick) tree. *Current protocols in microbiology*, 16(1), 1G-2.
- 97. Leone, A., Spada, A., Battezzati, A., Schiraldi, A., Aristil, J., & Bertoli, S. (2015).** Cultivation, genetic, ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* leaves: An overview. *International journal of molecular sciences*, 16(6), 12791-12835.
- 98. Lettre, G., & Rioux, J. D. (2008).** Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Human molecular genetics*, 17(R2), R116-R121.
- 99. Longnecker, D.S. (2021).** Anatomy and histologie of the pancreas.DOI:10.3998/panc.2021.01
- 100. Longnecker, D.S and Wilson, GL. (1991).** Pancreas. In: Handbook of Toxicologic Pathology, edited by Haschek-Hock WM and Rousseaux CG. Academic Press Inc., San Diego, pp. 253-278.
- 101. Mahmood, K. T., Mugal, T., & Haq, I. U. (2010).** *Moringa oleifera*: a natural gift-A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(11), 775.

Références bibliographiques

102. **Makkar, H. A., & Becker, K. (1996).** Nutritional value and antinutritional components of whole and ethanol extracted *Moringa oleifera* leaves. *Animal feed science and technology*, 63(1-4), 211-228.
103. **Marieb, E. N. (2005).** Anatomie et physiologie humaines. 6ème édition, PEARSON Education. P1024-1028.
104. **Marre, M. (2017).** Sulfamides hypoglycémiantes : les diurétiques de la diabétologie. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 11(6), 543-545.
105. **Martin Catala, Jean-Michel André, Jacques Poirier. (2007).** Histologie : organes, systèmes et appareils. PCEM2 - DCEM1. Université Pierre et Marie Curie.
106. **Martín, C., Martín, G., Garcia, A., Fernández, T., Hernández, E., & Puls, J. (2013).** Potential applications of *Moringa oleifera*. A critical review. *Pastos y Forrajes*, 36(2), 137-149.
107. **Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030.**
108. **Mayer-Davis, E. J. , Lawrence J. , Dabelea D. , Divers J. et Isom S.2017.** «Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012» *New England Journal of Medicine*, vol. 376,n°115, pp. 1419-1429.
109. **Mbikay, M. (2012).** Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves in chronic hyperglycaemia and dyslipidemia: a review. *Frontiers in pharmacology*, 3, 24.
110. **Mesanguim, A. OULAD Hammadi, A. (2021).**Plantes médicinales présumées antidiabétiques utilisées en médecine traditionnelle dans la ville de Ghardaïa au Sahara septentrional Algérien : Approche ethnobotanique. Mémoire en vue d'obtention du diplôme de Master en biochimie appliquée. Université de Ghardaïa. Algérie.
111. **Miara, M.D., Hammou, M.A. & Aoul, S.H. (2013).** Phytothérapie et taxonomie des plantes médicinales spontanées dans la région de Tiaret (Algérie). *Phytothérapie* .11:206–218.
112. **Morran, M. P., Omenn, G. S., & Pietropaolo, M. (2008).** Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 75(4), 314-327.
113. **Orton, J. F. (1991).** The horseradish tree, *Moringa pterygosperma* (Moringaceae) a boon to arid lands?. *Economic botany*, 45(3), 318-333.

Références bibliographiques

114. **Moulay Omar, F.Z. ; Oulad Naoui, Y. (2019).** Effet de la méthode du séchage sur la teneur en composés phénoliques et les activités biologiques des feuilles de *Moringa oleifera* L. Mémoire de fin d'étude. Université de Ghardaïa. Algérie.
115. **Muzumbukilwa, W. T., Kadima, M. G., Nlooto, M., & Owira, P. M. O. (2019).** Mapping the evidence of hepato-protective properties of *Moringa oleifera* from sub-Saharan African countries: a systematic review proto-col. *Systematic reviews*, 8(1), 1-6.
116. **Oduro, I., Ellis, W. O., & Owusu, D. (2008).** Nutritional potential of two leafy vegetables: *Moringa oleifera* and *Ipomoea batatas* leaves. *Scientific Research and Essays*, 3(2), 057-060.
117. **Olson, M. E. (2001).** Wood and bark anatomy in *Moringa* (*Moringaceae*). *Haseltonia*, (8), 85-121.
118. **Omodanisi, E.I., Aboua, Y.G., Oguntibeju, O.O. & Lamuela-Raventós, R.M. (2017).** Assessment of the anti-hyperglycaemic, anti-inflammatory and antioxidant activities of the methanol extract of *Moringa oleifera* in diabetes-induced nephrotoxic male Wistar rats.
119. **Onyuka, J. H., Kakai, R., Arama, P. F., & Ofulla, A. (2013).** Comparison of antimicrobial activities of brine salting, chlorinated solution and *Moringa oleifera* plant extracts in fish from Lake Victoria Basin of Kenya. *African journal of food, Agriculture, Nutrition and Development*, 13(3).
120. **Oulad Elaid, F. ; Hadjkouider, H. (2018).** Criblage phytochimique et activité antioxydante et antibactérienne de différents extraits de feuilles de *Moringa oleifera* L. Mémoire de fin d'étude. Université de Ghardaïa. Algérie.
121. **Papin, J. (2009).** Bases moléculaires des défauts sécrétoires des cellules β -pancréatiques lors de la glucotoxicité. Thèse de Doctorat, université bordeaux 1.France.
122. **Petrides, A. S., Vogt, C., Schulze-Berge, D., Matthews, D., & Strohmeyer, G. (1994).** Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology*, 19(3), 616-627.
123. **Pinheiro, L. S., de Melo, A. D., Andreazzi, A. E., de Caires Junior, L. C., Costa, M., & Garcia, R. M. G. (2011).** Protocol of insulin therapy for streptozotocin-diabetic rats based on a study of food ingestion and glycemic variation. *Scand. J. Lab. Anim. Sci*, 38(2), 117-127.
124. **Pilardeau, P. (1995).** Biochimie et nutrition des activités physique et sportives. Edition Planta Med. pp: 492-524.

Références bibliographiques

125. **Pociot, F., & Lernmark, A. (2016).** Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387(10035), 2331-9.
126. **Price, M. L. (2007).** *Le Moringa. Note technique-ECHO (revue en 2000, en 2002 et en 2007).*
127. **Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018).** Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 42, S10-S15.
128. **Rajangam, J., Azahakia, R. S., Manavalan, T. Thangaraj, A., Vijayakumar, N., and Muthukrishnan, N. (2001).** Status of production and utilisation of Moringa in Southern India. In: *The Miracle Tree/The Multiple Attributes of Moringa*, Lowell, J. F. (Ed.). CTA. USA.
129. **Ramachandran, C., Peter, K. V., & Gopalakrishnan, P. K. (1980).** Drumstick (*Moringa oleifera*): a multipurpose Indian vegetable. *Economic botany*, 276-283.
130. **Raverot, G. (2004)** Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Hippocrate. Paris. Ongagna J.C., Sapin R. Diabète de type 1 et autoimmunité. *Biotribune* ; 9 :42-43.
131. **Richard I.G. (2010).** Oral Antidiabetic Agents. CHAPITRE 29. Page (455) Clifford J. Bailey & Andrew J. Krentz. *Textbook of Diabetes*. John Wiley & Sons, Ltd. UK.
132. **Richter, N., Siddhuraju, P., & Becker, K. (2003).** Evaluation of nutritional quality of moringa (*Moringa oleifera Lam.*) leaves as an alternative protein source for Nile tilapia (*Oreochromis niloticus L.*). *Aquaculture*, 217(1-4), 599-611.
133. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in β -cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*. 2003;52(3):581-7.
134. **Rockwood, J. L., Anderson, B. G., & Casamatta, D. A. (2013).** Potential uses of *Moringa oleifera* and an examination of antibiotic efficacy conferred by *M. oleifera* seed and leaf extracts using crude extraction techniques available to underserved indigenous populations. *International Journal of Phototherapy Research*, 3(2), 61-71.
135. **Roussel, R. (2011).** Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. *Médecine des maladies métaboliques*, 5, S8-S13.
136. **Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G.L. (2011).** Executive summary: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*.57:793-798.
137. **Saini, R. K., Sivanesan, I., & Keum, Y. S. (2016).** Phytochemicals of *Moringa oleifera*: a review of their nutritional, therapeutic and industrial significance. *3 Biotech*, 6(2), 1-14.

Références bibliographiques

138. **Sánchez-Thorin, J. C. (1998).** The epidemiology of diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *International ophthalmology clinics*, 38(2), 11-18.
139. **Scheen, A. J. (2021).** Existe-t-il encore une place pour les sulfamides hypoglycémiantes dans le traitement du diabète de type 2 en 2021. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(1), 45-52.
140. **Riddell Sigal, R. J., Armstrong, M. J., Bacon, S. L., Boulé, N. G., Dasgupta, K., Kenny, G. P., & M. C. (2018).** Activité physique et diabète. *Can J Diabetes*, 42, S54-S63.
141. **Sikder, K., Sinha, M. A. H. U. Y. A., Das, N. I. L. A. N. J. A. N., Das, D. K., Datta, S. A. N. J. U. K. T. A., & Dey, S. A. N. J. I. T. (2013).** *Moringa oleifera* Leaf extract prevents in vitro oxidative DNA damage. *Asian J. Pharm. Clin. Res*, 6(2), 157-61.
142. **Simon D.** Épidémiologie du diabète. *Endocrinologie-Nutrition*, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier Masson, 2016.
143. **Slimani, N., Deharveng, G., Unwin, I., Southgate, D. A. T., Vignat, J., Skeie, G., ... & Riboli, E. (2007).** The EPIC nutrient database project (ENDB): a first attempt to standardize nutrient databases across the 10 European countries participating in the EPIC study. *European journal of clinical nutrition*, 61(9), 1037-1056.
144. **Stolokowski, J. (1969).** *Endocrinologie des vertébrés*. Librairie Vuibert. Paris. 40 p.
145. **Strippoli, G. F., Di Paolo, S., Cincione, R., Di Palma, A. M., Teutonico, A., Grandaliano, & Gesualdo, L. (2003).** Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy. *Population*, 17, 18.
146. **Spinas, G. A. (1999).** The dual role of nitric oxide in islet β -cells. *Physiology*, 14(2), 49-54.
147. **Sultana, B., & Anwar, F. (2008).** Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants. *Food chemistry*, 108(3), 879-884.
148. **Tang, Y., Choi, E. J., Han, W. C., Oh, M., Kim, J., Hwang, J. Y., & Kim, E. K. (2017).** *Moringa oleifera* from cambodia ameliorates oxidative stress, hyperglycemia, and kidney dysfunction in type 2 diabetic mice. *Journal of Medicinal Food*, 20(5), 502-510.
149. **Teixeira, E. M. B., Carvalho, M. R. B., Neves, V. A., Silva, M. A., & Arantes-Pereira, L. (2014).** Chemical characteristics and fractionation of proteins from *Moringa oleifera* Lam. leaves. *Food chemistry*, 147, 51-54.
150. **Tenoutasse, S., Mouraux, T., & Dorchy, H. (2010).** L'acidocétose diabétique : diagnostic, prise en charge, prévention. *Rev Med Brux*, 31, 71-6.

Références bibliographiques

151. **Theophile M., (2014).** Effet de la fertilisation sur la croissance et la production de *Moringa oleifera* local et *Moringa oleifera* PKM-1 dans la Région des Cascades (Burkina Faso). Mémoire master : Production végétales. Bobo-Dioulasso: UPDB. 68p.
152. **Toma, A., Makonnen, E., Mekonnen, Y., Debella, A., & Adisakwattana, S. (2015).** Antidiabetic activities of aqueous ethanol and n-butanol fraction of *Moringa stenopetala* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 15(1), 1-8.
153. **Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P. ... & Uusitupa, M. (2001).** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 344(18), 1343-1350.
154. **Udikala, M., Verma, Y., Sushma, S. L., & Lal, S. (2017).** Phytonutrient and pharmacological significance of *Moringa oleifera*. *International Journal of Life Sciences Scientific Research*, 3(5), 1387-1391.
155. **Vanhorebeek, I., Gunst, J., Ellger, B., Boussemaere, M., Lerut, E., Debaveye, Y., & Van den Berghe, G. (2009).** Hyperglycemic kidney damage in an animal model of prolonged critical illness. *Kidney international*, 76(5), 512-520.
156. **Vergara-Jimenez, M., Almatrafi, M. M., & Fernandez, M. L. (2017).** Bioactive components in *Moringa oleifera* leaves protect against chronic disease. *Antioxidants*, 6(4), 91.
157. **Vivien, M. (2013).** Le diabète de type 2 et le déficit en vitamine D. UFR sciencespharmaceutiques et ingénierie de la santé.
158. **Vongsak, B., Sithisarn, P., Mangmool, S., Thongpraditchote, S., Wongkrajang, Y., & Gritsanapan, W. (2013).** Maximizing total phenolics, total flavonoids contents and antioxidant activity of *Moringa oleifera* leaf extract by the appropriate extraction method. *Industrial crops and products*, 44, 566-571.
159. **Waterman, C., Cheng, D. M., Rojas-Silva, P., Poulev, A., Dreifus, J., Lila, M. A., & Raskin, I. (2014).** Stable, water extractable isothiocyanates from *Moringa oleifera* leaves attenuate inflammation in vitro. *Phytochemistry*, 103, 114-122.
160. **Yagihashi, S., Yamagishi, S. I., & Wada, R. (2007).** Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes research and clinical practice*, 77(3), S184-S189.
161. **Yassa, H. D., & Tohamy, A. F. (2014).** Extract of *Moringa oleifera* leaves ameliorates streptozotocin-induced Diabetes mellitus in adult rats. *Acta Histochemica*, 116(5), 844-854.

Références bibliographiques

162. Zaoui, S., Biémont, C., Meguenni, K. (2007). Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahier de Santé*. 17(1) :15-21.
163. Zheng, W., & Wang, S. Y. (2001). Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *Journal of Agricultural and Food chemistry*, 49(11), 5165-5170.

Webographie

- [1]: Adresse URL International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021*. [Disponible en ligne] : <https://www.diabetesatlas.org> (Cité le 21/01/2021). [Consulté le 25/04/2022]
- [2]: <https://www.salama-mag.com> salamamag/phytotherapie-en-algerie-les-remedes-traditionnels-ont-le-vent-en-poupe/ [Consulté le 04/03/2022].
- [3]: Adresse URL : <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/diabete-et-maladie-du-foie-gras-non-alcoolique> [Consulté le 08/05/2022].
- [4]: Adresse URL: <https://idf.org/aboutdiabetes/type-1-diabetes.html> [Consulté le 05/03/2022].
- [5] : Adresse URL : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/linsuline>. [Consulté le 05/05/2022].

Annexes

Annexe I. Préparation d'éosine

- Peser 1g d'éosine soluble dans l'eau ;
- Ajouter 80ml d'eau distillée ;
- Mélanger bien ;
- Ajouter 320ml d'alcool (éthanol à 95%) ;
- Ajouter 0.4ml d'acide acétique glacial, si le mélange est encore clair, ajouter encore quelques gouttes ;
- Conserver dans un flacon en verre bien fermé et couvrir avec du papier aluminium pour éviter la dégradation du colorant

Annexe II. Préparation des lames gélatinisées

➤ Préparation de la solution de gélatine à 0.4%

- Peser 0.4g de la gélatine en poudre et la verser dans 100ml d'eau distillée ;
- Homogénéiser le mélange sur une plaque chauffante muni d'un agitateur jusqu'à ce que la gélatine soit dissout ;
- Filtrer ;
- la gélatine est prête à l'utilisation.

➤ Gélatinisation des lames

Les lames sont trempées dans la solution de gélatine ensuite mises dans une étuve à 60C° pendant 30minutes.