

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université Saad Dahlab de Blida

Faculté des Sciences Agro-Vétérinaires et Biologiques

Département de Biologie

**Mémoire de projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme
de MASTER II en biologie**

Option : phytothérapie et santé

Thème

**Etude de l'effet hypoglycémiant chez les rats diabétiques traités par
l'extrait aqueux de la plante *Marrubium vulgare L.* (Marrube blanc)**

Présenté par : M^{elle} Kherchiche Yasmine

Date de soutenance : 19/12/2012

Devant le jury:

Président : M^{me} RAHIM.I

Maitre assistant A

USDB

Examineur : M^r BARDADI. A.E.K

Maitre assistant B

USDB

Examinatrice : M^{me} SAIGHI.H

Maitre assistant A

USDB

Promotrice : M^{me} ABDUL-HUSSAIN.M.S

Maitre de conférences B

USDB

Promotion 2011/2012

The background of the page is a soft-focus image of pink flowers, likely peonies, with delicate petals and a gentle color gradient from light pink to a slightly darker shade. The text is centered over this background.

Dédicaces

je dédie ce travail :

*A l'âme de ma tante et que dieu le tout puissant lui
accorde sa sainte miséricorde et l'accueille en son
vaste paradis*

A mes très chers parents

A mes frères

A toute ma grande famille

A tous mes collègues et amies

Remerciements

*Tout d'abord je remercie **ALLAH** pour la volonté, la force et le courage qu'il m'a prodigué pour réaliser ce travail.*

*A **M^{me} CHERIF.H**, la chef d'option, qui nous a donné l'occasion de découvrir cette discipline phytothérapie et santé.*

*A ma promotrice, **M^{me} ABDUL-HUSSAIN Maria Stela** pour tout les enseignements qu'elle nous a dispensé, et qui nous a fait découvrir et aimer la phytothérapie.*

*A **M^{me}** la présidente **RAHIM.I** Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce mémoire et que nous remercions pour ses conseils.*

*A **M^r BARDADIA** Qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury et d'examiner notre travail.*

*A **M^{me} SAIGHI.H** Qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury et d'examiner notre travail.*

*Je tiens à exprimer ma très grande considération et ma vive reconnaissance à **M^{me} Lazar** pour son aide et sa grande disponibilité.*

Je remercie vivement tout le personnel du laboratoire pharmaco-toxicologie SAIDAL Médéa. pour leurs précieuses et remarquables aides et leur serviabilité durant tout mon stage.

J'exprime mes profonds remerciements à tout le personnel du laboratoire physico- chimie pour leurs précieuses aides et la patience dont ils ont preuve à mon égard.

Un remerciement spécial au département de Biologie, à tous nos enseignants durant les années des études.

Merci à tous ceux qui m'ont aidé de près comme de loin.

Liste des tableaux

Tableau I : Evaluation du teneur d'eau de Marrube blanc au cours de Séchage	37
Tableau II : Mise en évidence des métabolites secondaires des F et SF de Marrube blanc	37
Tableau III : Mise en évidence des métabolites secondaires des F et SF de Marrube blanc.....	38
Tableau IV : Résultats de la perte à dessiccation de la Poudre des F et SF de Marrube blanc	38
Tableau V : Expression des résultats du test granulométrique de la poudre des F et SF de Marrube blan.....	39
Tableau VI : Taux de glycémie pour chaque rat de J_0 à J_{42} en g/l	Annexe10
Tableau VII : poids moyens de chaque lot des rats de J_0 à J_{42} en g.....	Annexe11

Liste des figures

Figure 01 :	La Plante de <i>Marrubium vulgare L.</i>	05
Figure 02 :	L'inflorescence de <i>Marrubium vulgare L.</i>	06
Figure 03 :	Contrôle de sucre dans le sang d'un sujet sain et sujet diabétique de type II.....	10
Figure 04 :	Le pancréas humain.....	11
Figure 05 :	Coupe dans un îlot de Langerhans dans le parenchyme pancréatique.....	12
Figure 06 :	Les systèmes endocriniens du pancréas.....	13
Figure 07 :	Schématisation de la molécule d'insuline.....	14
Figure 08 :	Mécanisme d'action de l'insuline.....	14
Figure 09 :	Schématisation de la molécule de glucagon.....	15
Figure 10 :	Mécanisme d'action du glucagon	16
Figure 11 :	Structure chimique de l'alloxane.....	17
Figure 12 :	Structure de la gélule.....	18
Figure 13 :	Plante entière fraîche de <i>Marrubium vulgare L.</i>	20
Figure 14 :	Feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'air libre	22
Figure 15 :	Feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'étuve à 50°C	21
Figure 16 :	La poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc	23
Figure 17 :	Protocole expérimental du principe de l'activité hypoglycémiante de Marrube blanc.....	31
Figure 18 :	Mise en évidence des poils tecteurs et poils sécréteurs au niveau d'une coupe transversale de la feuille de <i>Marrubium vulgare L.</i> (GX400).....	35
Figure 19 :	Mise en évidence des différents poils épidermiques que possède la tige de <i>Marrubium vulgare L.</i> (GX400).....	36
Figure 20 :	Gélules de Marrube blanc.....	40
Figure 21 :	Taux de glycémie de J ₀ à J ₄₂ des rats des différents lots traités par la poudre de Marrube blanc par simple dose D ₁	41
Figure 22 :	Taux de glycémie de J ₀ à J ₄₂ des rats des différents lots traités par la poudre de Marrube blanc par demi-dose D _{1/2}	44

Figure 23 :	Taux de glycémie de J ₀ à J ₄₂ des rats des lots traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose D ₁ et demi-dose D _{1/2}	46
Figure 24:	Taux de glycémie de J ₀ à J ₄₂ des rats des lots traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose D ₁ et demi-dose D _{1/2}	48
Figure 25 :	Evolution des poids des rats après divers traitements.....	50
Figure 26 :	L'épiderme et les stomates au niveau d'une coupe transversale de la feuille de <i>Marrubium vulgare L.</i> (GX400).....	An1
Figure 27 :	Le parenchyme, le phloème et le xylème au niveau d'une coupe transversale de la feuille de <i>Marrubium vulgare L.</i> (GX400).....	An1
Figure 28 :	Coupe transversale au niveau de la tige de <i>Marrubium vulgare L.</i> (GX40).....	An3
Figure 29 :	La cuticule, l'épiderme, le collenchyme annulaire et le parenchyme cortical au niveau d'une coupe transversale de la tige de <i>Marrubium vulgare L.</i> (GX400).....	An3
Figure 30 :	Le phloème, le xylème et le parenchyme médullaire au niveau d'une coupe transversale de la tige de <i>Marrubium vulgare L.</i> (GX400).....	An4

Liste des abréviations

DID : Diabète insulino-dépendant.

DNID : Diabète non insulino-dépendant.

DNT : Diabétiques non traités.

DTA₁ : Diabétiques traités par la poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'air libre par simple dose.

DTA_{1/2} : Diabétiques traités par la poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'air libre par demi-dose.

DTD : Diabétiques traités par Dibénil 5mg

DTV₁ : Diabétiques traités par la poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'étuve par simple dose.

DTV_{1/2} : Diabétiques traités par la poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'étuve par demi-dose.

F : Feuilles

SF : Sommités fleuries

TS : Témoin sain.

Glossaire

Alloxane: produit chimique qui détruit spécifiquement les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas endocrine.

Antiseptique: agent qui prévient une infection en détruisant les micro-organismes ou en empêchant leur croissance.

Antispasmodique : Permet de calmer les spasmes, crampes, contractures, convulsions et autres affections d'origine nerveuses.

Apéritif : qui donne faim.

Carminatif : facilite l'évacuation des gaz intestinaux.

Diurétique: substance qui a pour effet d'augmenter la production d'urine.

Emménagogues : provoque les règles.

Gavage : introduction d'aliment dans l'estomac à l'aide d'une sonde gastrique.

Tonique : fortifie ou stimule l'activité de l'organisme.

Vermifuge: médicament ou substance qui provoque l'expulsion des vers intestinaux.

Summary

The present study aims to test the hypoglycemic activity of the plant White Horehound.

The study was conducted on 35 male white rats of Wistar strain, made diabetic by alloxan at a rate of 150mg/kg, treated with the powder of the leaves and flowering tops of white horehound, over a period of 42 days.

To test the relation dose-effect and method of drying the plant, the rats were divided into seven groups; four groups were treated with different doses to white horehound

One group was treated with powder of leaves and flowering tops of white horehound dried in the open air by single dose (150mg), once a day, another group was treated with the powder of white horehound oven dried by single dose (150mg), once a day, the third group was treated with the powder of white horehound dried in the open air by a half dose (75mg) once a day and the last group was treated by powder of white horehound oven dried by half dose (75mg) once a day.

After three weeks of treatment, the best results in reducing of blood glucose, is the diabetic rats treated with white horehound dried in the open air by single dose which is 75.14% and diabetic rats treated with white Horehound oven dried by single dose which have a rate reduction 68.50%, followed by diabetic rats treated with white horehound dried in the open air by a half dose is 40.44% and last diabetic rats treated with white horehound oven dried by a half dose with a low reduction rate is 31.09%.

The preliminary phytochemical study of the leaves and flowering tops of white horehound shows the presence of: flavonoids, tannins, saponins, alkaloids, coumarins, anthocyanins, glycosides.

We performed a histological study of the various organs of white horehound (Leaf, stem), who showed us the richness of these bodies in secretory trichomes.

Key words: White Horehound, hypoglycemia, alloxan, wistar rats, phytochemical, histology.

Résumé

La présente étude a pour but de tester l'activité hypoglycémiant de la plante de *Marrubium vulgare L.* (Marrube blanc).

L'étude a été réalisée sur 35 rats blancs mâles de souche wistar, rendus diabétiques par l'alloxane à raison de 150mg/Kg, traités par la poudre des feuilles et les sommités fleuries de Marrube blanc, sur une durée de 42 jours.

Pour tester la relation effet-dose et méthode de séchage de la plante, les rats ont été classés en 7 groupes, quatre groupes ont été traités par le Marrube blanc à différentes doses.

Un groupe a été traité par la poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose (150mg), 1fois/jour, un autre groupe a été traité par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose (150mg), 1fois/jour, le troisième groupe a été traité par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par demi dose (75mg), 1fois/jour et le dernier groupe a été traité par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par demi dose (75mg), 1fois/jour.

Après les trois semaines de traitement, les meilleurs résultats de taux de réduction de la glycémie, est celle des rats diabétiques traités par le Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose qui est de 75,14% puis les rats diabétiques traités par le Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose qui présentent un taux de réduction de 68,50%, suivi des rats diabétiques traités par le Marrube blanc séché à l'air libre par demi dose qui est de 40,44% et en dernier les rats diabétiques traités par le Marrube blanc séché à l'étuve par demi dose qui présentent un faible taux de réduction qui est de 31,09%.

L'étude phytochimique préliminaire des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc montre la présence de : flavonoïdes, tanins, saponosides, alcaloïdes, coumarines, anthocyanes, glucosides.

Nous avons réalisé une étude histologique sur différents organes du Marrube blanc (Feuille, tige), qui nous a montré la richesse de ces organes en poils sécréteurs.

Mots clés : *Marrubium vulgare L.*, Hypoglycémie, Alloxane, rats wistar, Phytochimique, histologie.

المخلص

تهدف دراستنا الى فحص مفعول نبتة المريوت في خفض نسبة السكر في الدم.

الدراسة اجريت على جردان ويستار بيضاء, جنس ذكر مرضى بالسكري بواسطة الالوكسان بنسبة 150 مغ/كغ, معالجة بواسطة مسحوق الاوراق والفروع المزهرة لنبتة المريوت خلال 42 يوم.

لفحص العلاقة (مفعول- تركيز و طريقة تجفيف النبتة), قسمنا الجردان الى 7 مجموعات, 4 مجموعات من الجردان تم علاجهم بواسطة مسحوق المريوت بتركيز مختلفة.

جردان المجموعة الاولى تم علاجهم بواسطة الاوراق و الفروع المزهرة للمريوت المجفف في الهواء بالتركيز العادي 150مغ مرة واحد في اليوم و جردان المجموعة الثانية تم علاجهم بواسطة مسحوق المريوت المجفف في الفرن بنفس التركيز مرة واحدة في اليوم, بالنسبة للمجموعة الثالثة فتم علاج الجردان بواسطة مسحوق المريوت المجفف في الهواء بنصف التركيز 75مغ مرة واحدة في اليوم اما جردان المجموعة الرابعة فتم علاجهم بواسطة مسحوق المريوت المجفف في الفرن بنصف التركيز 75 مغ, مرة واحدة في اليوم.

بعد 3 اسابيع من العلاج, لاحظنا ان احسن نتائج لخفض نسبة السكر في الدم هي لجردان المجموعة الاولى, تليها نتائج المجموعة الثانية و بعدها المجموعة الثالثة اما اقل نسبة خفض السكر في الدم فهي لجردان المجموعة الرابعة.

الدراسة الفيتوكيميائية الاولى للاوراق والفروع المزهرة بينت وجود الفلافونويد, التانين, السابونوزيد, الالكالويد, الكومارين, انتوسيانين و غليكوزيد.

قمنا كذلك باجراء دراسة نسيجية لمختلف اعضاء النبتة(ورقة, ساق) و التي بينت غنى هذه الاعضاء بالشعيرات المفرزة.

كلمات المفتاح: المريوت, خفض السكر في الدم, الالوكسان, جردان ويستار, فيتوكيميائية, نسيجي

Introduction

Les plantes médicinales sont utilisées depuis la nuit des temps à des fins médicinales et sont à l'origine d'une grande partie de la médecine moderne. [Ernst, 2005]

Certaines des plantes généralement utilisées dans la médecine alternative ont été étudiées par les chercheurs, pour voir les produits chimiques qui les constituent, et qui pourraient représenter les actions thérapeutiques, et l'élucidation des mécanismes, qui fournira la base scientifique pour établir l'efficacité et la sûreté des plantes médicinales en médecine traditionnelle. [Ross, 2005]

Les plantes médicinales renferment de nombreuses vertus pour prévenir mais aussi soigner certains troubles comme les troubles digestifs, le diabète, le cholestérol, l'hypertension, les accidents cardio-vasculaires ou encore les troubles respiratoires et maladies de la peau. En tisane, en gélule, en crème pour le corps. [Iqbal et al., 2006]

Le diabète est une maladie métabolique grave menaçant d'une manière croissante la santé publique dans le monde. Elle touche environ 4% de la population mondiale et on s'attend à une augmentation de 5,4% en 2025. [Ravi et al., 2005]

C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés à étudier la plante de *Marrubium vulgare L.* (Marrube blanc) qui est très utilisée dans la médecine traditionnelle en Algérie pour traiter le diabète et qui n'a pas eu le privilège d'être profondément étudiée, raison pour laquelle nous avons fixé les objectifs suivants :

- 1- Mise en évidence des métabolites secondaires des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc par des tests phytochimiques préliminaires.
- 2- Une étude histologique sur des organes de la plante: (Feuille, tige) pour mettre en évidence les sites de sécrétions que possède la plante.
- 3- Etude de l'activité antidiabétique de la plante en utilisant un modèle animal (des rats :souchewistar albinos); rendus diabétiques par l'alloxane.

Perspective

- Améliorer les analyses phytochimiques pour identifier les principes actifs de la plante.
- Connaître les principes actifs responsables de l'activité hypoglycémiant de la plante

Sommaire

Introduction

Chapitre I :Partiebibliographique

I. La phytothérapie

I.1 Définition de la phytothérapie	02
I.2 Intérêt de la phytothérapie	02
I.3 Importance de la phytothérapie	02
I.3.1En Algérie	02
I.3.2Dans le monde	02

II. Les plantes médicinales

II.1 Définition des plantes médicinales	03
II.2 Les formes de préparation des plantes médicinales	04

III. Etude de la plante

III.1 Description botanique	05
III.2 Systématique	07
III.3 Habitat et origine	07
III.3 Répartition géographique	07
III.4 Etymologie	08
III.5 Principes actifs de la plante	08
III.6 Activités thérapeutiques de la plante	08

IV. Le diabète

IV.1 Le diabète sucré	09
IV.2 Site de régulation	11
IV.3 L'alloxane	17

V. Les gélules

	17
--	----

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1 Matériel

II.1.1 Matériel biologique

II.1.1.1 Matériel végétal 20

II.1.1.2 Matériel animal 21

II.1.2 Matériel biologique 21

II.2 Méthodes

II.2.1 Préparation de la poudre 22

1. Séchage 22

2. Broyage 22

3. Tamisage 23

4. Conservation 23

II.2.2 Réalisation des coupes histologiques 23

II.2.3 Etude phytochimique préliminaire 24

II.2.4 Caractérisation de la poudre 27

II.2.5 Remplissage des gélules 29

II.2.6 Désagrégation des capsules 29

II.2.7 Etude de propriété hypoglycémiant de la plante 30

Chapitre III : Résultats et interprétations

Discussion

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe

I. La phytothérapie

I.1 Définition de la phytothérapie

On entend par la phytothérapie le traitement curatif ou préventif des maladies par l'utilisation de préparations obtenues à partir de plantes entières ou d'organes de plantes : feuilles, racines, fruits, graines. [Fintelmanneetweisse, 2004]

Selon **Roland, (2002)** ; la phytothérapie est le traitement par les plantes, du grec **phyton** qui signifie: plante et **thérapea**: soin, cure.

I.2 Intérêt de la phytothérapie

En comparaison avec la médecine moderne, les médicaments à base de plantes coûtent moins cher, sont plus souvent utilisés pour soigner les maladies aiguës chroniques, occupant une grande place dans la pathologie journalière, et l'apparition d'effets secondaires indésirables semble être moins fréquente. [Iqbaletal., 2006]

I.3 Importance de la phytothérapie

I.3.1 En Algérie

Depuis des siècles, En Algérie comme dans tous les pays du Maghreb, les plantes médicinales et aromatiques sont utilisées surtout dans les milieux ruraux par des personnes âgées qui connaissent encore certaines recettes de tisanes.

Dans le Hoggar, et en l'absence de médecine, dans certaines contrées isolées, les Towaregs se soignent avec les plantes médicinales et aromatiques dont ils connaissent le secret transmis de père en fils.

De même, en Kabylie lorsque les montagnards utilisent des plantes médicinales et aromatiques pour se soigner. [Quezelet Santa, 1962]

I.3.2 Dans le monde

➤ En Europe

En Europe, la phytothérapie connaît un engouement croissant, En France et en Belgique, les ventes de plantes médicinales augmentent de manière spectaculaire, bien qu'elles ne soient pas remboursées par les organismes d'assurance maladie, les phytothérapeutes les prescrivent en complément d'autres traitements. d'autre part, dans certaines villes de France, un diplôme universitaire des médecines naturelles a été créé. En Allemagne, ce sont les médecins qui proposent des plantes à leurs patients, afin d'améliorer les ordonnances médicamenteuses, En Espagne, parallèlement aux médecins, les herboristes traditionnels exercent toujours et font leur apprentissage en cueillant les plantes dans la nature et en préparant leurs propres remèdes, l'union européenne devra légiférer afin d'uniformiser ces différentes formes de

phytothérapie, qui pourront contribuer à construire un système médical au sein duquel les hommes seront libres de choisir le traitement qui leur convient. [Andrew, 1996]

➤ **En Afrique**

On considère à l'heure actuelle que près de 75% de la population africaine n'a recours qu'aux plantes qui l'entourent pour soigner et n'a pas accès aux médicaments dits "modernes". [Pousset, 2004]

En Afrique, la pratique de la médecine traditionnelle nécessite toujours des améliorations considérables, quand on la compare avec la situation en Inde et en Chine, ce fait; s'ajoutant à l'augmentation du coût des soins de santé moderne; rend le rôle des soins de santé traditionnels de plus en plus important pour la majorité de la population africaine vivant dans les régions rurales. Ces habitants ainsi que ceux des régions urbaines et même ceux des pays industrialisés ; se tourne maintenant vers la nature pour les soins de santé.[Abayomi, 2010]

➤ **En chine**

En Chine, les plantes médicinales constituent un « trésor national » et sont très largement utilisées, de manière tant préventive que curative. [You-wachen, 2008]

La médecine traditionnelle chinoise a une expérience de plus de 3000 ans, elle s'appuie sur des milliers d'ouvrages écrits au fil des siècles. [Sionneau, 2002]

La tradition herboriste chinoise s'est perpétuée jusqu'à nos jours ; elle occupe en Chine la même place que la médecine occidentale. Contribuant à la résurgence de la médecine naturelle dans le monde. [Pousset, 2004]

Des universités chinoises enseignent la phytothérapie et font des recherches sur les plantes. [Sionneau, 2002]

II. Les plantes médicinales

II.1 Définition des plantes médicinales

On appelle plante médicinale toute plante renferment un ou plusieurs principes actifs capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies. [Schauenberget Ferdinand, 2004]

Une plante médicinale et plus précisément la drogue végétale, répond elle aussi à la définition du médicament. Elle est à la fois un produit fini destiné à la consommation et une matière première pour l'obtention de préparations galéniques ou de substances actives. [Lamnaouer, 2002]

II.2 les formes de préparation des plantes médicinales

Le succès d'un traitement aux plantes médicinales dépend en bonne partie de leur préparation. [Fluck, 1977]

Voici quelques préparations simples, laissent de côté les préparations complexes qui nécessitent des appareils spéciaux ou un sérieux tour de main : l'infusion, la macération, la décoction, l'extrait, la teinture, le sirop, la poudre, les crèmes, compresse. [Lais, 2001]

Parmi ces formes de préparations; on s'intéresse à la poudre.

II.2.1 La poudre

II.2.1.1 Définition

Les plantes séchées à l'ombre sont finement coupées puis pulvérisées dans un mortier. Ces plantes simples ou en mélange sont vendues en sachets (infusettes) pour faire des tisanes. Certains malades prennent la poudre de la plante directement sur la langue; ou la mélangent à leurs aliments. [Schauenberget Ferdinand, 2004]

Les poudres végétales sont des préparations dans lesquelles les drogues végétales sont amenées à un degré de division suffisant pour assurer leur homogénéité et pour faciliter leurs administrations. [Harlay, 2004]

II.2.1.2 Intérêts des poudres végétales

Les poudres végétales apportent une grande souplesse à l'utilisation thérapeutique des plantes, permettant leur incorporation facile à toutes les formes galéniques sèches (gélules, cachet). [DuraffourdetLapraz, 2002]

II.2.1.3 Les avantages des poudres végétales

- Administration de la drogue relativement aisée.
- Manipulation simplifiées (possibilité de faire des mélanges, répartition volumérique simplifiée).
- Possibilité d'une action pharmacodynamique à dose plus faible que celles de la drogue entière eu égard à la disposition accrue des principes actifs. [DuraffourdetLapraz, 2002]

II.2.1.4 Conservation des poudres végétales

On conserve généralement les poudres végétales en bocaux fermés, à l'abri de la lumière. [DuraffourdetLapraz, 2002]

III. Etude de la plante

III.1 Description botanique

*Marrubiumvulgare*L. Marrube blanc ou Marrube Commun est une plante herbacée vivace du genre *Marrubium* de la famille des Lamiaceae à tige dressée, feuilles rugueuses à aspect froissé, les fleurs sont petites, sessiles et forment des amas denses groupées en verticilles axillaires. [Max et Dominique, 2007]



Figure 1: La plante de *Marrubiumvulgare* L. (Originale, 2012)

Les feuilles : duveteuses à aspect froissé, présentent un pétiole, ce dernier est très allongé chez les feuilles inférieures, le limbe est fortement ridé en réseau (figure 1), mesurant 1,5-4cm de longueur et 1-3,5cm de largeur, il présente des bords dentés crénelés, contour largement ovales ou arrondies. [Schauenberger Ferdinand, 2004]

Les feuilles sont recouvertes de poils blancs, fins et d'aspect laineux, plus abondants sur la face inférieure, les poils recouvrant la face supérieure vert-gris foncé des feuilles les plus âgées étant moins nombreux. [Max et Dominique, 2007]

La tige : dure, cotonneuse, quadrangulaire, rameuse, peu ou pas ramifiée, Elle est velue et grisâtre. [Dellile, 2007]

Les jeunes tiges sont recouvertes d'abondants poils duveteux blanchâtres, les tiges plus âgées sont gris-vert et les poils qui les recouvrent sont moins nombreux. [Max et Dominique, 2007]

Les fleurs : petites, blanches avec un calice à dents crochues sont groupées en verticilles globuleux à l'aisselle des feuilles (figure 2).

L'odeur des fleurs de Marrube blanc est l'égerment aromatique à saveur amère, la floraison s'étale depuis le mois de Mai jusqu'au mois de Septembre. [Gaston, Fluck, Schauenberg, 2006]

Les racines : les racines du Marrube blanc sont épineuses ligneuses persistantes, blanchâtres et fusiformes. [Fluck, 1997]



Figure 2 : L'inflorescence de *Marrubiumvulgare L.*(Originale,2012)

Le fruit :renfermé dans le calice persistant; il est constitué de quatre akènes :(tétrakène).[Boukef, 2000]

III.2 Systématique

La systématique adoptée est celle de [Gilly, 2005].

Règne	Plantae
Sous règne	Tracheobionta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Genre	<i>Marrubium</i>
Espèce	<i>Marrubiumvulgare L.</i>

III.3 Habitat et origine

*Marrubiumvulgare*L. espèce originaire d'Europe, d'Afrique et d'Asie que l'on trouve surtout sur les bords de chemins, les prés secs et les terrains vagues. [Boukef, 2000]

III.4 Répartition géographique

➤ En Algérie

Le Marrubiumvulgare est commune dans le telle. [Quezelet Santa, 1962]

Il existe en Algérie deux espèces :

- *Le Marrubiumvulgare* : il est réparti au nord du pays.
- *Le Marrubiumdesertioumarrube* de désert : dégage une forte odeur musquée. Il est présent au Sahara et dans les hautes plaines. [Gaston, 1990]

➤ Dans le monde

Le Marrube blanc est réparti sur tout le continent américain. [Iserin, 1997] ; il pousse dans toute l'Afrique du nord et presque toute l'Europe jusqu'au l'Himalaya et canarie. [Novaketal., 1996]

IV.5 Etymologie

Selon **Badiviane, 1996**

Nom arabe :

- **En Algérie :** Marioutte
- **En Tunisie :** Marroubia
- **En Egypte :** Alfarrasiyoun

Nom français : Marrube blanc, herbe vierge

Nom Anglais : Common White horehound

Nom Allemand : Mauerandron, Weisse, Andron

III.6 Principes actifs de la plante

Les constituants principaux de la plante, auxquels on attribue une action pharmacologique sont : les diterpènes labdaniques (responsables de l'amertume) surtout composés de lactones: la marrubiine (présente sous forme de pré-marrubiine comme cela a été montré chez d'autres lamiacées) ainsi que des alcools diterpéniques: marrubénol, marrubiol, vulgarol, pérégrinol.

[**Max et Dominique, 2007**]

De nombreux flavonoïdes sont présents: O- et C-hétérosides flavones et de flavonols (quercétol, lutéolol ou apigénol)

Dans les composés azotés, on trouve la choline, la stachydrine et la bétonicine. [**Max et Dominique, 2007**]

On compte aussi parmi les constituants actifs du marrube blanc, des glucosides, saponine, alcaloïdes, tanins. [**Baba Aissa, 2000**]

La plante fournit également une huile essentielle (tricyclène, β -pinène, β -élémane, isomenthon-8thiol). [**Max et Dominique, 2007**]

III.7 Activités thérapeutiques de la plante

Le Marrube blanc est depuis longtemps préconisé dans le traitement de la tuberculose, de l'asthme. On l'utilise contre les maladies du foie, les affections des voies respiratoires, brûlure d'estomac, rhumatismes, Eczéma et pour traiter les états fébriles des jeunes enfants. [**Baba Aissa, 2000**]

De nombreuses activités traditionnellement attribuée au Marrube blanc ont été confirmées par la recherche moderne intensive et d'essais cliniques comme antioxydant, analgésique, anti-oedématogénique, trouble neurologique. [**Boudjelet al., 2012**]

Le Marrube blanc possède d'autres propriétés: résolutif, sédatif, stomachique, tonique fortement. [**Baba Aissa, 2000**]

Selon **Lacoste, 2011**, Le Marrube blanc est très utilisé aussi bien comme:

- Hypoglycémiant
- Antipyrétique
- Diurétique
- Antitussif
- Anti-inflammatoire
- Emménagogue
- Sédatif cardiaque
- Apéritif

IV. Le diabète

IV.1 Le diabète sucré

IV.1.1 Définition

Le **diabète sucré** est une maladie liée à une défaillance des mécanismes biologiques de régulation de la concentration de glucose dans le sang «la glycémie»

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. Cette insuffisance provoque une augmentation de la glycémie conduit à son tour à des lésions affectant plusieurs appareils ou systèmes. [**Simon, 1999**]

Lorsque la glycémie dans le sang, mesurée à jeun, devient supérieure à 1,26 g par litre, la personne est considérée comme diabétique. Cette maladie est incurable, mais peut néanmoins être traitée efficacement. [**Buysschaert et al., 1998 ; Raccah, 2004**]

Signes cliniques : le diabète se manifeste par l'émission d'urines abondantes (polyurie), entraînant une soif intense (polydipsie). [**Domart et Bourneuf, 1976**]

Signes biologiques : le diagnostic de diabète se fait sur la vue de deux examens : le dosage du sucre dans le sang et dans les urines (glycosurie). [**Domart et Bourneuf, 1976**]

IV.1.2 Classification du diabète sucré

IV.1.2.1 Le diabète insulino-dépendant DID

C'est le diabète de type 1, ou diabète juvénile, ce type de diabète commence habituellement dans l'enfance et apparaît de manière brutale chez l'enfant avant l'âge de 20 ans, ce type de diabète représente 10 à 15% des personnes diabétiques. [Monnier, 2004]

La personne diabétique de type 1 dépend d'injection quotidienne d'insuline, parce que les cellules produisant de l'insuline sont détruites par un processus auto-immunitaire. [Faller et Schuenke, 2004]

IV.1.2.2. Le diabète non insulino-dépendant DNID

C'est le diabète de type 2, appelé aussi diabète insulino résistant ou diabète de l'âge mûr. [Richard, 1999]

Ce type de diabète débute généralement après l'âge de 40 ans et représente 85 à 90% de l'ensemble des cas mondiaux. [Buyschaert *et al.*, 1998]. Il résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline. [Calopet *et al.*, 2008 ; Raccah, 2004]

La pathologie initiale, chez les diabétiques de type II, est donc une hyperglycémie chronique : après un repas, la hausse du taux d'insuline a normalement pour effet de stimuler la consommation de glucose par les cellules de l'organisme (Figure 3). Ceci permet de ramener la glycémie à une valeur moyenne. Mais l'insuline n'ayant plus d'effet chez ces diabétiques, la glycémie reste élevée. [Lüllmann *et al.*, 2004]

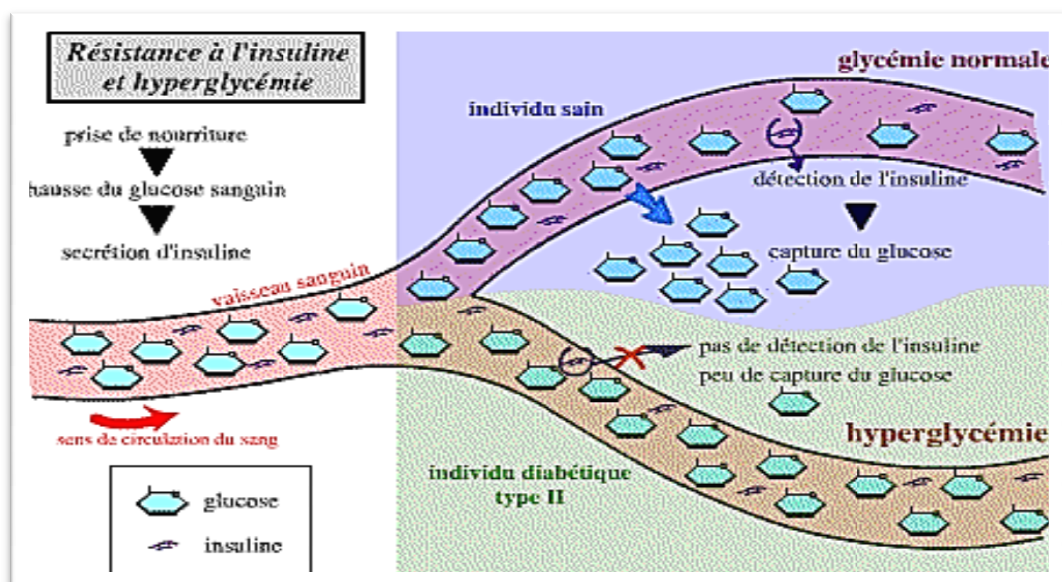


Figure 3 : Contrôle de sucre dans le sang d'un sujet sain et sujet diabétique de type II. [Lüllmann *et al.*, 2004]

IV.2 Site de régulation

IV.2.1 Le pancréas

Le pancréas est un organe abdominal, une glande annexée au tube digestif. Il est rétropéritonéal, situé derrière l'estomac, devant et-dessus des reins. Ses fonctions dichotomiques de glandes à sécrétions exocrine et endocrine font du pancréas une glande mixte. Chez l'homme, le pancréas avoisine les 15cm de long(**Figure 4**), pour une masse allant de 70 à 100g, comporte en réalité deux organes. [**Ganong, 2005**](**Figure 5**)

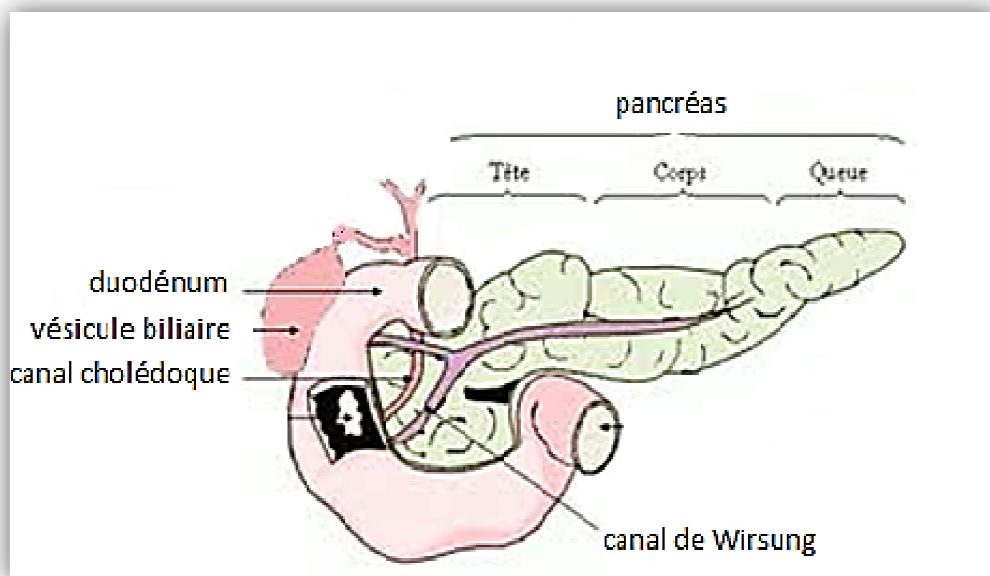


Figure 4 :Le pancréas humain [site web]

- **Le pancréas exocrine** (sécrétion externe via des canaux communiquant avec le duodénum et l'intestin), composé de lobules formés par la juxtaposition de groupes cellulaires appelés «acini». [**Auberval, 2010**](**Figure 5**)
Cette glande acineuse est responsable de la sécrétion hydroélectrolytique ; déverse le suc pancréatique (contenant plusieurs enzymes: trypsine, lipase et amylase) dans le duodénum; ce tissu représente 98%-99% du pancréas total chez les mammifères. [**Wong et al., 2006**]

- **Le pancréas endocrine** (sécrétion interne via des capillaires sanguins) constitué par les îlots de Langerhans.

Les îlots de langerhans sont des amas d'environ 1000 à 2000 cellules endocrines, disséminés au sein des lobules acineux et caractérisés par une vascularisation propre. **(Figure 5)**, ces îlots constituent environ 1 à 2% de la masse totale du pancréas. [Anonyme, 2003]

Les îlots de langerhans sont constitués de 4 types cellulaires principaux au sein des îlots: **(Figure 6)**

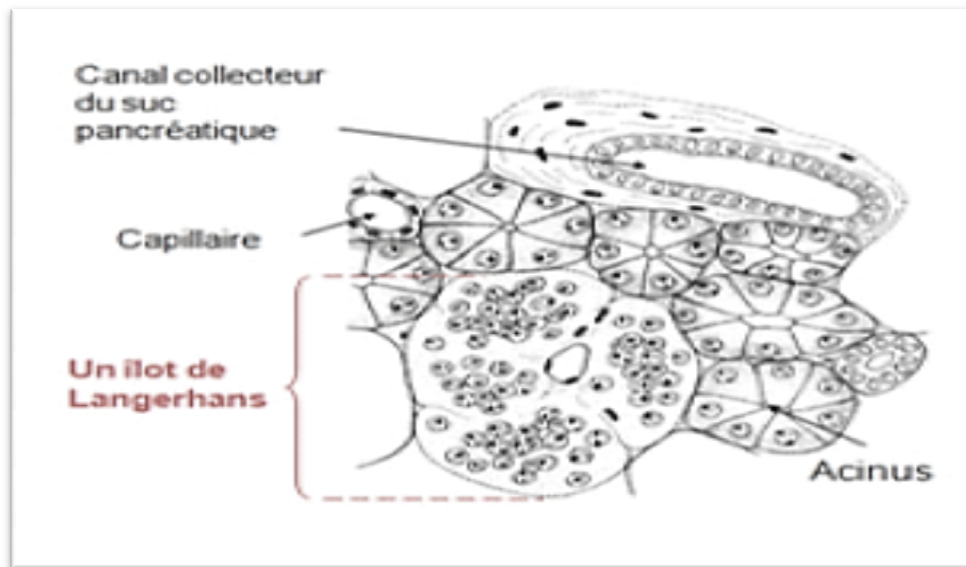


Figure 5 : Coupe dans un îlot de Langerhans dans le parenchyme pancréatique [Nelson et Cox, 2004]

- **Les cellules β** : sécrètent de l'insuline lorsque le taux de glucose est élevé. Elles représentent environ 80%.
- **Les cellules α** : sécrètent le glucagon lorsque le taux de glucose est faible. Elles représentent environ 15 à 20%.
- **Les cellules δ** : représentent 2 à 5% sécrètent de la somatostatine qui régule le débit de l'insuline et du glucagon, pouvant même bloquer totalement ces sécrétions.
- **Les cellules sécrétrices du polypeptide pancréatique.** [Domartet Bourneuf, 1986]

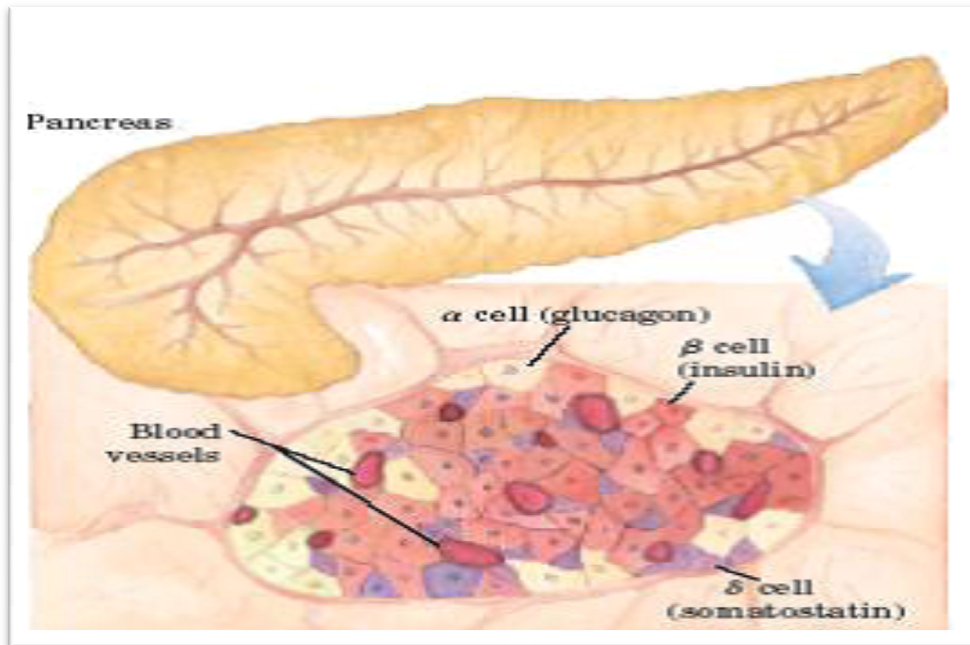


Figure 6 : Les systèmes endocriniens du pancréas [Nelson et Cox, 2004]

IV.3L'insuline

IV.3.1Structure :

L'insuline est une hormone de nature protéique, fabriquée par les cellules β (bêta) des îlots de Langerhans du pancréas, de poids moléculaire=5808, elle est composée de deux chaînes peptidiques liée par deux liaisons disulfures; l'une; chaîne A 21 acide aminés, la chaîne B 30 acidesaminés.[Lüllmann et *al.*,2004](Figure7)

IV.3.2 Rôle de l'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémiant, elle abaisse le taux de sucre dans le sang lorsqu'il augmente après un repas pour le ramener rapidement au taux normal de base de 1g/l dans le sang.[FalleretSchuenke, 2004](figure8)

IV.3.3Propriétés

L'insuline est rapidement inactivée par les enzymes digestives : trypsine et pepsine, elle ne peut pas donc être administrée par voie orale (bouche).[Domartetbourneuf, 1976]

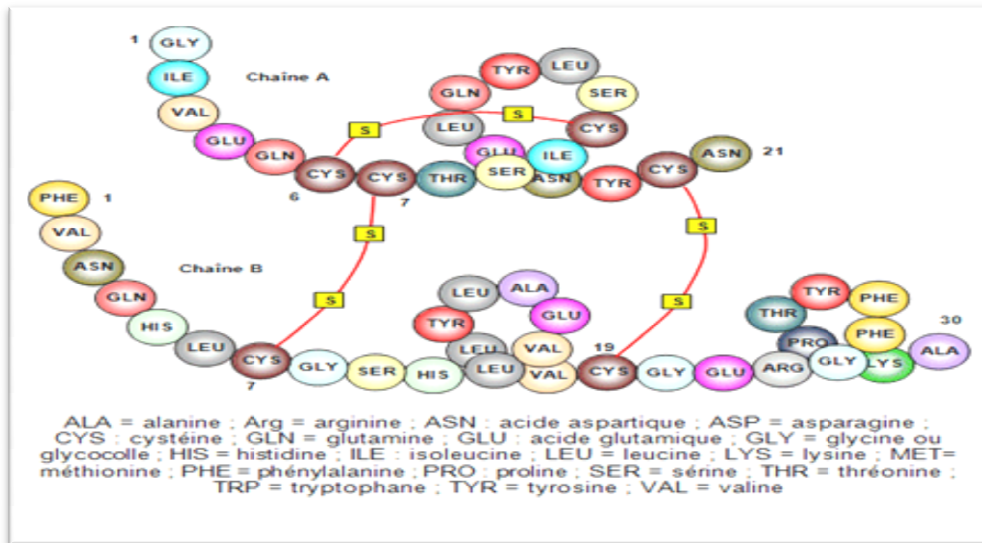


Figure 7 : Schématisation de la molécule d'insuline [Labrèze, 2002]

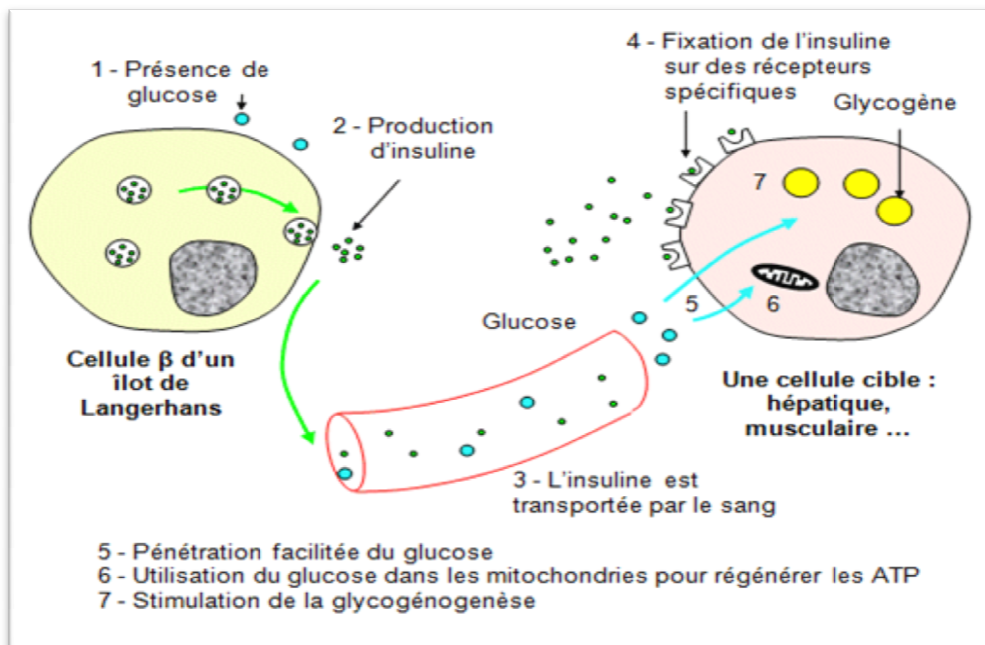


Figure 8 : Mécanisme d'action de l'insuline [Jiménez et al., 2002]

IV.4 Le glucagon

IV.4.1 Structure

Le glucagon est une hormone qui a été découverte pour la première fois en 1923 par Kimball et Murlin après des travaux sur des extraits de pancréas. Sa séquence en acides aminés a été obtenue dans les années 1950. [Magnan et Ktorza, 2005]

Le glucagon est une molécule dont la structure est relativement simple. C'est un polypeptide monocaténaire, de poids moléculaire PM 3500 DA constitué de 29 acides aminés (Figure 9) [Magnan et Ktorza, 2005]

C'est une hormone hyperglycémiant synthétisée par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas. C'est un facteur antagoniste de l'insuline. [Faller et Schuenke, 2004] (Figure 10)

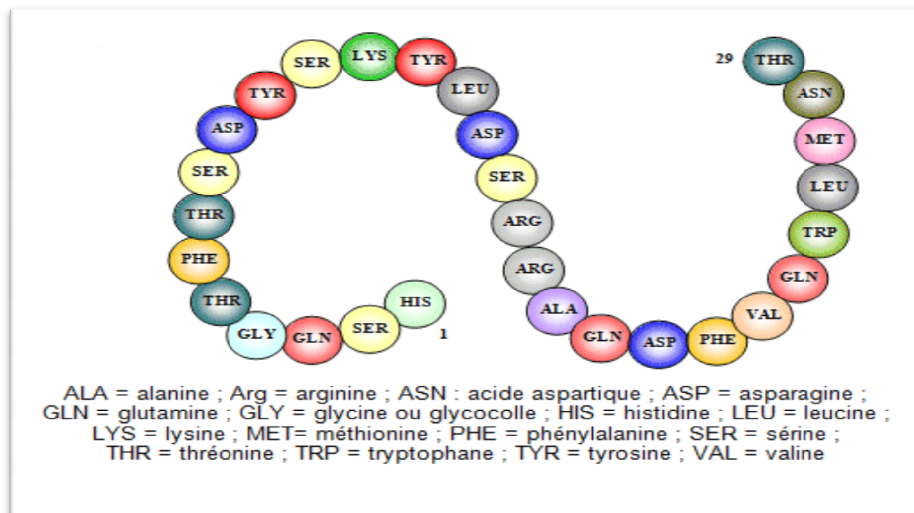


Figure 9 : Schématisation de la molécule de glucagon [Labrèze, 2002]

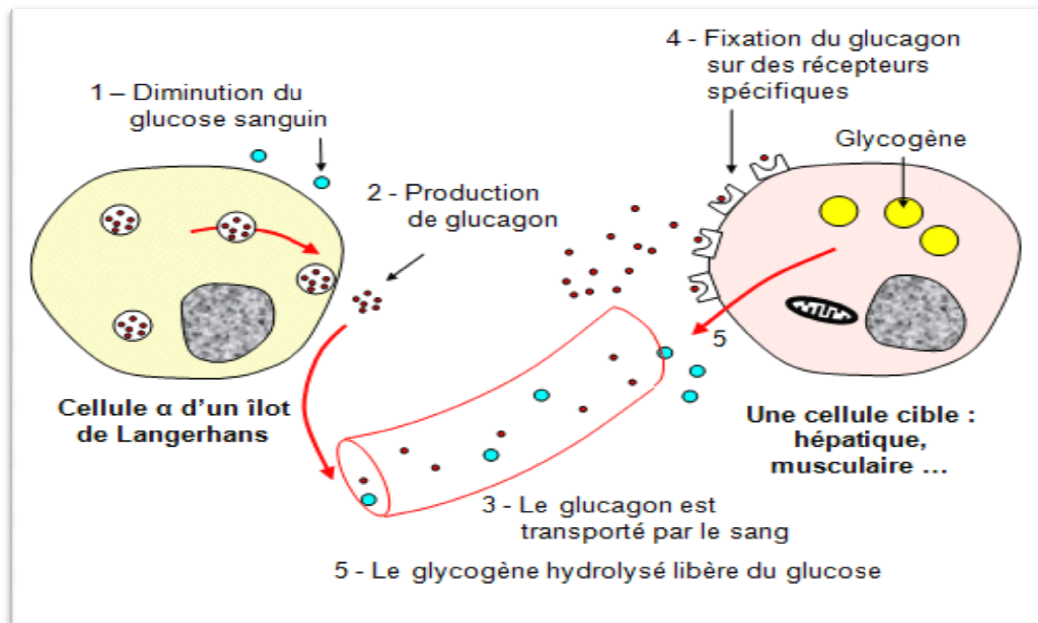


Figure10 : Mécanisme d'action du glucagon [Jiménez et al., 2002]

IV.5L'alloxane

IV.5.1 Structure : L'alloxane est un composé organique basé sur un squelette de l'hétérocyclique de la pyrimidine (**Figure 11**). Ce composé a une haute affinité pour l'eau existant sous forme monohydratée. Les données caractérisant l'alloxane dans les conditions standards sont les suivantes: [Grankvistet *al.*, 1981]

Nom chimique : 2, 4, 5, 6(1H, 3H)-pyrimidine tétraone monohydrate

Structure chimique : C₄H₂N₂O₄

Masse moléculaire : 160,09 g/mol

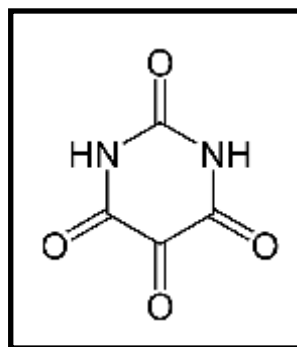


Figure11 : Structure chimique de l'Alloxane[Grankvistet *al.*, 1981]

IV.5.2La pancréatotoxicité à l'alloxane

L'alloxane exerçant une toxicité sélective sur les cellules pancréatiques productrices d'insuline[Grankvistet *al.*, 1981]. Il est utilisé en laboratoire pour induire un diabète expérimental sur des modèles animaux. Cette propriété est probablement due à sa ressemblance structurale avec le glucose ainsi qu'à l'efficacité du système de captation du glucose (GLUT2) par les cellules bêta du pancréas de ces animaux.[Lenzenet*al.*, 1996]

V. Les gélules

V.1 Définition des gélules

La gélule, ou capsule dure, est une forme médicamenteuse ou forme galénique utilisée quand le médicament (ou toute autre substance à administrer par voie orale) qu'elle contient, a une odeur forte ou un goût désagréable que l'on souhaite masquer. [Heinz et *al.*,2004]

On désigne sous le nom de gélule; des globules creux de forme ovoïde, sphérique ou cylindrique dont la cavité est remplis d'une substance médicamenteuse et dont la paroi (enveloppe) s'est susceptible de se ramollir, de se rompre ou de se dissoudre dans le tube digestif.

Les produits à remplir dans les gélules se présentent le plus souvent sous forme de poudre ou de granulés. [boukhelkhel, 1991]

V.2 Structure des gélules

La gélule est constituée de deux parties emboîtées: la «tête» et le «corps»: Le corps est plus long et un peu moins large que la tête. C'est le corps que l'on remplit de poudre, et c'est donc le volume de ce corps qui est le volume utile de remplissage.

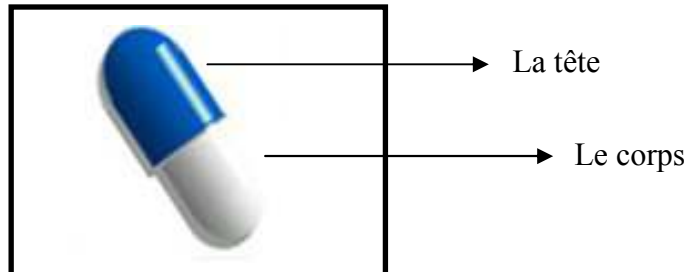


Figure12 : Structure de la gélule[Heinz et *al.*,2004]

V.3 Composition des gélules

La gélule classique est constituée de gélatine de bœuf ou de porc, cette gélatine est obtenue par hydrolyse partielle du collagène des os ou de la peau ; la gélatine peut être additionnée de produits opacifiant (dioxyde de titane par exemple) et de colorants comme elle peut aussi être simplement laissée transparente. [Heinz et *al.*,2004]

Il existe aussi des gélules végétales, à base de cellulose, qui ont eu un certain succès lors de l'épidémie de la « Lavache folle ».

Les gélules végétales continuent à être préférées pour les produits « bio ».

V.4 Taille des gélules

Selon Heinz et *al.*,2004, Il existe différentes tailles des gélules selon la capacité de chacune:

Taille 4

Contenu /volume : 0,19 ml

Quantité à remplir (dépend de la densité) :120 - 240 mg

Taille 3

Contenu /volume : 0,25 ml

Quantité à remplir (dépend de la densité) :160 - 320 mg

Taille 2

Contenu /volume : 0,38 ml

Quantité à remplir (dépend de la densité) :220 - 440 mg

Taille 1

Contenu /volume : 0,50 ml

Quantité à remplir (dépend de la densité) :250 - 500 mg

Taille 0

Contenu /volume : 0,70 ml

Quantité à remplir (dépend de la densité) :350 -700 mg

Taille 00

Contenu /volume : 0,90 ml

Quantité à remplir (dépend de la densité) :480 -950 mg

Taille 000

Contenu /volume : 1,40 ml

Quantité à remplir (dépend de la densité) :700 -1370 mg

II. Matériel et méthodes

Notre étude a été réalisée au sein du groupe SAIDAL, filiale antibiotical (Médéa), durant la période allant du mois de Juin au mois d'Octobre, ce travail a pour but l'étude de l'effet hypoglycémiant de la plante de *Marrubium vulgare L.* (Marrube blanc); qui a été réalisée au niveau du laboratoire pharmacotoxicologie ainsi que l'étude de la composition chimique de la plante; qui a été réalisée au niveau du laboratoire de physicochimie.

Les coupes histologiques ont été réalisées au niveau du laboratoire de projet de fin d'étude de la faculté Agro-Vétérinaire et Biologie à l'université SâadDahlab de Blida.

II.1 Matériel

II.1.1 Matériel biologique

II.1.1.1 Matériel végétal

Le matériel végétal qu'on a utilisé se résume en feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc, qui ont été cueillit d'une région de Médéa «Gâatesafra», en moi de Mai qui est la bonne période de floraison de la plante.

Nous avons cueilli 2,3 kg des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc.



Figure 13 : Plante entière fraîche de *Marrubium vulgare L.*

II.1.1.2 Matériel animal

Pour l'étude de l'activité hypoglycémiant de Marrube blanc, nous avons utilisé 35 rats mâles adultes, souche wistar pesant entre 180 et 202 g, ramenés de l'institut Pasteur (Alger), qui ont été élevés au niveau du laboratoire pharmacotoxicologie, unité animalerie du complexe SAIDAL de Médéa.

Dès leur réception, les rats ont été placés aléatoirement en groupe de 5 dans des cages pendant plus d'une semaine pour adapter à leur nouvel environnement avant d'être utilisés.

Pendant cette période les rats ont un accès libre à la nourriture et à l'eau, type d'aliment standard.

Les rats ont été maintenus dans des locaux climatisés à température ambiante (21 ± 2) °C, air renouvellement continu avec un cycle circadien (12h jour/ 12h nuit).

II.1.2 Matériel non biologique**Appareillage**

- Balance pour peser les rats (Gibertini).
- Balance analytique de précision pour peser la poudre.
- Glucomètre (ACCU- CHEK active).

Produits utilisés

- Alloxane.
- Diabénil 5mg.

Accessoires

- Matériel d'élevage habituel
- Bécher
- Seringues stériles en plastique à usage unique (1ml)
- Sonde gastrique

II.2 Méthodes

II.2.1 Préparation de la poudre

1. **Séchage** : après nettoyage et lavage à l'eau, les feuilles et les sommités fleuries de Marrube blanc ont été séchées par deux méthodes :

- Une partie a été séchée à l'air libre : Dans un endroit sec et aéré durant 20 jours(**Figure 14**)



Figure 14 : Feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'air libre

- Une autre partie a été séchée à l'étuve à 50°C pendant 4 jours(**Figure 15**)



Figure 15 : Feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'étuve à 50°C

2. **Broyage** : après un bon séchage, les feuilles et les sommités fleuries de Marrube blanc ont été broyées par un moulin à café.

3. **Tamissage** : après broyage, une poudre subit généralement un tamissage pour séparer les particules trop grossières qui doivent subir un nouveau traitement. [le hir, 1983]
- Le tamis que nous avons utilisé pour la poudre de Marrube blanc présente des ouvertures de maille de 1000 μm (**Figure 16**)



Figure 16 : La poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc

4. **Conservation** : la poudre a été conservée dans des boîtes fermées en plastique, à l'abri de la lumière et de l'humidité avant son utilisation.
- La quantité cueillie des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc est de 2,3kg qui nous a donné après séchage et broyage 400g de poudre.

II.2.2 Réalisation des coupes histologiques

Plusieurs coupes transversales fines ont été réalisées à l'aide d'une lame de rasoir à main levée. Les échantillons étudiés proviennent de limbe des feuilles et de la tige de la plante.

Protocole expérimental

Nous avons adopté la technique de double coloration (rouge Congo - vert de méthyle) qui permet la coloration des tissus vivants en rouge et les tissus morts en vert.

Les coupes récupérées sont trempées successivement dans :

- 1- L'eau de javel 10 à 15 min pour éliminer le contenu cellulaire.
- 2- Rinçage à l'eau pendant 10 à 20 min.
- 3- L'acide acétique à 1% pendant 1 min pour éliminer totalement l'eau de javel et assurer la fixation du colorant sur la paroi.
- 4- L'eau pendant 10 à 20 min pour le rinçage.
- 5- Le vert de méthyle pendant 5 à 10 min pour la coloration des parois lignifiées et /ou subérifiées.
- 6- Rinçage à l'eau pendant 10 à 20 min.
- 7- Le rouge Congo pendant 10 à 20 min pour la coloration des parois pectocellulosiques.
- 8- L'eau pour le dernier rinçage des coupes.

Les meilleures coupes sont sélectionnées et mises entre lame et lamelle pour l'observation au microscope photonique.

II.2.3 Etude phytochimique préliminaire**II.2.3.1 Détermination de la teneur en eau**

Le contenu en humidité de la plante a été déterminé par le procédé de séchage à l'étuve [Simpson, 1999, Twidwell et *al.*, 2002]

Considérons:

α → poids de l'échantillon "plante fraîche"

β → poids de l'échantillon "plante sèche"

H% → taux d'humidité exprimé en pourcentage

$$H\% = \frac{(\text{poids}\alpha - \text{poids}\beta)}{\text{poids}\alpha} \times 100 \quad [\text{Simpson, 1999}]$$

II.2.3.2 Identification phytochimique

Les tests phytochimiques ont pour but la mise en évidence des métabolites secondaires des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc qui sont effectués soit sur la poudre de broyat, soit sur le filtrat.

II.2.3.2.1 Préparation de l'infusion de Marrube blanc

L'extraction des substances bioactives contenues dans les feuilles et les sommités fleuries de Marrube blanc est réalisée par infusion dans l'eau distillée bouillante; 10g de poudre est additionné à 100 ml d'eau distillée bouillante pendant 15 à 20 min.

Après filtration, le filtrat est ajusté à 100ml d'eau distillée.

II.2.3.2.2 Mise en évidence des métabolites secondaires:

La mise en évidence des métabolites secondaires se fait par des réactifs suivant la nature de substance existante dans la plante:

➤ **Mise en évidence des flavonoïdes:**

10g de poudre dans 150ml d'HCl dilué à 10% pendant 24h, filtrer et procéder au test suivant : Prendre 10ml de filtrat, le rendu basique par l'ajout d'hydroxyle d'ammoniac NH_4OH . Un test positif est révélé par l'apparition d'une couleur jaune dans la partie supérieure de tube à essai. [Okmu, 2005]

➤ **Mise en évidence des tanins:**

La présence des tanins est mise en évidence en ajoutant à 5ml d'infusé, quelques gouttes de FeCl_3 diluée à 10%.

La réaction donne une coloration bleu vert en présence des tanins. [Gherib, 1988]

➤ **Mise en évidence des saponosides:**

La présence des saponosides est détectée de la manière suivante:

Prendre 2ml d'infusé et ajouter 2ml d'une solution d'acétate de plomb.

La formation d'un précipité blanc indique la présence des saponosides. [Gherib, 1988]

➤ **Mise en évidence des alcaloïdes:**

5g de poudre+ 20ml NH₄OH (1/2). Laisser macérer 24h dans 50ml de mélange éther + CHCl₃. Filtrat épuisé par Hcl

Réaction avec le réactif de Dragendorff: On ajoute à 5ml d'extrait, quelques gouttes de réactif de Dragendorff, en présence des alcaloïdes, la réaction donne un précipité rouge. [Gherib, 1988]

Le réactif de Dragendorff est préparé de la manière suivante:

Dissolver 0.85g de subnitrate de bismuth dans 40ml d'eau distillée + 10ml d'acide acétique. (mélange 1)

20ml de la solution de potassium iodide (400g/l) est ajouté au mélange 1. [British pharmacopeia, 2012]

- Réaction avec le réactif de Valser Mayer: On ajoute à 5ml de l'extrait, quelques gouttes de réactif de Valser Mayer. En présence des alcaloïdes, la réaction donne un précipité rouge. [Gherib, 1988]

➤ **Mise en évidence des coumarines:**

2g de poudre+20ml d'éthanol. Ebullition à reflux pendant 15min. Refroidir et filtrer.

3 à 5ml de filtrat + 10 gouttes de KOH dans éthanol 10% + quelques gouttes d'HCl 10% (obtention d'un milieu faiblement acide).

L'apparition des troubles ; montre la présence des coumarines. [Gherib, 1988]

➤ **Mise en évidence des anthocyanines:**

Nous avons ajouté à 5ml d'infusé, 4ml NH₄OH.

La présence des anthocyanines est révélée par l'apparition d'une coloration rouge. [Gherib, 1988]

➤ **Mise en évidence des glucosides:**

Mélanger 2g de poudre avec quelques gouttes d'acide sulfurique H₂SO₄ 96%.

En présence des glucosides, la masse se colore en rouge brique. [Gherib, 1988]

➤ **Mise en évidence des quinones libres:**

2g de poudre + 2ml Hcl (1n) + 20ml de CHCl₃ pendant 3h puis filtrer.

Filtrat + 5ml NH₄OH, en présence des quinones libres, la réaction donne une coloration bleue. [Gherib, 1988]

➤ **Mise en évidence de quinones combinées:**

2g de poudre +5ml H₂SO₄ (2n). Ébullition à reflux pendant 2h, filtré puis épuiser par 20ml de CHCl₃. Évaporer à sec puis reprise par NH₄OH.

La réaction donne une coloration bleue violette en présence des quinones combinées. [Gherib, 1988]

➤ **Mise en évidence de l'amidon:**

Réaction avec l'iode : on ajoute à 2g de poudre, quelques gouttes d'une solution d'iode. En présence de l'amidon, une coloration bleue violette se développe. [Gherib, 1988]

II.2.4 Caractérisation de la poudre

II.2.4.1 Teneur en eau

La teneur en eau de la poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc est calculée en but de savoir la capacité d'absorption de la vapeur d'eau d'environnement pour éviter le développement des moisissures.

Dans les normes AFNOR, Il est reconnu qu'une faible teneur en humidité de la poudre; permet la conservation de cette dernière pour longtemps.

Le calcul de la teneur en eau de la poudre est effectué par la perte à la dessiccation.

Principe: La perte à la dessiccation est la perte de masse à chaud exprimée en pourcentage, elle est aussi définie comme la perte d'eau libre contenue dans le produit après évaporation. [Aicheet al., 2001]

Mode opératoire

Placer 1g de la poudre dans un flacon à tare, desséché lui-même au préalable, dans les conditions précises pour la substance à examiner. La dessiccation de la masse se fait jusqu'à masse constante ou pendant la durée prescrite à l'aide d'une étuve à 150°C. [Pharmacopée européenne, 2001]

$$\text{Teneur} = \frac{m_1 - m_2}{m_1 - m_0} \times 100 \text{ [Pharmacopée européenne, 2001]}$$

m₀: poids de flacon vide.

m₁: poids de flacon + prise d'essai.

m₂: poids du flacon + prise d'essai après étuvage.

II.2.4.2 Test granulométrique de la poudre

Ce test a pour but d'étudier la distribution granulométrique de la poudre. [Pharmacopée européenne, 2001]

1) Présentation de l'appareil :

- Granulateur à mouvement circulaire en plan avec tambour de battage, capacité maximum 7 tamis.
- Tamis en inox. [Le hir, 1983]

2) Préparation des tamis :

- Peser à vide les tamis.
- Superposer les tamis sur le moteur en commençant par le fond puis le tamis à petite ouverture de maille jusqu'à la plus grande ouverture de maille **Tableau V**.
- Peser 100g de la poudre à l'aide d'une balance analytique.
- Verser délicatement sur le premier tamis (tamis ayant la plus grande ouverture des mailles).
- Remettre le couvercle.
- Régler le temps d'oscillation de l'appareil à 10min.
- Démarrer l'appareil.
- Arrêter l'appareil, une fois le temps écoulé.
- Ouvrir le couvercle.
- Peser individuellement chaque tamis ainsi que le fond du tamis sur une balance analytique. [Le hir, 1983]

3) Calculs

m_0 = la masse de chaque tamis vide.

m_1 = la masse de chaque tamis contenant la poudre.

$\Delta m = m_1 - m_0$: La masse de la poudre dans chaque tamis.

NB: Le pourcentage de perte de la poudre ne doit pas dépasser 2%. [Le hir, 1983]

II.2.5 Remplissage des gélules

Le gélulier est un appareil composé d'un support mobile sur lequel pivote un jeu de plaques transparentes percées de trous correspondant au diamètre des gélules.

Le remplissage des gélules passe par les étapes suivantes :

1. Placer une quantité de gélules supérieure à la capacité du chargeur.
 - Secouer le chargeur pour placer les gélules dans les alvéoles et pour permettre l'évacuation des gélules excédentaires.
 - Placer le chargeur sur le gélulier et enfoncer le poussoir : les gélules tombent toutes orientées dans le même sens (corps en bas et tête en haut) ; une rangée sur deux est alors remplie.
 - Renouveler l'opération à fin de compléter le remplissage du gélulier.
2. Refermer le couvercle transparent pour coincer les corps des gélules et le verrouiller.
3. Exercer une légère traction; toutes les têtes des gélules sont séparées des corps et maintenues dans la plaque supérieure blanche de gélulier, enlever cette dernière.
4. Verser la poudre et la répartir à l'aide de la carte. Tasser la poudre si nécessaire.
5. Placer la plaque supérieure (avec la tête) dans la même position que précédemment (couvercle transparent verrouillé)
6. Refermer les gélules en faisant remonter délicatement la plaque inférieure (pour bien aligner tête et corps) tout en maintenant la plaque supérieure avec les pouces.
7. Enlever la plaque supérieure, et assurer la bonne fermeture des gélules.
8. Déverrouiller le couvercle transparent, retourner la plaque supérieure, les gélules s'expulsent. **[Mode d'emploi de gélulier]**

II.2.6 Désagrégation des capsules

Cet essai a pour objet de vérifier le temps que peut prendre une gélule pour sa désagrégation totale dans un milieu liquide. **[Pharmacopée européenne, 2001]**

La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- 1- Il n'y a plus de résidu sur la grille.
- 2- Sur la grille, il ne subsiste que des fragments d'enveloppe qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque.

Mode opératoire

- Dans chacun des six tubes, introduisez une capsule, puis placez chaque disque dans chacun de six tubes en verre; placez l'assemblage dans le vase cylindrique contenant le milieu liquide indiqué (nous utilisons de l'eau comme milieu liquide ou dans certains cas justifiés et autorisés de l'acide chlorhydrique 0,1M ou du suc gastrique artificiel). Faites fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit (30min). [**Pharmacopée européenne, 2001**]
- Dès que la gélule est désagrégée, stopper l'appareil et lire le temps de délitement.
- Après, on calcule la moyenne du temps de désagrégation des six capsules, sachant que la limite d'acceptation <30min. [**Pharmacopée européenne, 2001**]

II.2.7 Etude de propriété hypoglycémiant de la plante**II.2.7.1 Préparation de la solution à tester**

La solution à tester a été préparée par le mélange de 150mg de poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'air libre dans 2ml de l'eau distillée et de 75mg de poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'air libre dans 2ml de l'eau distillée.

Une autre solution de même dose de poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'étuve a été préparée. Ceci afin de mettre en évidence la relation entre l'effet et la dose et la méthode de séchage de la plante.

II.2.7.2 Mode d'administration

Les solutions à tester sont administrées par voie orale (gavage)(**annexe 7**) en utilisant une seringue en verre équipée d'une canule appropriée, à raison de 2ml, 1 fois/jour, à l'exception des jours de Week-end.

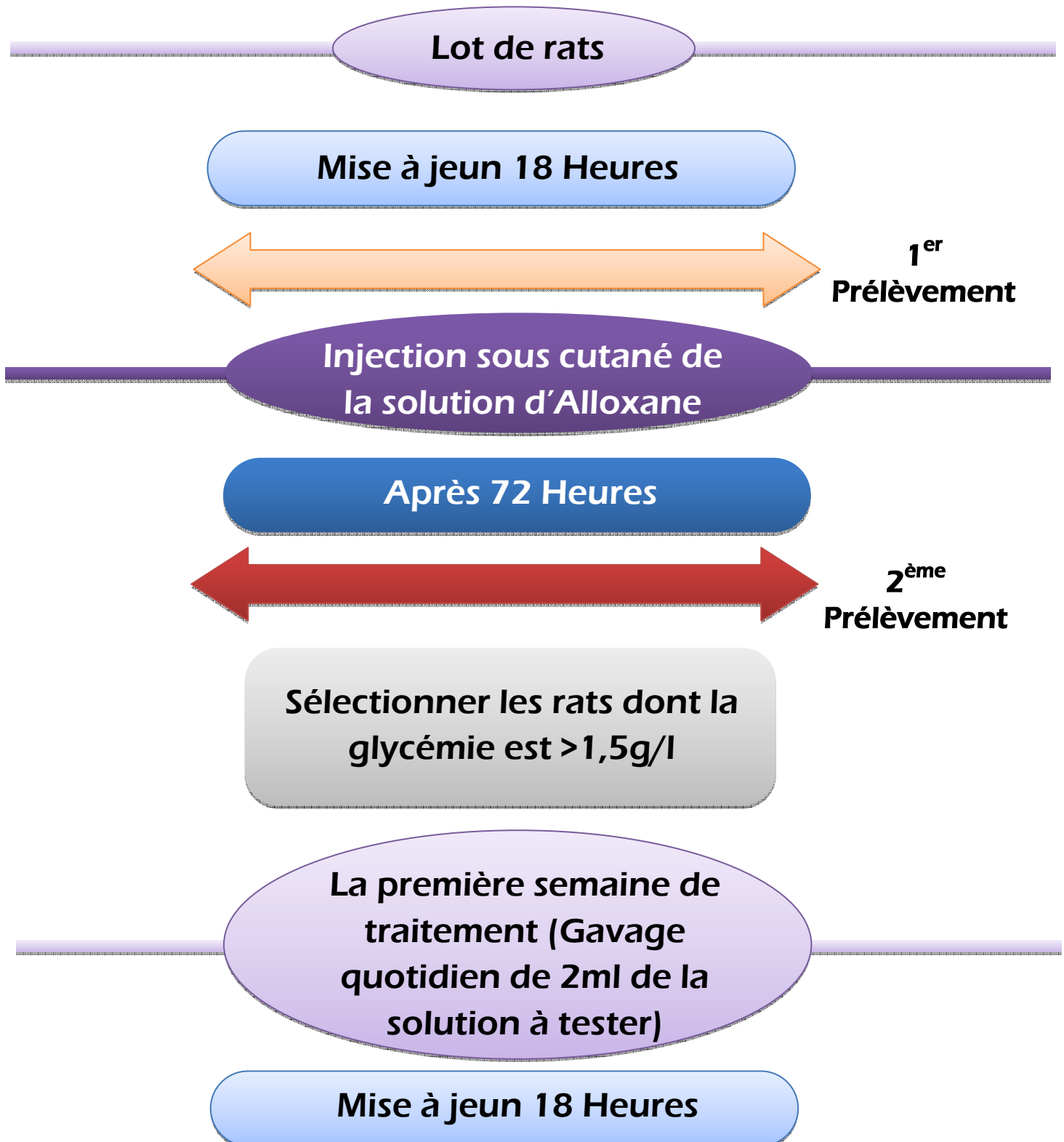
II.2.7.3 Induction du diabète chez les rats

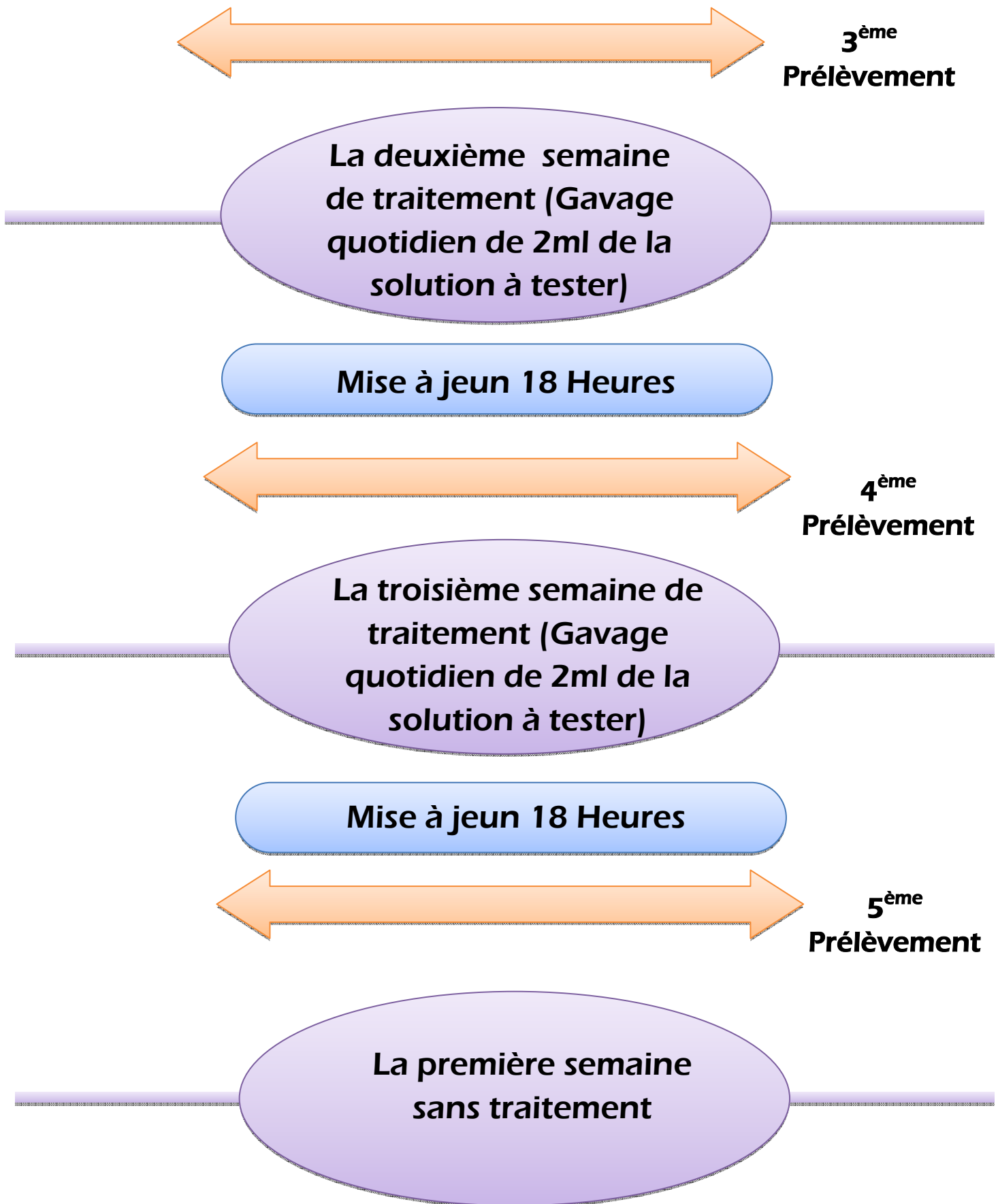
Selon **Rahman et al., (2005)**, il faut injecter les rats avec 150mg/kg d'alloxane diluée dans une solution physiologique à raison de 1ml /rat, par voie sous cutanée, pour les rendre diabétiques.

- La mesure de la glycémie des rats, se fait par la récupération d'une goutte de sang à déposer sur la bandelette introduite dans le glucomètre, après coupure de la partie inférieure de la queue.

II.2.7.4 Protocole Expérimentale

Le Protocole expérimentale de l'activité hypoglycémiant suivi est celle décrit dans la pharmacopée européenne, 2002 et se résume dans le schéma suivant:





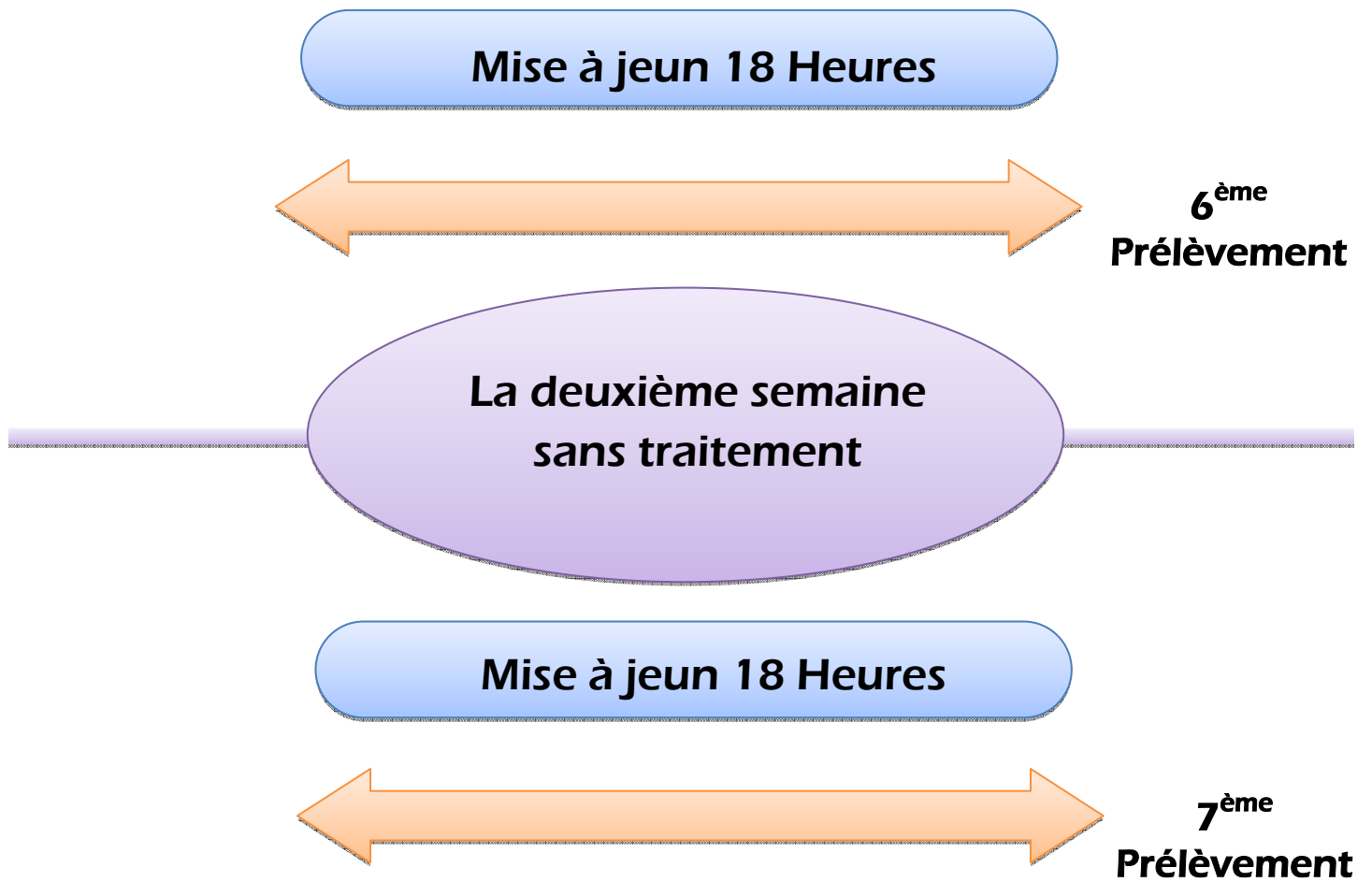


Figure17 : Protocole expérimental du principe de l'étude de l'activité hypoglycémiant de Marrube blanc

II.2.7.5 Répartition des lots

Les 35 rats ont été répartis de manière tout à fait aléatoire en 7 lots, chacun de 5 rats

- Lot 1: lot témoin sain (rats non diabétiques non traités). **TS**
- Lot 2: rats diabétiques non traités. **DNT**
- Lot 3: rats diabétiques traités avec diabénil 5mg (médicament hypoglycémiant); à raison de 0,071mg /kg, 2 fois/jour ; par voie orale. Cette dose a été déterminée à partir de la posologie moyenne pour un adulte de 70kg (5mg, 2fois /jour). **DTD**
- Lot 4: rats diabétiques traités par la solution de poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'air libre par simple dose à raison de 150mg dans 2ml de l'eau distillée, 1 fois/jour. **DTA₁**
- Lot 5: rats diabétiques traités par la solution de poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'air libre par demi-dose à raison de 75mg dans 2ml de l'eau distillée, 1 fois/jour. **DTA_{1/2}**
- Lot 6: rats diabétiques traités par la solution de poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'étuve par simple dose à raison de 150mg dans 2ml de l'eau distillée, 1 fois/jour. **DTV₁**
- Lot 7: rats diabétiques traités par la solution de poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc séchées à l'étuve par demi-dose à raison de 75mg dans 2ml de l'eau distillée, 1 fois/jour. **DTV_{1/2}**

VI. Effet hypoglycémiant de la solution de poudre de Marrube blanc à différentes doses

VI.1 Glycémie des rats diabétiques traités par les solutions de poudre de Marrube blanc séché par deux méthodes par simple dose D₁ :

Les résultats des taux de glycémie des rats diabétiques traités par la solution de la poudre de Marrube blanc, séché à l'air libre et séché à l'étuve, par simple dose: 150mg et des rats diabétiques traités par Diabénil (0.071mg/kg), de J₀ à J₄₂ sont représentés dans la figure 21.

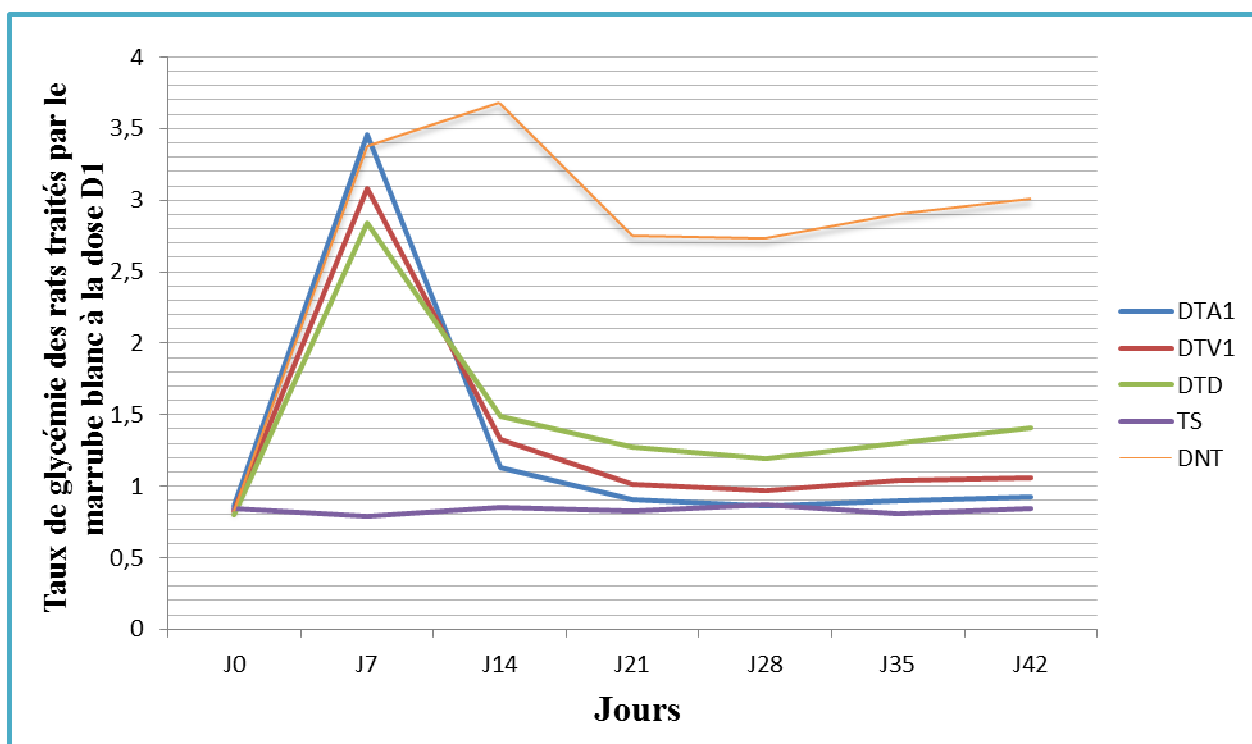


Figure 21 : Taux de glycémie des rats des différents lots traités par la poudre de Marrube blanc par simple dose D₁, de J₀ à J₄₂

DTA₁ : Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose: 150mg.

DTV₁ : Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose: 150mg.

DTD : Diabétiques traités par Diabénil 5mg.

TS : témoin sain.

DNT : Diabétiques non traités.

Selon le graphe de la figure 21, nous constatons que :

Le témoin sain (TS), a gardé une valeur normale de glycémie comprise entre $0,79 \pm 0,08$ g/l à J_0 et $0,87 \pm 0,03$ g/l à J_{42} .

Pour les quatre lots:

Lot 1 : lot des rats diabétiques traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose D_1 :

Avant l'injection de l'alloxane (J_0) : la glycémie chez tous les rats est normale, elle est de $0,86 \pm 0,09$ g/l.

Après l'injection de l'alloxane (J_7) : nous notons une augmentation remarquable de taux de glycémie (hyperglycémie) ; car ils présentent une valeur moyenne de glycémie de $3,46 \pm 1,05$ g/l, ce qui nous permettons de dire que tous rats sont diabétiques.

Après une semaine de traitement (J_{14}) : la moyenne de taux de glycémie diminue de de $3,46 \pm 1,05$ g/l à $1,13 \pm 0,18$ g/l ce qui correspond à un taux de diminution de 67,34%

Après deux semaines de traitement (J_{21}) : la moyenne de taux de glycémie diminue à $0,91 \pm 0,07$ g/l.

Après la troisième semaine de traitement (J_{28}) : la moyenne de taux de glycémie continue à diminuer jusqu'à ce qu'elle atteigne une valeur normale $0,86 \pm 0,09$ g/l.

Après deux semaines de l'arrêt de traitement (J_{42}) : nous notons une stabilisation de la moyenne de taux de glycémie $0,91 \pm 0,09$ g/l.

Lot 2 : lot des rats diabétiques traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose D_1 :

Avant l'injection de l'alloxane (J_0) : la glycémie chez tous les rats est normale, elle est de $0,83 \pm 0,07$ g/l.

Après l'injection de l'alloxane (J_7) : nous notons une augmentation remarquable de taux de glycémie (hyperglycémie) ; car ils présentent une valeur moyenne de glycémie de $3,08 \pm 0,68$ g/l, ce qui nous permettons de dire que tous les rats sont diabétiques.

Après une semaine de traitement (J_{14}) : nous notons une diminution de taux de glycémie de $3,08 \pm 0,68$ g/l à $1,33 \pm 0,23$ g/l, ce qui correspond à un taux de diminution de 56,81%.

Après deux semaines de traitement (J_{21}) : la moyenne de taux de glycémie a diminué à $1,01 \pm 0,11$ g/l.

Après la troisième semaine de traitement (J_{28}) : nous notons une diminution de la moyenne de taux de glycémie à $0,97 \pm 0,10$ g/l.

Après deux semaines de l'arrêt de traitement (J₄₂): la moyenne de taux de glycémie se stabilise à $1,05 \pm 0,10$ g/l.

Lot 3 :lot des rats diabétiques traités par le médicament hypoglycémiant (Diabénil 5mg):

Avant l'injection de l'alloxane (J₀): la glycémie chez tous les rats est normale, elle est de $0,80 \pm 0,07$ g/l.

Après administration de l'alloxane (J₇): le taux de glycémie chez tous les rats est élevé; ils présentent une valeur moyenne de glycémie de $2,84 \pm 0,67$ g/l, donc tous les rats sont diabétiques.

Après une semaine de traitement par le médicament hypoglycémiant (J₁₄), nous notons une diminution de la moyenne de taux de glycémie à $1,49 \pm 0,30$ g/l, ce qui correspond à un taux de diminution de 47,53%.

A la deuxième semaine (J₂₁) et à la troisième semaine (J₂₈) de traitement : la moyenne de taux de glycémie diminue à $1,27 \pm 0,28$ g/l puis à $1,19 \pm 0,26$ g/l.

Après l'arrêt de traitement (J₄₂), nous notons une élévation de la moyenne de taux de glycémie à $1,35 \pm 0,21$ g/l.

Lot 4 : lot des rats diabétiques non traités : la glycémie des rats diabétiques n'ayant pas reçus la poudre de Marrube blanc, reste élevée.

VI.2 Glycémie des rats diabétiques traités par les solutions de poudre de Marrube blanc séché par deux méthodes par demi-dose $D_{1/2}$:

Les résultats des taux de glycémie des rats diabétiques traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'air libre et séché à l'étuve, par demi-dose: 75mg, de J_0 à J_{42} sont représentés dans la figure 22.

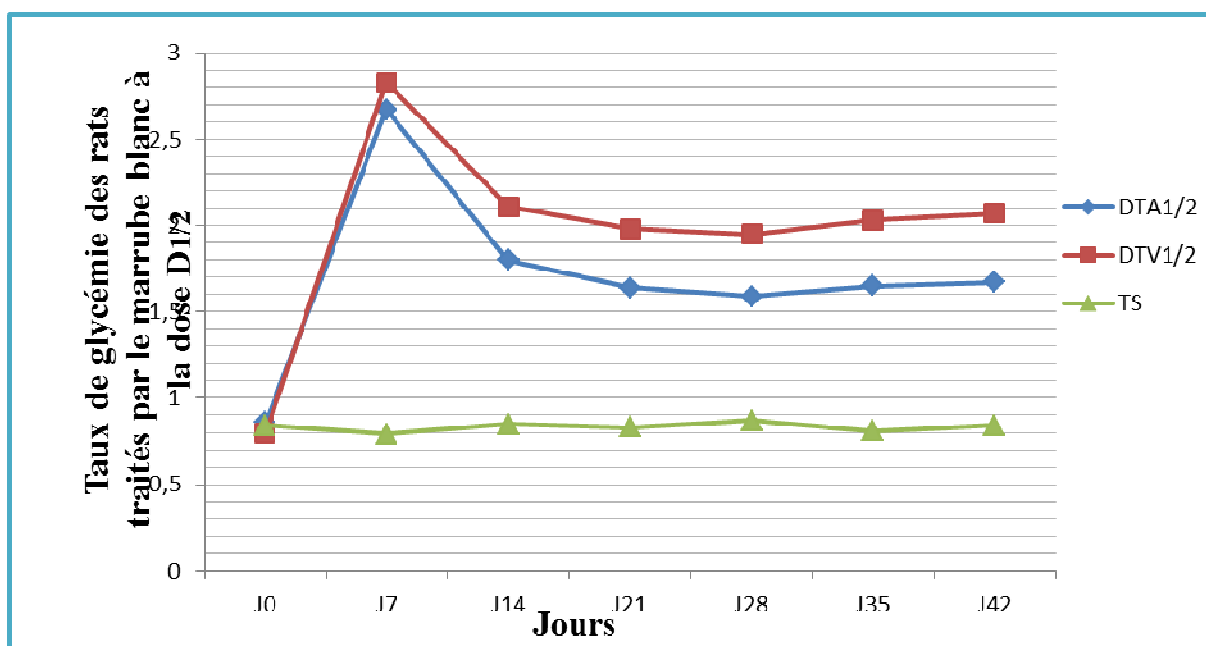


Figure 22 : Taux de glycémie de J_0 à J_{42} des rats des différents lots traités par la poudre de Marrube blanc par demi-dose $D_{1/2}$

DTA_{1/2}: Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par demi-dose.

DTV_{1/2}: Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par demi-dose.

D'après le graphe de la figure22, nous constatons que :

Lot des rats diabétiques traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par demi-dose $D_{1/2}$:

Avant l'injection de l'alloxane (J_0): tous les rats sont normaux, le taux de glycémie moyen est de $0,86 \pm 0,06$ g/l.

Après l'injection de l'alloxane (J_7): nous montrons qu'il ya une augmentation du taux de glycémie, elle est de $2,67 \pm 0,85$ g/l. Donc tous les rats sont diabétiques.

Après une semaine (J₁₄) de traitement : la moyenne de taux de glycémie diminue de $2,67 \pm 0,85$ g/l à $1,8 \pm 0,42$ g/l, ce qui correspond à un taux de diminution de 32,58%.

Après la deuxième semaine (J₂₁) et la troisième semaine de traitement (J₂₈) : nous notons une diminution de la moyenne de taux de glycémie à $1,64 \pm 0,43$ g/l, puis à $1,59 \pm 0,43$ g/l.

Après deux semaines de l'arrêt de traitement (J₄₂) : nous notons que la moyenne de taux de glycémie garde sa stabilité à $1,66 \pm 0,43$ g/l.

Lot des rats diabétiques traité par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'étuve à demi-dose D_{1/2} :

Avant l'injection d'alloxane (J₀) : tous les rats présentent un taux de glycémie normal, il est de $0,80 \pm 0,06$ g/l.

Après l'injection de l'alloxane (J₇) : nous notons une hyperglycémie chez tous les rats, elle est de $2,83 \pm 0,73$ g/l.

Après une semaine de gavage de la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'étuve à demi-dose D_{1/2} (J₁₄), nous notons une diminution de taux de moyenne de glycémie à $2,11 \pm 0,73$ g/l avec un taux de diminution de 25,44 %.

Après la deuxième semaine (J₂₁) et la troisième semaine de traitement (J₂₈) ; la moyenne de taux de glycémie diminue à $1,98 \pm 0,74$ g/l puis à $1,95 \pm 0,74$ g/l.

Après deux semaines (J₄₂) de l'arrêt de l'ingestion de la solution de poudre, nous notons une relève de la moyenne de taux de glycémie à $2,04 \pm 0,73$ g/l.

VI.3 Glycémie des rats diabétiques traités par les solutions de poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose D_1 et par demi-dose $D_{1/2}$:

Les résultats des taux de glycémie des deux lots de rats diabétiques traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose: 150mg et par demi-dose:75mg de J_0 à J_{42} sont représentés dans la figure 23.

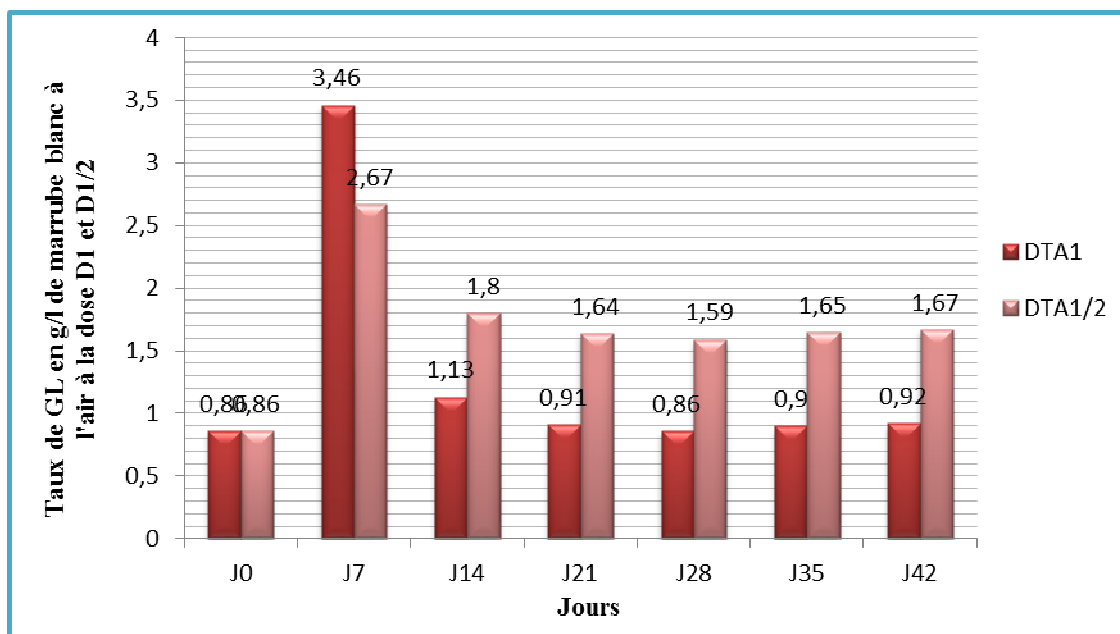


Figure 23 : Taux de glycémie de J_0 à J_{42} des rats des lots traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose D_1 et demi-dose $D_{1/2}$

DTA_1 : Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par simple-dose.

$DTA_{1/2}$: Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par demi-dose.

D'après la figure 23 on remarque que :

Avant l'injection de l'alloxane (J_0) : tous les rats présentent une glycémie normale : $0,86 \pm 0,09$ g/l pour DTA_1 et $0,86 \pm 0,06$ g/l pour $DTA_{1/2}$.

Après l'injection de l'alloxane (J_7) : nous notons une augmentation remarquable de la glycémie chez tous les rats avec une valeur moyenne de $3,46 \pm 1,05$ g/l pour DTA_1 et $2,67 \pm 0,85$ g/l pour $DTA_{1/2}$.

Après une semaine d'administration de la solution de poudre de Marrube blanc à deux doses par gavage (J_{14}), nous remarquons une diminution de taux de glycémie de $3,46 \pm 1,05$ g/l à

1,13± 0,18g/l ce qui correspond à 67,34% pour DTA₁ et de 2,67± 0,85g/l à 1,8± 0,42 ce qui correspond à 32,58% pour DTA_{1/2}.

Pour la deuxième semaine (**J₂₁**) et la troisième semaine (**J₂₈**) : nous remarquons une diminution de la moyenne de taux de glycémie de 0,91± 0,07 à 0,86± 0,09g/l pour DTA₁ et de 1,64± 0,43g/l à 1,59± 0,43g/l pour DTA_{1/2}.

Après deux semaines de l'arrêt de traitement (**J₄₂**) : le taux de glycémie marque une stabilité pour les deux lots traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'air libre quel que soit la dose utilisée.

VI.4 Glycémie des rats diabétiques traités par les solutions de poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose D_1 et par demi-dose $D_{1/2}$:

Les résultats des taux de glycémie des deux lots de rats diabétiques traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose 150mg et par demi-dose:75mg de J_0 à J_{42} sont représentés dans la figure 24.

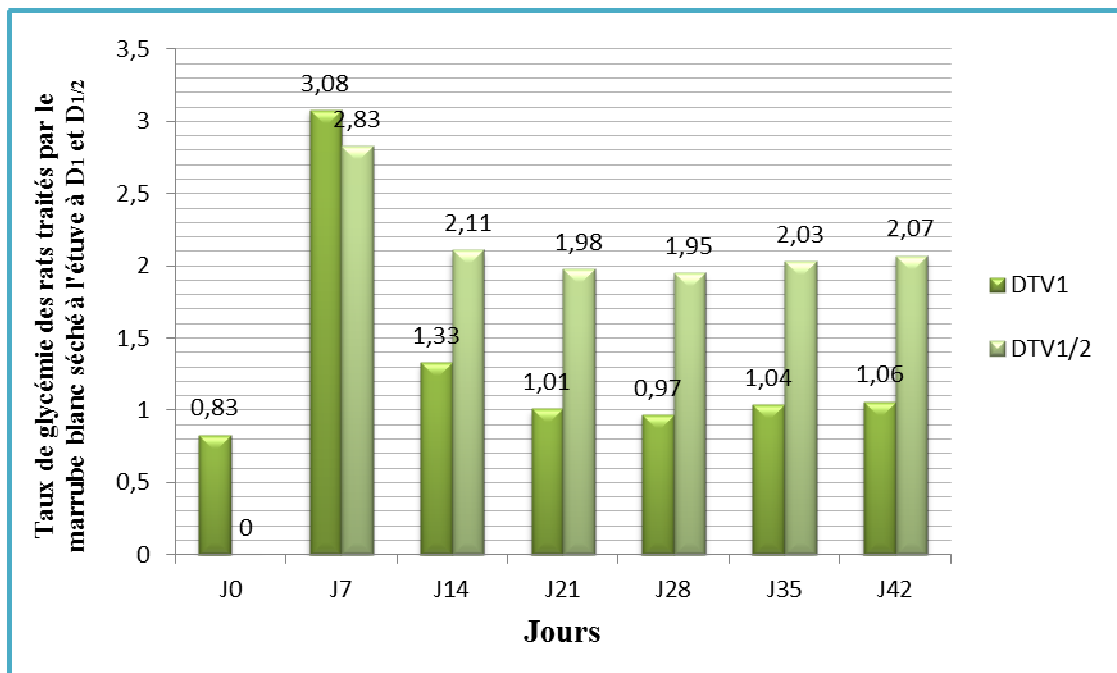


Figure 24: Taux de glycémie des rats des lots traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose D_1 et demi-dose $D_{1/2}$ de J_0 à J_{42}

DTV₁ : Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose.

DTV_{1/2} : Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par demi-dose.

D'après la figure 24 nous remarquons que :

Avant l'injection de l'alloxane (J_0) : la glycémie de tous les rats est normale: elle est de $0,83 \pm 0,07$ g/l pour DTV₁ et $0,80 \pm 0,06$ g/l pour DTV_{1/2}.

Après l'injection de l'alloxan (J_7) : le taux de glycémie est élevé, on a enregistré une valeur de $3,08 \pm 0,68$ g/l pour DTV₁ et $2,83 \pm 0,73$ g/l pour DTV_{1/2}.

Après une semaine d'ingestion de la solution de poudre de Marrube blanc (**J₁₄**), nous notons une diminution de taux de glycémie de $3,08 \pm 0,68 \text{g/l}$ à $1,33 \pm 0,23 \text{g/l}$, ce qui correspond à 56,81% pour DTV₁ et de $2,83 \pm 0,73 \text{g/l}$ à $2,11 \pm 0,73$ ce qui correspond à 25,44% pour DTV_{1/2}.

Après la deuxième semaine de traitement (**J₂₁**), la moyenne de taux de glycémie est de $1,01 \pm 0,11 \text{g/l}$ chez les rats DTV₁ et de $1,98 \pm 0,74 \text{g/l}$ chez les rats DTV_{1/2}. Et à la troisième semaine de traitement (**J₂₈**) ; nous notons une diminution de la moyenne de taux de glycémie à $0,97 \pm 0,10 \text{g/l}$ pour DTV₁ et de $1,95 \pm 0,74 \text{g/l}$ pour DTV_{1/2}.

Après deux semaines (J₄₂) de l'arrêt de traitement, la moyenne de taux de glycémie marque une stabilité pour DTV₁ : $1,05 \pm 0,10 \text{g/l}$, alors que la moyenne de taux de glycémie reste élevée à $2,04 \pm 0,73 \text{g/l}$ pour DTV_{1/2}.

VII. Effet de la poudre de Marrube blanc sur le poids corporel des rats après l'induction de diabète

Le taux moyen des poids dans chaque lot est représenté dans la figure 25.

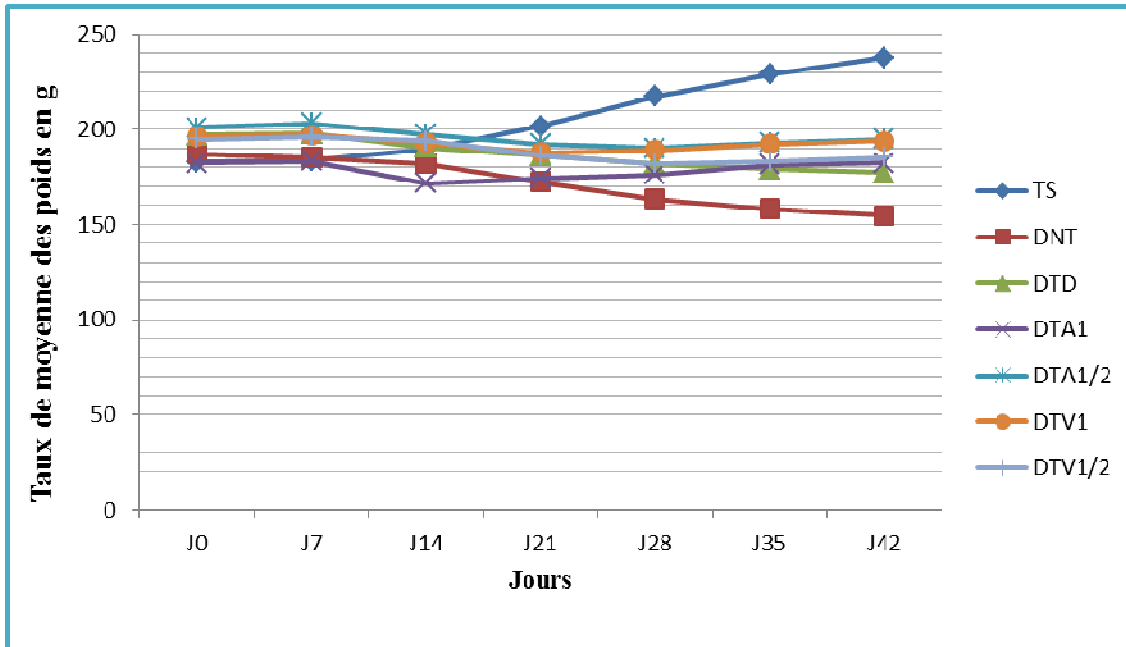


Figure 25 : Evolution des poids des rats après divers traitements

TS : Témoin sain.

DNT : Diabétiques non traités.

DTD : Diabétiques traités par Diabénil.

DTA₁ : Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose.

DTA_{1/2} : Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par demi-dose.

DTV₁ : Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose.

DTV_{1/2} : Diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par demi-dose.

Selon le graphe de la figure 25, nous constatons que :

Lot TS : le témoin sain a gardé un poids stable (un poids d'un rat adulte) entre 183g à (**J₀**) et 233,4g à (**J₄₂**).

Pour les autres lots :

Avant l'injection de l'alloxane :

Tous les rats présentent un poids moyen normal entre : 182,4g et 201g.

Après l'injection de l'alloxane : nous remarquons que tous les rats présentent une baisse de leurs poids, avec une valeur moyenne comprise entre 171,6 g et 197,6g.

Après le traitement par le Marrube blanc: nous remarquons que les rats ayant reçu la solution de poudre de Marrube blanc, ont repris leur poids:

Lot DTA₁ : rats diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose $D_1=150\text{mg}$, après 2 semaines de traitement nous notons que les rats ont repris leurs poids à une valeur moyenne de 174,25g et à la fin de traitement le poids moyens des rats est de 181,7g. (Ils ont repris leur poids initial)

Lot DTV₁ : rats diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose $D_1=150\text{mg}$, après la troisième semaine de traitement, nous notons une augmentation du poids moyen des rats à : 189g et à la fin de traitement, le poids moyen des rats est de 193g.

Lot DTA_{1/2} : rats diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par demi dose $D_{1/2}=75\text{mg}$, à la fin de traitement; nous notons une augmentation de poids des rats, avec une valeur moyenne de 194g.

Lot DTV_{1/2} : rats diabétiques traités par la poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par demi dose $D_{1/2}=75\text{mg}$, à la fin de traitement; les rats ont repris leurs poids avec une valeur moyenne de 184g.

I. Résultat histologique de la plante

Nous avons effectué des coupes histologiques dans le but de détecter les lieux de formation des poils sécréteurs impliqués dans la sécrétion des huiles essentielles.

I.1 La feuille

Sur une coupe transversale réalisée au niveau de la feuille nous observons deux types de poils épidermiques: des poils tecteurs et poils sécréteurs qui sont des prolongements des cellules épidermiques. (**Figure 18**)

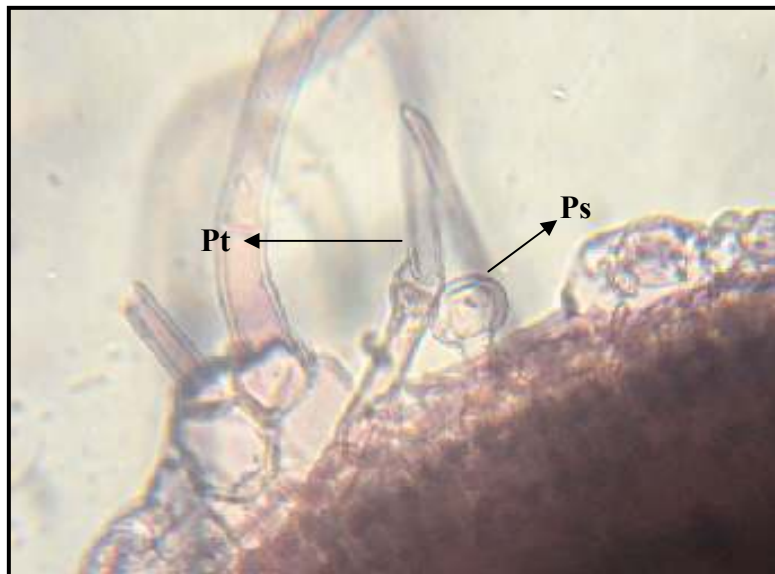


Figure 18 : Mise en évidence des poils tecteurs et poils sécréteurs au niveau d'une coupe transversale de la feuille de *Marrubium vulgare* L. (GX400)

La légende

Pt : poils tecteurs

Ps : poils sécréteurs

I.2 La tige :

Sur une coupe transversale réalisée au niveau de la tige nous observons sur l'épiderme, deux types de poils épidermiques : poils tecteurs et poils sécréteurs. (**Figure 19**)



Figure 19 : Mise en évidence des différents poils épidermiques que possède la tige de *Marrubium vulgare* L. (GX400)

La légende

Pt : poils tecteurs

Ps : poils sécréteurs

II. Résultats de l'étude phytochimique

II.1 Détermination de la teneur en eau

Les résultats de la teneur en eau des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc sont rapportés dans le tableau I.

Les végétaux sont riches en eau, les analyses de nos échantillons ont révélé un taux d'humidité important 61% de la plante fraîche. Cela signifie que $\frac{3}{4}$ du poids de la plante fraîche est constitué par l'eau.

Nous constatons que le Marrube blanc est très riche en eau avec un taux d'environ 61%

Tableau I : Evaluation du teneur d'eau de Marrube blanc au cours de séchage

Temps (heurs)	Jour0	Jour1	Jour2	Jour3	Jour 4
Masse de MS (g)	700	329	290	275	273
H%	0	53	58.57	60.71	61

Nous remarquons à partir de ce tableau qu'à une température de 50°C, il a fallu une durée de 4 jours pour avoir une stabilisation du taux d'humidité à une teneur de 61% de la plante fraîche.

II.2 Résultats des tests phytochimiques préliminaires

Les résultats de la mise en évidence des substances obtenus sont représentés dans les tableaux II et III.

Tableau II : Mise en évidence des métabolites secondaires des F et SF de Marrube blanc

Substance	flavonoïde	tanins	saponosides	alcaloïdes	coumarines
Couleur	jaune	bleu vert	précipité blanc	précipité rouge	trouble
Réaction	+	+	+	+	+

Tableau III : Mise en évidence des métabolites secondaires des F et SF de Marrube blanc

Substance	anthocyanines	glucosides	quinines combinés	quinines libres	amidon
Couleur	rouge	Rouge brique	Aucune	aucun	bleue violette
Réaction	+	+	-	-	-

Avec : + présence

- Absence

D'après les tableaux II et III, nous pouvons déduire que lesfeuilles et les sommités fleuries et de Marrube blancprésentent une grande richesse en métabolites secondaires tels que les flavonoïdes, les tanins, les saponosides, les alcaloïdes, les coumarines, les Anthocyanes et les glucosides.

III.Résultats des caractéristiques de la poudre

III.1Teneur en eau: Perte à la dessiccation

Tableau IV: Résultats de la perte à dessiccation de la Poudre des F et SF de Marrube blanc

Matériel	Masse de la prise d'essai (g)	Masse du flacon (g)	Masse du flacon + échantillon (g)	Masse du flacon+ échantillon après étuvage (g)	Résultat(%)
Poudre de marrube blanc	1	18,5373	19,5373	19,4706	6,67

D'après les résultats nous constatons que le pourcentage d'eau évaporé après étuvage est de 6.67%.

Notre résultat estcomparable avec celle décrit dans la pharmacopée européenne, (2001) pour la poudre d'ail.

III.2 Résultats du test granulométrique de la poudre prise d'essai =100g

Les résultats sont présentés sous forme de tableau exprimant les masses des refus pour chaque tamis et la masse du tamisât présent dans le fond récepteur en pourcentage (%) et en tenant en compte du cumul (en masse et en %) d'un tamis à un autre puis en additionnant les cumuls pour avoir le cumul total.

Tableau V : Expression des résultats du test granulométrique de la poudre des F et SF de Marrube blanc

Tamis(en μ m)	Refus (en g)	Refus (en %)	Refus cumulé (en g)
1000	19.6	19.91	19.6
850	1.6	1.62	21.2
710	5.8	5.89	27
500	12.8	13.00	39.8
250	28.8	29.26	68.6
100	27.8	28.25	96.4
Fond	2	2.03	98.4

Nous avons le pourcentage des pertes égal à :

Le cumul total - prise d'essai = **1.6%**

Le pourcentage des pertes < 2%, cela signifie que la granulométrie de la poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc répond aux exigences du degré de division des poudres mentionnées dans la pharmacopée européenne 2001.

IV. Obtention des gélules

La poudre une fois encapsulée prend le nom de la plante.

Nous avons obtenus 50 gélules qui sont conditionnées dans des petits flacons, avec étiquette sur laquelle est mentionné le nom de produit qui dépend de la partie utilisée de la plante, le nom de la plante et le dosage.

Pour notre produit, nous avons :

❖ **Herba et Flores Marrubium, Marrube blanc, 150mg/gélule.**



Figure 20: Gélules de Marrube blanc(Original, 2012)

Posologie :

3 à 4 gélules, 2fois par jours.

V. Résultat du test de désagrégation des capsules

Après désagrégation de chaque gélule;nousarrêtons l'appareil pour lire le temps et voici la moyenne de désagrégation des six gélules:

$$\begin{aligned} \text{moyenne de désagrégation} &= \frac{9,30 + 9,55 + 10,15 + 11 + 11,20 + 12,38}{6} \\ &= 10\text{min } 59\text{sec} \end{aligned}$$

La moyenne de désagrégation de six gélules est inférieure à 30min.

D'après ces résultats, nous constatons que le temps de désagrégation des gélules ; de 10min et 59sec est dans les normes,pour que la poudre soit absorbée par l'organisme.

Discussion

Les médications traditionnelles et l'utilisation des plantes en médecine empirique ont souvent été à l'origine des recherches scientifiques de haut niveau. Dans la plupart des cas, ces recherches aboutissent à la découverte de substances originales présentant un intérêt thérapeutique considérable.

Marrubium vulgare L. appelée localement Merrioute, actuellement utilisée par les guérisseurs traditionnels comme antidiabétique, expectorant antispasmodique, diurétique, et anti-inflammatoire.

➤ Identification des substances

Les résultats de notre étude phytochimique préliminaire des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc montrent leur richesse en métabolites secondaires tel que les flavonoïdes, les tanins, les saponosides, les alcaloïdes, les coumarines, les anthocyanines et les glucosides, ce qui explique les diverses vertus thérapeutiques que possède la plante.

Une étude réalisée par Saidani en 2011, sur *Rosmarinus officinalis* L. pour son effet hypoglycémiant, la caractérisation de l'extrait aqueux de Romarin par tests phytochimiques préliminaires a permis d'identifier les constituants majeurs de la plante : flavonoïdes, tanins, alcaloïdes, glucosides, coumarines et anthocyanines.

Une autre étude réalisée par Kebieche en 2009, sur *Ranunculus repens* L. qui a un effet sur le diabète, l'identification des substances majeurs par tests phytochimiques a révélé la présence de flavonoïdes, des polyphénols et des tanins.

Une autre étude réalisée par Boumaaza en 2009 sur *Zygophyllum cornutum* qui possède un effet hypoglycémiant, l'identification des principaux constituants de la plante montre la présence des flavonoïdes, des tanins, des alcaloïdes et des coumarines.

Une autre étude réalisée par Belhadj et Yassa en 2012 sur *l'Artemisia herba alba* de la région de Ghardaïa sur l'effet hypoglycémiant de la plante, l'identification phytochimique préliminaire, montre sa richesse en métabolites secondaires tel que : les flavonoïdes, tanins, anthocyanes, terpène, saponosides, coumarines et alcaloïdes.

Selon la littérature ; le Marrube blanc contient une lactone diterpénique dont la marrubine ainsi que des alcools dont le marrubinol, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des tanins, des huiles essentielles, une saponine, la choline. D'après notre étude ; le Marrube blanc est très riche en substances majeurs en comparaison avec le Romarin, Ranunculus rampant, et l'Armoise.

➤ **Activité hypoglycémiant de la plante**

A noter que malgré tout le soin et toutes les précautions prises durant toute la période de notre expérience ; quelques rats sont morts avant de terminer notre essais : A J₂₈ : il restait 3rats au niveau du lot : DNT et à J₂₁ : un rats est mort au niveau du lot : DTA₁.

Les résultats obtenus montrent :

- Lots DTA₁ : rats diabétiques traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'air libre par simple dose D₁=150mg: après une semaine de traitement (J₁₄), réduction de la glycémie de 67.34%, elle passe de de 3.46± 1.05g/l à 1.13± 0.18g/l. après la deuxième semaine de traitement (J₂₁), la moyenne de taux de glycémie des rats est de 0.91± 0.07g/l. A la dernière semaine de traitement (J₂₈), la glycémie est de 0.86± 0.09g/l soit un taux de réduction de 75.72%. Cependant la glycémie reste stable après deux semaines de l'arrêt de traitement. **Donc le Marrube blanc a indiscutablement un effet hypoglycémiant.**
- Lot DTV₁ : rats diabétiques traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par simple dose D₁= 150mg: après une semaine de traitement (J₁₄); nous notons une réduction de glycémie de 56.81%. elle passe de 3.08± 0.68g/l à 1.33± 0.23g/l. A la deuxième semaine de traitement (J₂₁); la moyenne de taux de glycémie est de 1.01± 0.11g/l. A la troisième semaine de traitement (J₂₈), la moyenne de glycémie diminue à 0.97± 0.10g/l, soit un taux de réduction de 68.50%.
- Lot DTA_{1/2} : rats diabétiques traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché par l'air libre à demi dose D_{1/2}=75mg: après une semaine de traitement (J₁₄), nous notons une réduction de la glycémie de 32.58%; elle passe de 2.67±0.85g/l à 1.8±0.42g/l, après deux semaines de traitement (J₂₁), la moyenne de taux de glycémie des rats est de 1.64± 0.43g/l, après la troisième semaine de traitement (J₂₈), la moyenne de glycémie est de 1.59± 0.43g/l, soit un taux de réduction de 40.44%.
- Lot DTV_{1/2} : rats diabétiques traités par la solution de poudre de Marrube blanc séché à l'étuve par demi dose D_{1/2}=75mg: après la première semaine de traitement (J₁₄), la réduction de taux de glycémie est de 25.44 %, elle passe de 2.83± 0.73g/l à 2.11±0.73g/l. A la deuxième semaine (J₂₁) et la troisième semaine de traitement (J₂₈); la glycémie diminue à 1.98±0.74g/l puis à 1.95±0.74g/l.

Ces résultats montrent la grande efficacité de *Marrubium vulgare* L. dans la réduction des niveaux de glucose dans le sang ce qui confirme que cette plante médicinale peut être considérée comme un puissant agent dans le traitement du diabète sucré. Cette activité antidiabétique doit alors être attribuée aux composants chimiques abordés ici.

Une étude réalisée par Boudjlal et al en 2012 à M'sila, en utilisant le *Marrubium vulgare* L. l'administration par voie orale des infusions préparées à trois doses : 100mg/kg, 200mg/kg et 300mg/kg pour voir la relation (effet- dose); sur des rats rendus diabétiques par l'alloxane, a donné une baisse de glycémie de 50% pour la dose 100mg/kg et plus de 60% pour les doses (200 et 300)mg/kg après 13 jours de traitement.

Une autre étude réalisée par Zadouerkeb et Boulesname en 2011 en utilisant le *Marrubium vulgare* L. sur des rats diabétiques induits par streptozotocine a montré que l'ingestion quotidienne de 1ml de la tisane de la plante a donné une diminution de taux de glycémie de 26.4 ± 1.26 mmol/l à 19.4 ± 1.07 mmol/l au bout de deux semaines.

Une autre étude a été réalisée par Bouldjadj en 2009 à Constantine qui porte sur l'étude antidiabétique de l'*Artemisia herbe alba* testée sur des rats diabétiques induits par streptozotocine, l'administration par voie orale de l'extrait aqueux de la plante a provoqué une diminution significative de la glycémie ($p < 0,001$) de 38.94% après une semaine de traitement et de 59.01% après la deuxième semaine de traitement et de 76.33% après la troisième semaine de traitement.

Donc la posologie des gélules de poudre des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc:

Gélules indiquées à effet hypoglycémiant à raison de 3 à 4 gélules, 2 fois par jour.

Conclusion

Les travaux de ce mémoire vise à la valorisation de la plante *Marrubium vulgare L.*, qui a été utilisée depuis de nombreuses années en médecine traditionnelle et qui a une longue tradition dans le contrôle du diabète en Algérie et d'autres pays.

Nous pouvons conclure de ce travail que :

- Le calcul de la teneur en eau de la plante, nous a permis de déduire que le Marrube blanc est riche en eau avec un taux d'humidité de 61%.
- L'étude histologique réalisée sur différents organes de la plante (feuille, tige) nous a permis de connaître l'organisation des différents tissus ainsi que la localisation des sites de sécrétion qui sont les poils sécréteurs issus de l'épiderme.
- L'étude de la composition chimique des feuilles et sommités fleuries de Marrube blanc montre la richesse de ces derniers en métabolites secondaires tels que les flavonoïdes, les tanins, les saponosides, les alcaloïdes, les coumarines, les anthocyanines et les glucosides.
- L'étude de l'activité hypoglycémiant de Marrube blanc indique que l'administration de la solution de poudre de la plante séchée par deux méthodes différentes: à l'air libre et à l'étuve à deux doses 150mg et 75mg, a montré que la dose 150mg de poudre de marrube blanc séché à l'air libre possède un effet de réduction de taux de glycose dans le sang le plus élevé suivi de la même dose de Marrube blanc séché à l'étuve puis la demi dose (75mg) de la plante séchée à l'air libre et en dernier la même dose (75mg) de Marrube blanc séché à l'étuve, qui présente un faible effet de diminution de la glycémie.

Ce qui permet de déduire que :

La meilleure dose de poudre de Marrube blanc à utiliser pour le traitement du diabète est de 150mg, avec un séchage de la plante à l'air libre.

Ces résultats semblent confirmer les bases rationnelles pour son utilisation en médecine traditionnelle.

Références bibliographiques



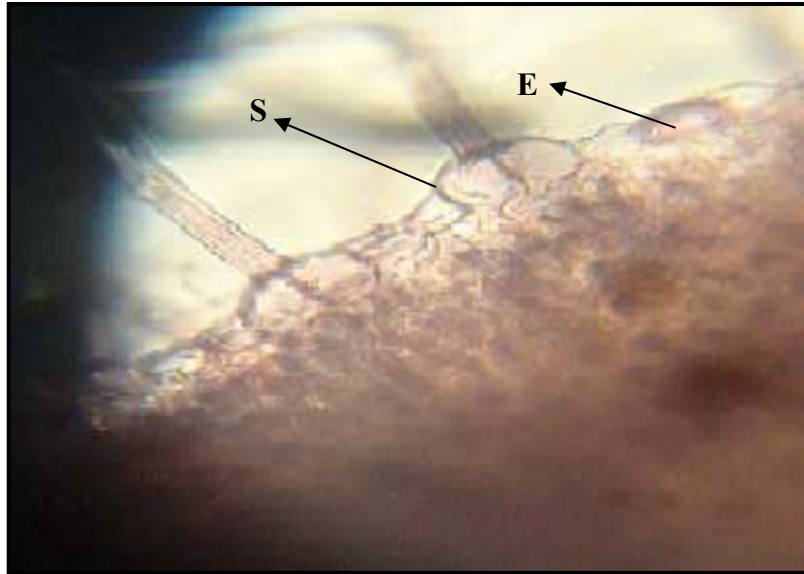
- **Anonyme:** Institut pasteur, Octobre 2003, Rev N°43, p9.
- British pharmacopeia, 2012.
- Le pancréas, l'encyclopédie libre <http://www.google.fr>
- Pharmacopée européenne, 2001.
- **Abayomi, S., 2010:** Plantes médicinales et médecine d'Afrique, Karthala, p13.
- **Aiache, JM., Aiache, S., Renaux, R., 2001:** Initiation à la connaissance des médicaments, 4^{ème} édition, Masson, Paris. p 44-70.
- **Armanack. Badiviane, 1996:** Al moâjam al mosawir li asma al nabatat, Medbouli, p38.
- **Atta-ur-Rahman, Iqbal, C.M., William J.T., 2005:** Bioassay techniques for drug development, p75.
- **Auberval, N., 2010:** prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle, p 23-24.
- **Baba aissa, F., 2000:** Encyclopédie des plantes médicinales, Rouiba: librairie moderne, p168.
- **Bailey, C.J., Day, C., 1989:** Traditional plants medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*, 12(8):P553-564.
- **Belhadj, M., 2005:** Guide de la diabétologie. le diabète en Algérie. Deuxième congrès Maghrébin, Fes.
- **Boudjlal, A., HENCHIRI, C., SIRACUSA, L., SARI, M., GIUSEPPE, R., 2012,** Compositional analysis and in vivo anti-diabetic activity of wild Algerian *Marrubium vulgare* L. infusion, *Fitoterapia*, 83:p 286-292
- **Boukef, P.R.M., 2000:** Médecine traditionnelle et pharmacopée, p 275-277

- **Boukhelkhel, K., 1991:** Préparation des poudres pour le remplissage des gélules, mémoire de fin d'étude TS en technique pharmaceutique industrielle.
- **Buyschaert, M., 1998 :** Diabétologie clinique, préface de Gérard slama, p183
- **Calop, J., Limat, S., Frnandez C., 2008:** Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} Ed. Masson, Paris. pp.417-427.
- **Chevallier, A., 1996:** Encyclopedia of Medicinal Plants, p35.
- **Dellile, L., 2007:** Les plantes médicinales d'Algérie, Bertie, p131-132.
- **Domrt, A., Bourneuf, J., 1976:** Petite Larousse de la médecine, Librairie Larousse, p 252- 426.
- **Duraffourd, C., Lapraz, J-C., 2002:** Traité de phytothérapie chimique, endobiogène et médecine, Paris, p 5-6- 605.
- **Ernst, 2005.**
- **Faller, A., Schuenke, M., 2004:** The human body, Edition Thieme Stuttgart. New York, p324-325-326.
- **Fintelmanne, V., Weisse, F., 2004:** Manuel pratique de phytothérapie, parivigot, p 3-5
- **Fluck, H., 1977:** Petit guide panoramique des herbes médicinales, 3^{ème} édition, Delachaux et Nestlé p 7- 8-16.
- **Ganong, W., 2005 :** Physiologie médicales, 2^{ème} édition. Bruxelles. p313.
- **Gaston, B., 1990:** La grande flore en Algérie, BELIN, p 937.
- **Gherib, A., 1988:** Travaux pratiques de chimie thérapeutique.
- **Gilly, G., 2005 :** les plantes aromatiques et les huiles essentielles à Grasse : botanique, culture, chimie, production. L'Harmatan. Paris. p58
- **Grankvist, K., Marklund, S.L., Taljedal, I.B., 1981:** CuZn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem., J*, 199: p 393-398.
- **Harlay, A., 2004:** Guide du préparateur en pharmacie, Edition Masson. P1178

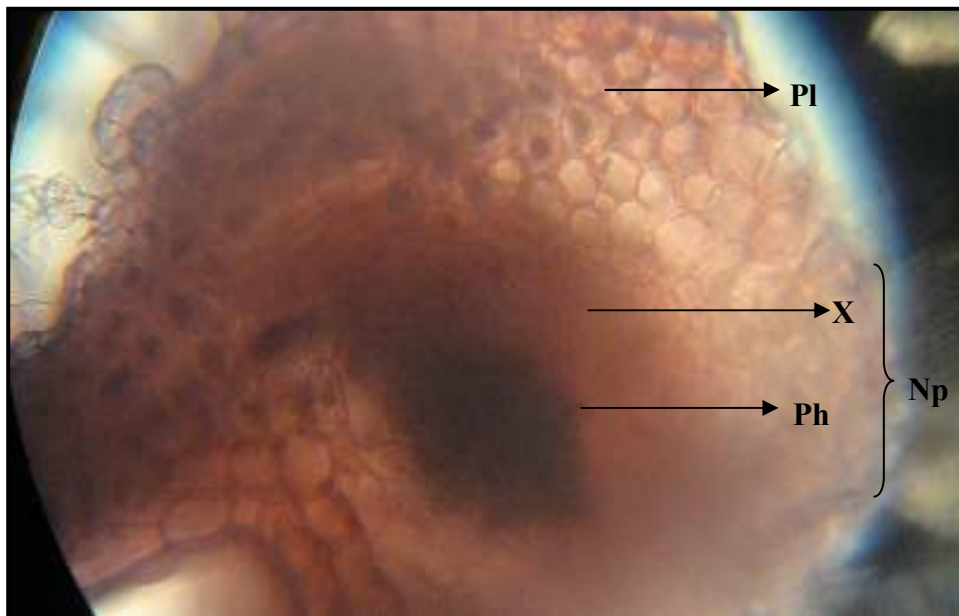
- **Iserin,P., 1997:**Encyclopédie des plantes médicinales,Larousse. bordas, p10.
- **Iqbal, A., Farrukh A., Owais, M., 2006:**Modern phytomedicine,Edition WILEY-VCH,p29-30.
- **Jiménez, J.L.,2002:**The protofilament structure of insulin amyloid fibrils, p 9196-9210.
- **Labrèze, L., mars 2002:** Redaction Elisabeth Faure (Service des professionnels de la santé).
- **Lacoste, S.,2011 :** Les plantes qui guérissent », Edition Talantikit. p253.
- **Lais, E., 2001:**L'ABCdaire des plantes aromatiques et médicinales», Flammarion, p27, 52.
- **Lamnaouer, 2002.**
- **Lenzen,S., Drinkgern, J., Tiedge, M., 1996:**Low antioxidant enzyme gene expression inpancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radic Biol Med.* 20: p463-6.
- **Le hir,A., 1983:**Abrégé de pharmacie galénique,4^{ème} Edition, Masson, p 97-99-101-163.
- **Lüllmann Heinz, M.D., Klaus Mohr, M.D., Albrecht Ziegler, Ph.D., Detlef Bieger, M. D., 2000:** Atlas of pharmacology,2^{ème} édition, Edition Thieme Stuttgrt. New York, p4-10-258-261.
- **Magnan et Ktorza, 2005:** Endocrinologie, Bruxelles. p 154
- **Max rombi, Dominique, R., 2007:**120 plantes médicinales,2^{ème} édition,Edition Alpen,p287, 288, 289.
- **Moffat,A.C., 1989:** Clark's Isolation and Identification of drugs, 2^{ème} édition,
- **Monnier, L., 2011:** Diabétologie,Masson, p 4.
- **Nelson, D.L., Cox M.,2004:** Lehninger Principles of Biochemistry, Ed.W HFreeman and Co. Ltd, 4^{ème} Ed, Newyork.p 881
- **Novak, I.,Buzas, G., Minker, E.,1996 :** Plantes médicinales.Paris.p14-57

- **Okmu, DE., 2005:** Phytochemicals, vitamins and minerals contents of two Nigerian medicinal plants *Int J Mol Adv Sci*; **1(4)**, p375-381.
- **Pousset, J-L., 2004 :** Plantes médicinales d'Afrique,Edisud, p7.
- **Quezel, P. etSanta, S., 1962:** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, tome 1, centre de recherche scientifique,p800-801.
- **Raccah, D., 2004 :** Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénérativesdu diabète sucré.EMC-Endocrinologie. 1(1)p 29-42
- **Ravi, K., Rajasekaran,S., Subramanian, S.,2005:** Antihyperlipidemic effect of Eugenia jambolana seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Food and Chemical Toxicology*, **43**: 1433 - 1439.
- **Richard,A., 1999:**Que est ce que le diabète?,Canada, p 278.
- **Ross, I.A., 2005:** Medicinal plants of the world,volume 3,édition Humana Press.
- **Schauenberg,P. etParis F., 1991:**Guide des plantes médicinales, Delachaux et Nestlé, p8, 13, 16, 17.
- **Simon, D., Fagot-Compagna, A.,Eschwege, E et Balkau,B., 1999:**raportof a world health organisation consultation definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus an dits complication.wolds health organisation, depertement of non comunicable disease surveillance.geneva, who publication 1999,59
- **Sionneau, P., 2002:** «La phytothérapie chinoise moderne», EditionGuy tredaniel. p11
- **Simpson, W.T.,1999:**Drying and control of Moisture Content and Dimensional Changes. Gen .Tech. Rep. FPL-GTR-113. Madison, Forest Product Laboratory. P463
- **Twidwell, E.K., Wagner, J.J. et Thiex Nancy J., 2002:** Use a Microwave Oven to determine moisture content of Forages.ExEx 8077.P2.
- **Wong, VSC.etBrubarker, P.L.,2006:**From cradle to grave: pancreatic β -cell mass and glucagon's- like peptide-1. Minevera Endocrinol; 31. P107-24.
- **You-wa chen, 2008 :** La pharmacopée chinoise-les herbes médicinales usuelles, Edition You - Feng,p5.

Annexe 1



L'épiderme et les stomates au niveau d'une coupe transversale de la feuille de *Marrubium vulgare* L. (GX400)



Le parenchyme, le phloème et le xylème au niveau d'une coupe transversale de la feuille de *Marrubium vulgare* L. (GX400)

Annexe 2

La légende

E : épiderme

S : stomates

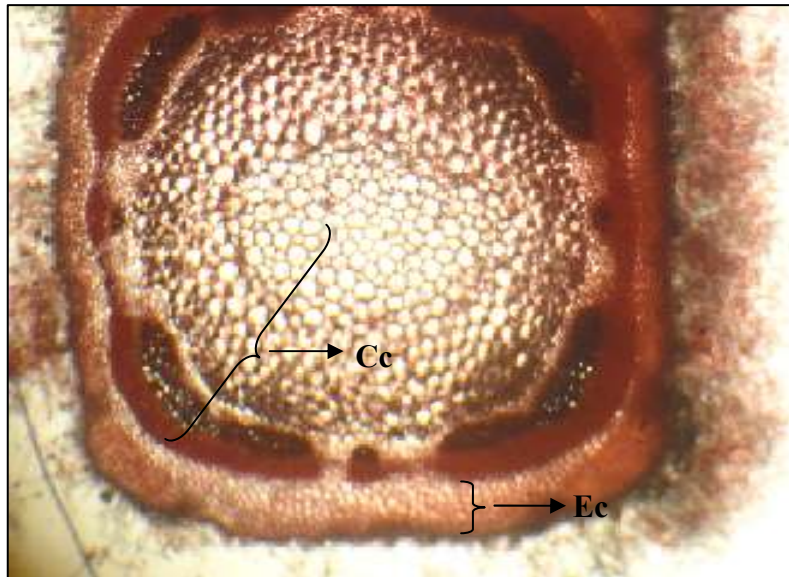
Pl : parenchyme lacuneux

Ph : phloème

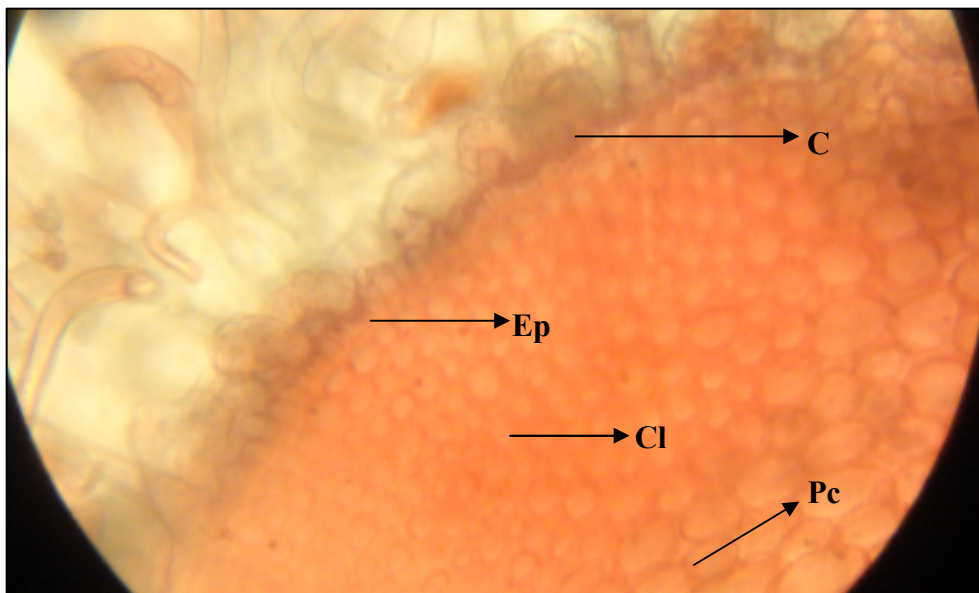
X : xylème

Np : nervure principale

Annexe 3

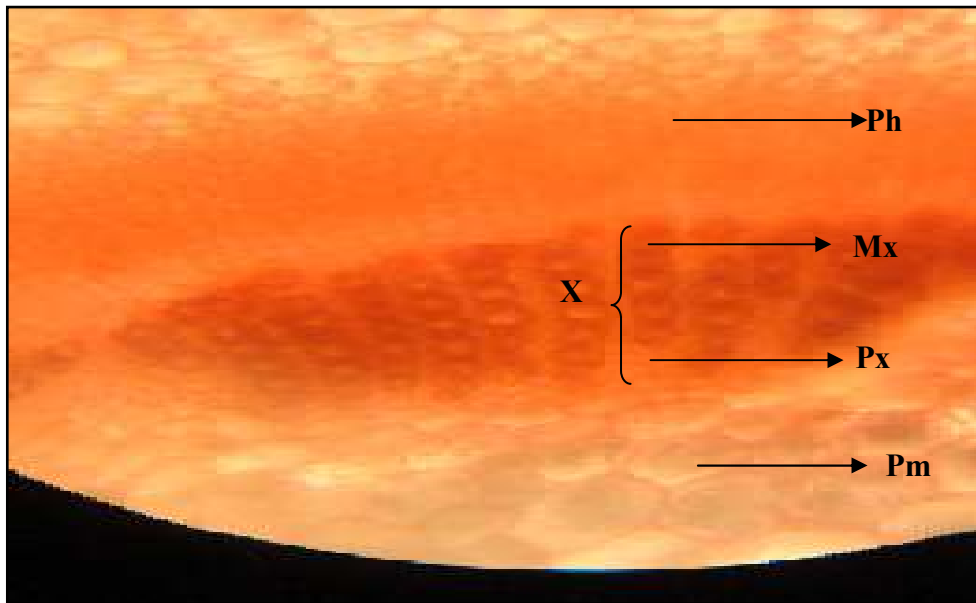


Coupe transversale au niveau de la tige de *Marrubium vulgare L.*
(GX40)



La cuticule, l'épiderme, le collenchyme annulaire et le parenchyme cortical au niveau d'une coupe transversale de la tige de *Marrubium vulgare L.* (GX400)

Annexe 4



Le phloème, le xylème et le parenchyme médullaire au niveau d'une coupe transversale de la tige de *Marrubium vulgare L.* (GX400)

La légende

Cc : cylindre central

Ec : écorce

Pt : poils tecteurs

Ps : poils sécréteurs

C : cuticule

Ep : épiderme

Cl: collenchyme annulaire

Pc : parenchyme cortical

Ph : phloème

Mx : métaxylème

Px : protoxylème

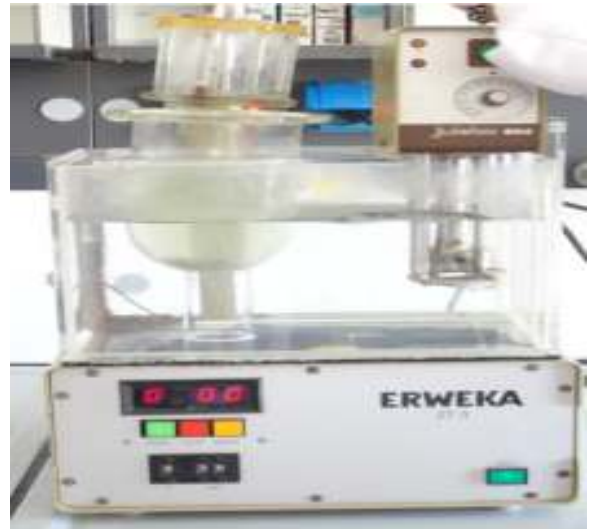
X : xylème

Pm : parenchyme médullaire

Annexe 5



Granulateur Giuliani Roma (Originale 2012)



Appareil de délitement, ERWEKA (Originale 2012)



Gélulier (Originale 2012)



Etuve (Originale 2012)



Balance pour petits animaux (Originale 2012)



Balance analytique (Originale 2012)

Annexe 6 :



Rat WISTAR (Originale 2012)



Alloxane (Originale 2012)



**Les différentes solutions à tester
(Originale 2012)**



Diabénil 5mg (Originale 2012)

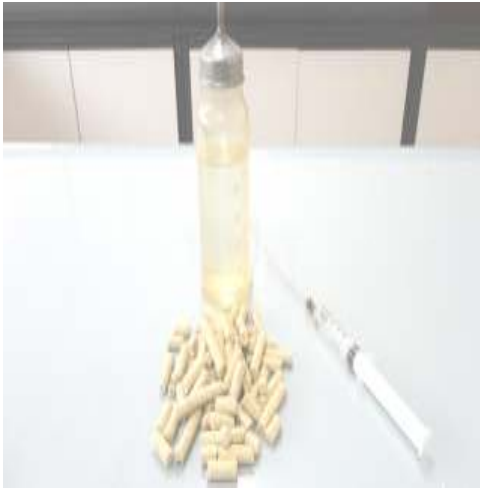


Cage des rats (Originale 2012)



Les différents lots des rats (Originale 2012)

Annexe 7 :



Biberon, aliment et seringue de gavage (Originale 2012)



Glucomètre (Originale 2012)



Administration de produit par voie orale «gavage» (Originale 2012)

Annexe 10

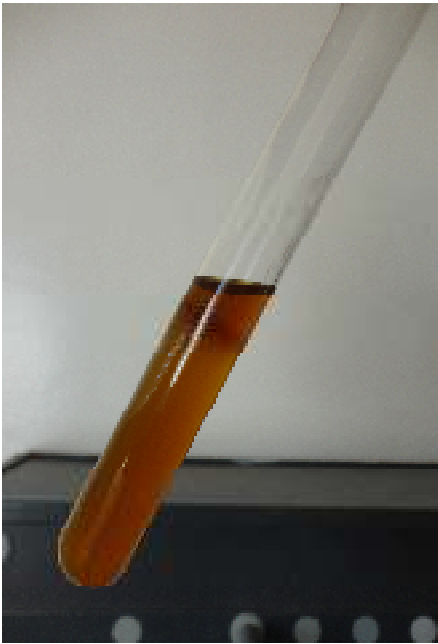
Tableau VI : Taux de glycémie pour chaque rat en g/l de J₀ à J₄₂

Lot/jours	N	J0	J7	J14	J21	J28	J42
Témoin sain	1	0.90	0.89	0.83	0.82	0.89	0.87
	2	0.75	0.71	0.80	0.81	0.86	0.81
	3	1.02	0.88	0.97	0.90	0.88	0.85
	4	0.70	0.68	0.75	0.86	0.81	0.78
	5	0.87	0.82	0.90	0.76	0.91	0.83
			Après injection d'alloxane				
Diabétiques non traités	1	0.85	2.65	2.83	2.81	2.79	2.95
	2	0.73	1.90	2.43	3.14	3.11	3.02
	3	0.78	5.59	5.61	M	M	M
	4	1.01	4.48	5.27	H	M	M
	5	0.80	2.29	2.28	2.32	2.30	2.91
Diabétiques traités par le médicament	1	0.89	3.88	1.90	1.72	1.61	1.69
	2	0.71	2.47	1.30	1.03	0.99	1.17
	3	0.73	2.34	1.77	1.46	1.38	1.50
	4	0.90	2.13	1.41	1.21	1.10	1.31
	5	0.80	3.38	1.07	0.96	0.87	1.11
Diabétiques traités par le Marrube blanc séché à l'air libre D1	1	0.78	1.97	0.87	0.82	0.79	0.84
	2	0.87	H	1.87	Mort	Mort	Mort
	3	0.75	4.15	1.23	0.88	0.75	0.80
	4	0.90	H	0.98	0.91	0.91	0.99
	5	1.02	4.28	1.29	1.03	1.00	1.03

Après
injection
d'alloxane

Lot/Jours	N	J0	J7	J14	J21	J28	J42
Diabétiques traités par le Marrube blanc séché à l'air libre D_{1/2}	1	0.96	2.01	1.80	1.59	1.53	1.62
	2	0.81	1.97	1.32	1.21	1.17	1.25
	3	0.79	3.82	2.53	2.43	2.38	2.45
	4	0.84	1.95	1.47	1.30	1.23	1.30
	5	0.9	3.6	1.90	1.71	1.65	1.71
Diabétiques traités par le Marrube blanc séché à l'étuve D1	1	0.84	4.17	1.32	1.08	1.01	1.12
	2	0.92	3.09	1.68	1.16	1.10	1.15
	3	0.90	3.36	1.47	1.03	1.00	1.10
	4	0.70	2.10	0.99	0.81	0.77	0.85
	5	0.80	2.69	1.21	1.00	0.98	1.03
Diabétiques traités par le Marrube blanc séché à l'étuve D_{1/2}	1	0.90	2.69	1.94	1.80	1.78	1.90
	2	0.76	2.35	1.66	1.53	1.49	1.57
	3	0.84	3.04	2.29	2.15	2.11	2.19
	4	0.71	4.12	3.43	3.31	3.29	3.36
	5	0.80	1.98	1.26	1.12	1.12	1.22

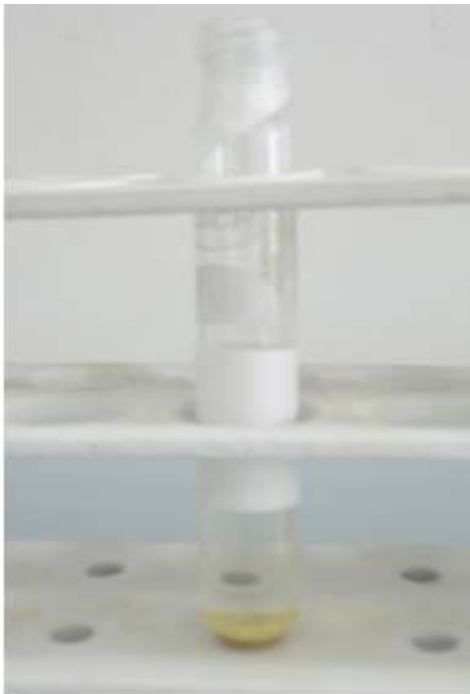
Annexe 8



Identification des flavonoïdes



Identification des tanins

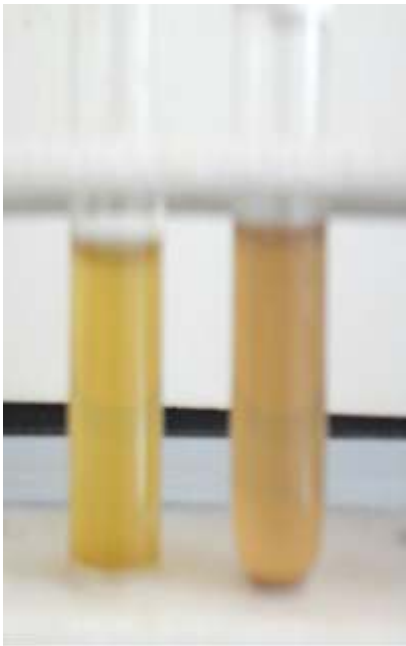


Identification des saponosides

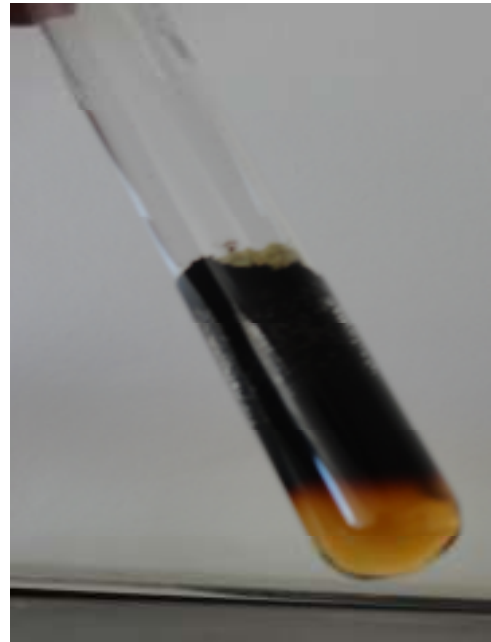


Identification des alcaloïdes

Annexe 9



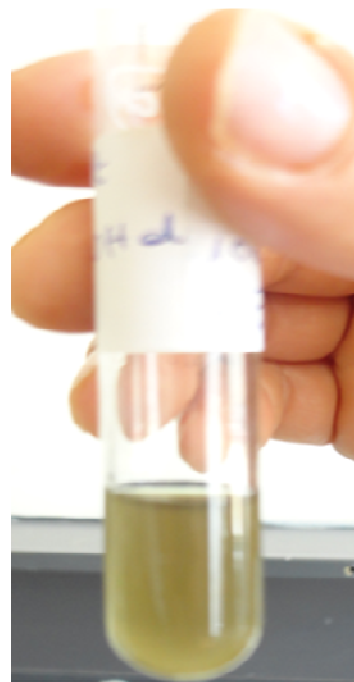
Identification des anthocyanines



Identification des glucosides



Identification des quinones combinées



Identification des coumarines

Annexe 11

Tableau VII : poids moyens de chaque lot des rats en g de J₀ à J₄₂

Lot/jours	J ₀	J ₇	J ₁₄	J ₂₁	J ₂₈	J ₄₂
TS	183	183.5	189.25	201.6	217.4	233.4
DNT	187	185.25	182	172.25	163.4	156.4
DTD	197.2	197.8	190.4	186.2	182	178.1
DTA ₁	182.4	183.4	171.6	174.25	176.2	181.7
DTA _{1/2}	201	203.2	197.6	192.2	190	194
DTV ₁	196.4	197.2	193	187.8	189	193
DTV _{1/2}	195	196.2	193.8	186.2	182	184

Annexe 12

- Selon la pharmacopée européenne 2002, Le pourcentage de réduction de la glycémie est calculé selon la formule suivante :

$$P = \frac{C_i - C_e}{C_i} \times 100$$

P : pourcentage de réduction de la glycémie

C_i : Glycémie moyenne témoin (g/l)

C_e : Glycémie moyenne essai (g/l).

- Selon **Atta-ur-Rahman et al., 2005**, il faut injecter les rats avec 150mg/kg d'alloxane dilué dans une solution physiologique à raison de 1ml /rat par voie sous cutanée, pour les rendre diabétiques.

Il faut connaitre les étapes suivantes :

150mg d'alloxane —————> **1000g**

X —————> **Poids totales des rats**

X = quantité d'alloxane injecté pour tous les rats

Poids totales des rats —————> **X**

Poids d'un seul rat —————> **Y**

Y = quantité d'alloxane injectée pour chaque rat.