

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE MOHAMED EL-BACHIR EL-IBRAHIMI BORDJ BOU
ARRERIDJ
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie et de de la Terre et de l'Univers

Filière : Biologie

Option: Contrôle et Analyse de Qualité des Denrées Alimentaires

THEME

**Le développement et le contrôle d'un
produit nutraceutique à base d'*Artemisia*
Herba Alba à usage antibactérien**

Préparé par: ROUABAH Abd-El-Ali

Encadré par: Dr. AKBACHE Abderrazak

Jury de soutenance:

Président: GUISSOUS, M.

Encadreur: Dr. AKBACHE Abderrazak

Examinatrice: GUISSOUS, H.

AnnéeUniversitie: 2012/2013

Remerciement

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

*En second lieu, je remercie mon encadreur Mr Akbache ;
pour ces précieux conseils et son aide durant la période de
préparation.*

*Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury
pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travaille en acceptant
d'examiner mon mémoire et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Un grand merci pour mes adorables parents pour leurs soutiens
et leurs encouragements.*

Enfin, je tiens également à remercier toutes

*Les personnes qui ont participé de près ou de loin
à la réalisation de ce travail.*

Merci

Dédicace

*Je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et le courage
d'élaborer ce mémoire.*

*Je remercie vivement mes très chers parents qui m'ont guidé sur le droit
chemin et permis de réaliser mes rêves de savoir et de l'éducation.*

*Avec mes hommages à mon adorable mère sur le front de laquelle je dépose
un grand merci et pour lui dire que je la garderai éternellement dans mon
cœur ; à mon*

*Respectable père dont je reconnais l'aide énorme qu'il m'a octroyée pour
réussir*

À mon frère Saàdane ;

À mes sœurs Fatma et Amira ;

À mon beau-frère Hsen

À ma grande mère chérie ;

À mes cousins et mes cousines ;

À mes amis(es);

*À toutes mes tantes qui ne m'ont épargné aucun effort dans cette tâche et à ceux qui me
sont chers.*

Résumé :

Depuis la nuit des temps, les hommes ont su développer les extraordinaires vertus médicinales que recèlent les plantes, telle que l'armoise blanche ; très connue dans notre région pour soigner les maladies gastriques et les douleurs abdominales.

La présente étude a pour objectif de développer et contrôler un produit nutraceutique à base d'armoise blanche (*Artemisia Herba Alba*) et d'évaluer son activité antibactérienne contre certains micro-organismes pathogènes.

Une extraction d'huile essentielle et d'hydrolat de cette plante a été réalisée. L'activité antimicrobienne des coproduits obtenus a été étudiée contre quelques groupes de micro-organismes et certaines bactéries pathogènes, ainsi que l'étude des interactions avec dix antibiotiques commerciaux.

Les résultats obtenus démontrent que 30g de la plante séchée a un meilleur rendement en huile (0,94%) par rapport à la plante humide (0,33%). Le rendement à son tour hydrolat est plus élevé après quatre heures qu'après deux heures. L'hydrolat a montré un effet bactéricide très remarquable contre les streptocoques fécaux, les coliformes fécaux et totaux par rapport aux levures, moisissures et la flore aérobie mésophile totale.

L'antibiogramme associé à l'hydrolat a montré un effet bactéricide contre les *staphylococcus* et *Escherichia coli*. Mais aucun effet n'est observé contre les *Pseudomonas*.

Mots clés : Artemisia Herba Alba, huile essentielle, hydrolat, micro-organisme, activité antimicrobienne.

ملخص:

استطاع الانسان منذ العصر القديم التعرف على الجانب الطبي الذي تحتويه النباتات, مثل نبتة الشيح الأبيض, معروفة جيدا في منطقتنا لعلاج اضطرابات الهضم و آلام البطن. تهدف هذه الدراسة الى تطوير و تحليل مكمل غذائي المتكون أساسا من نبتة الشيح الأبيض, و لتقييم نشاطه المضاد للجراثيم و ضد بعض الكائنات الحية الدقيقة المسببة للأمراض. تم أولا استخراج الزيت العطري و الحلاية المائية ل30 غ من هذا النبات, ثم تم دراسة النشاط المضاد للمكروبات لهذه المنتوجات ضد بعض الجماعات من الكائنات الدقيقة و بعض البكتيريا الممرضة, فضلا عن دراسة التفاعلات مع عشرة مضادات حيوية تجارية. أظهرت النتائج أن مردود النبات المجفف للزيت كان (0,94 بالمئة) أفضل مقارنة مع النبات و هو رطب (0,33 بالمئة), و أن مردود الحلاية المائية بدوره كان أعلى حجما بعد أربع ساعات مقارنة بساعتين. Streptocoques fécaux, coliformes fécaux et totaux أظهرت الحلاية المائية تأثير مبيد للجراثيم ملحوظا ضد مقارنة مع الخمائر و القوالب. Staphylococcus et Escherichia coli كذلك أظهرت الحلاية المائية المرتبطة بالمضادات الحيوية تأثير ضد

Pseudomonas لكن لم يلاحظ أي تأثير ضد

كلمات البحث: الشيح الأبيض, الزيت العطري, حلاية مائية, الكائنات الحية الدقيقة النشاط المضاد للميكروبات.

Abstract:

Since the dawn of time, man have developed extraordinary plants' medicina properties, such as Artemisia Herba Alba, very well known in our region to treat gastric disorders and abdominal pain..

This study aims to develop and monitor nutraceutical products based on the "Artemisia Herba Alba" plant, and to evaluate its antibacterial activity against some pathogenic microorganisms.

An essential oil extraction and hydrosol of this plant has been completed. The antimicrobial activity of co-obtained was studied against some groups of micro-organisms and some pathogenic bacteria, as well as the study of its interactions with ten commercial antibiotics.

The results show that 30g of the dried plant has a better oil yield (0.94%) compared to the wet one (0.33%). In turn the hydrosol Performance after four hours is as higher as than its performance after two hours. The hydrosol showed a remarkable bactericidal effect against faecal streptococci, fecal and total coliforms compared to yeasts, molds and total aerobic mesophilic flora.

The susceptibility associated with the hydrosol showed a bactericidal effect against Staphylococcus and Escherichia coli. But no effect was observed against Pseudomonas.

Keywords: Artemisia Herba Alba, essential oil, hydrosol, microorganisms, antimicrobial activity.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction.....1

Partie bibliographique

I. Chapitre I : Généralités sur les médicaments

I.1. Définitions d'un médicament.....	3
I.2. Différence entre un aliment fonctionnel et un produit nutraceutique.....	3
I.3. Les principales catégories d'un médicament.....	3
I.3.1. Médicament simple.....	3
I.3.2. Médicament galénique.....	4
I.3.3. Médicament essentiels.....	4
I.3.4. Médicament chimique.....	4
I.3.5. Médicament de spécialités.....	4
I.3.6. Médicament officinal.....	4
I.3.7. Médicament magistral.....	5
I.4. La dénomination des médicaments.....	5
I.5. Origines des médicaments.....	6
I.5.1. Origine végétale.....	6
I.5.2. Origine animale.....	6
I.5.3. Origine synthétique.....	6
I.5.4. Origine biogénétique.....	6
I.5.5. Origine minérale.....	7
I.5.6. Origine microbienne.....	7
I.6. Les médicaments naturels.....	7
I.7. L'autorisation de mise sur le marché.....	8
I.8. La composition d'un médicament.....	8
I.8.1. Principes actifs.....	8
I.8.2. Excipients.....	8
I.8.3. Colorants et aromatisants.....	9
I.9. Mentions obligatoires sur la boîte de médicament.....	9
I.10. Voies d'administration d'un médicament.....	10
I.10.1. Voie digestive (PER OS).....	10
I.10.1.1. Voie orale.....	10
I.10.1.2. Voie sublinguale.....	10
I.10.1.3. Voie rectale.....	10
I.10.2. Voie parentérale.....	10
I.10.2.1. Voie sous-cutanée.....	10
I.10.2.2. Voie intramusculaire.....	10
I.10.2.3. Voie intraveineuse.....	10
I.10.3. Autre voie.....	11
I.10.3.1. Voies muqueuses.....	11
I.10.3.2. Voie cutanée.....	11
I.10.3.3. Voie broncho-pulmonaire.....	11

I.11. Passage du médicament dans l'organisme.....	11
I.11.1. La résorption.....	12
I.11.2. La distribution.....	12
I.11.3. L'élimination.....	12
I.12. Voies d'élimination.....	12
I.12.1. Élimination rénale.....	12
I.12.2. Élimination biliaire.....	13
I.12.3. D'autres voies d'élimination.....	13
I.12.4. Demi-vie d'un médicament.....	13
I.13. Les effets secondaires d'un médicament.....	13
I.14. Les interactions médicament et alimentation.....	13
I.15. La surveillance des médicaments et la pharmacovigilance.....	14
II. Chapitre II : La phytothérapie et les plantes médicinales	
II.1. La médecine traditionnelle.....	15
II.2. Les plantes médicinales.....	16
II.2.1. Pouvoir des plantes.....	16
II.2.2. Efficacité des plantes entières.....	16
II.2.3. Les principes actifs des plantes médicinales.....	17
II.3. Définitions de la phytothérapie.....	17
II.3.1. Différents types de phytothérapie.....	17
II.3.1.1. Aromathérapie.....	17
II.3.1.2. Gemmothérapie.....	17
II.3.1.3. Herboristerie.....	17
II.3.1.4. Héméopathie.....	18
II.3.1.5. Phytothérapie pharmaceutique.....	18
II.3.2. Les avantages de la phytothérapie.....	18
II.3.3. Attention à la phytothérapie.....	19
III. Chapitre III : Artemisia Herba Alba (l'armoise blanche)	
III.1. Artemisia Herba Alba.....	20
III.1.1. Classification.....	20
III.1.2. Description.....	21
III.1.3. Ecologie.....	22
III.1.4. Les caractéristiques biologiques.....	22
III.1.5. La composition chimique.....	22
III.1.5.1. Les terpènes.....	23
III.1.5.2. Les flavonoïdes.....	24
III.2. Les huiles essentielles.....	24
III.2.1. Propriétés physiques des huiles essentielles.....	24
III.3. La composition d'huile essentielles d'armoise blanche.....	25
III.3.1. Propriétés thérapeutiques.....	26
III.3.2. Utilisation traditionnelle et thérapeutique.....	26
IV. Chapitre IV : L'activité antimicrobienne des plantes	

IV.1.	L'activité antimicrobienne des plantes.....	27
IV.2.	Les tests d'activité antimicrobienne.....	27
IV.2.1.	Croissance des bactéries.....	27
IV.3.	Les antibiotiques.....	28
IV.3.1.	Définitions.....	28
IV.3.2.	La résistance aux antibiotiques.....	28
IV.3.3.	Modes d'action des antibiotiques.....	29
IV.3.4.	Mécanisme de résistance aux antibiotiques.....	29
IV.3.4.1.	La résistance naturelle.....	29
IV.3.4.2.	La résistance acquise.....	29
IV.4.	Les activités biologiques des huiles essentielles.....	30

Partie expérimentale

I. Matériels et méthodes d'analyses

	Schéma de procédure	
	expérimentale.....	31
I.1.	Matériels.....	32
I.1.1.	Matériels végétal.....	32
I.1.2.	Matériels pour la fabrication des gélules.....	32
I.1.3.	Matériels lourds.....	32
I.1.4.	Ustensiles.....	32
I.1.5.	Verreries.....	32
I.1.6.	Milieux de culture.....	33
I.1.7.	Additifs et solvant.....	34
I.1.8.	Les disques d'antibiotiques.....	34
I.2.	Méthodes.....	34
I.2.1.	Fabrication d'une gélule à base d'armoise blanche.....	34
I.2.1.1.	Remplissage des gélules.....	35
I.2.1.2.	La mise en blister.....	36
I.2.1.3.	Le conditionnement secondaire.....	37
I.2.1.4.	Test de l'étanchéité.....	37
I.2.2.	Extraction de l'huile essentielle d'armoise blanche.....	38
I.2.2.1.	Préparation des échantillons.....	38
I.2.2.2.	Extraction par solvant.....	39
I.2.2.3.	Calculs du rendement en huile.....	41
I.2.3.	L'extraction du distillat par hydro distillation.....	42
I.2.4.	Détermination de l'activité antimicrobienne du distillat.....	43
I.2.4.1.	Préparation des échantillons.....	43
I.2.4.2.	Dénombrement des eucaryotes microscopique.....	44
I.2.4.3.	Dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux.....	44
I.2.4.4.	Dénombrement des coliformes totaux.....	44
I.2.4.5.	Dénombrement des coliformes fécaux.....	45
I.2.4.6.	Dénombrement des streptocoques fécaux.....	45
I.2.4.7.	Recherche des anaérobies sulfite réducteurs.....	46
I.2.4.8.	Dénombrement des staphylocoques.....	46
I.2.5.	Les interactions distillat-bactéries pathogènes.....	47
I.2.6.	Test d'antibiogramme.....	47

I.2.7. Paramètres physico-chimiques.....	49
I.2.7.1.pH.....	49
I.2.7.2.La conductivité.....	49
I.2.7.3.La turbidité.....	50
I.2.7.4.La viscosité.....	51
I.2.7.5.La densité.....	51
II. Résultats et discussions	
II.1. Contrôle en process.....	52
II.2. Résultat d'extraction d'huile essentielle d'armoise blanche.....	52
II.2.1. Taux d'humidité.....	52
II.2.2. Le rendement en huile.....	53
II.3. L'extraction par hydro distillation.....	54
II.4. Résultats des analyses physico-chimiques.....	55
II.5. Résultats de l'effet antibactérien d'hydrolat.....	55
II.5.1. Résultat de dénombrement des eucaryotes microscopique.....	55
II.5.2. Résultat de dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux.....	57
II.5.3. Résulta de dénombrement des coliformes totaux.....	58
II.5.4. Résultat de dénombrement des coliformes fécaux.....	59
II.5.5. Résulta de Dénombrement des streptocoques fécaux.....	60
II.5.6. Résultat de dénombrement des staphylocoques.....	61
II.6. Résultat et discussion des interactions bactéries-distillat.....	62
II.7. Le test d'antibiogramme.....	64
II.8. Résumé sur l'effet de l'armoise blanche sur les différents groupes bactériens à l'étude.....	66
Conclusion.....	68
Liste des références	
Résumé	
Annexes	

Liste des abréviations :

AB : Armoise Blanche.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ATB : antibiotique.

BLBVB : Bouillon lactosé bilié au vert brillant.

CSR : Clostridium sulfito réducteur.

DCI : Dénomination Commune International.

GAMT : germe aérobic mésophile total

GN : Gélose Nutritive.

HE : huile essentielle.

LM : intra musculaire.

IV : intra veineuse.

IN : indénombrable.

M.S : Ministère de la Santé.

MH : Muller Hinton.

Mpa/s : Mili pascale par seconde.

MS : matière sèche.

ND : non déterminer.

OGA : Oxytétracycline Glucose Agar.

OMS : Organisation Mondial de la Santé.

PVC : Polychlorure de vinyle.

S.C : sous cutané.

SM : solution mère.

UF : unité fourragère.

UFC : Unité Formant Colonie.

UTN : unité de turbidité néphelométrique.

VF : Viande Foie.

VRBG : gélose Glucosé au cristal Violet au Rouge neutre.

µsim/cm : micro-simince par centimètre.

Liste des figures :

Figure III-1 : Plante fraîche d'armoise blanche.....	20
Figure III-2 : Les feuilles d'armoise blanche.....	21
Figure V-1 : Les additifs du milieu VF.....	33
Figure V-2: Les disques d'antibiotiques utilisés.....	33
Figure V-3: Le remplissage des gélules dans la géluleuse CAPSUGEL 8.....	34
Figure V-4: Une blistéreuse (CAM).....	35
Figure V-5: Le moule pour la forme du blister.....	35
Figure V-6: Un blister remplie.....	35
Figure V-7: Encartonneuse (CAM).....	36
Figure V-8: Le dessiccateur mi- rempli de bleu de méthylène.....	37
Figure V-9: Appareillage de soxhlet.....	40
Figure V-10: Système d'hydro-distillation (Rota vapeur).....	42
Figure V-11: Les disques d'interactions déposés sur la gélose MH.....	46
Figure V-12: (A) Un disque d'ATB immergé dans le distillat, (B) Les disques d'ATB déposé sur la gélose.....	48
Figure V-13: Le conductimètre.....	49
Figure V-14: Le turbidimètre.....	49
Figure V-15 : Le viscosimètre.....	50
Figure V-16: Le densimètre flottant.....	50
Figure V-17: résultats de % d'humidité.....	51
Figure V-18: L'HE extraite d'armoise blanche.....	53
Figure V-19 : Impact du temps d'extraction sur le rendement en distillat.....	53

Figure V-20: Résultats des levures et moisissures sur OGA des trois échantillons.....	55
Figure V-21: tubes de BLBVB après incubations.....	57
Figure V-22: Résultats des coliformes fécaux sur VRBG des trois échantillons.....	58
Figure V-23: Les différentes concentrations du distillat testé sur les staphylococcus.....	60
Figure V-24: les interactions bactéries-distillat, (A: <i>Pseudomonas</i> sp, B: <i>Staphylococcus</i> sp, C: <i>Escherichia coli</i>).....	62
Figure V-25: (A) <i>Escherichia coli</i> sans distillat, (B) <i>Escherichia coli</i> avec distilla, (C) <i>Staphylococcus</i> sp sans distillat, (D) <i>Staphylococcus</i> sp avec distillat.....	64
Figure V-26: Effet du distillat d'AB sur les groupes bactériens étudiés.....	65

Liste des tableaux :

Tableau III-1: Classification d'Artemisia Herba Alba.....	20
Tableau III-2 : Composition chimique de l'HE d' <i>Artemisia herba-alba</i>	25
Tableau V-1: Caractérisation physique et physicochimique de l'hydrolat.....	54
Tableau V-2: L'effet du distillat d'AB sur les eucaryotes microscopiques pour l'ensemble des échantillons exprimé par UFC.....	55
Tableau V-3: L'effet du distillat d'AB sur les G.A.M.T pour l'ensemble des échantillons par UFC.....	56
Tableau V-4: L'effet du distillat d'AB sur les coliformes totaux des échantillons par UFT.....	57
Tableau V-5: L'effet du distillat d'AB sur les coliformes fécaux des échantillons par UFC.....	58
Tableau V-6: Résultats du test préventif et confirmatif de L'effet du distillat d'AB sur les streptocoques fécaux par UFT.....	59
Tableau V-7: L'effet du distillat d'AB sur les <i>Staphylococcus sp.</i> Sur Chapman par UFC.....	60
Tableau V-8: Résultats des interactions Bactéries-distillat.....	61
Tableau V-9: L'effet du distillat d'AB sur le test d'antibiogramme des souches pathogènes étudiées.....	63

Introduction :

Depuis la préhistoire, l'être humain recherche dans son environnement (plantes, animaux, pierres) de quoi soulager ses maux et traiter ses blessures. La médecine moderne occidentale a rejeté la plupart de ces recours pour développer des médicaments à base de produits chimiques et une technique de soins sophistiquée. Elle continue cependant d'utiliser certains remèdes à base de plantes médicinales. Une tendance récente conduit même à rechercher dans les plantes de nouveaux produits de substitution pour certaines maladies. Plus de 200 000 espèces végétales de nos jours, sur l'ensemble de notre planète, vivent dans les pays tropicaux d'Afrique et d'ailleurs. L'histoire de la médecine montre l'importance de ces espèces dans la thérapie notamment dans la phytothérapie.

L'origine de la thérapie par les plantes est en fait instinctive, elle considère la nature comme un livre privilégié, confié par le divin pour aider l'homme à se redresser. La nature est un magnifique livre ouvert aux yeux de l'âme pour que nous apprenions le respect de ses cycles car ceux-ci sont aussi les nôtres.

Comme ces plantes peuvent être un miracle pour la médecine, aussi leurs métabolites jouent un rôle important. Les huiles essentielles, à leur tour, participent à cette activité biologique. Leur richesse en principes actifs a donné une curiosité intense aux chercheurs pour dévoiler ce secret.

Parmi les diverses activités biologiques de ceux-ci, l'effet antibactérien a beaucoup attiré les scientifiques, vu leur pouvoir contre certains micro-organismes pathogènes.

Pour cette raison on a choisi une plante médicinale aromatique très connue dans notre région appelée *Artemisia Herba Alba*, communément Chih. Recommandé dans les troubles gastriques, les ballonnements intestinaux, d'aérophagie et de constipation, soit essentiellement en cas des maladies du tractus digestif.

Le programme d'action pour la réalisation de ce travail doit répondre aux préoccupations suivantes :

- ❖ Quel sera le rendement en huile essentielle et en hydrolat de cette plante à des conditions spécifiques ?
- ❖ Est-ce que l'hydrolat a une activité antibactérienne et à quel pourcentage se manifeste cette activité ?
- ❖ Est-ce que l'intervention de cette plante inhibe ou aide l'organisme en présence d'antibiotique ?

Chapitre I :

***Généralités sur les
médicaments***

GENERALITES :

I.1- Définitions d'un médicament :

Selon **LAROUSSE 2002**, un médicament est une préparation utilisée pour prévenir, diagnostiquer, soigner une maladie, un traumatisme ou pour restaurer, corriger, modifier les fonctions organiques.

Plus précisément, un médicament est une substance ou une composition qui possède des capacités ou des propriétés curatives ou préventives visant à soigner une maladie humaine ou animale. Autrement dit, il s'agit de prévenir, diagnostiquer, soigner une pathologie ou une lésion à type de traumatisme entre autres. Le médicament permet également de corriger ou de modifier le fonctionnement d'un organisme. (**Talbert, M. et Willoquet, G. 2004**).

I.2- Différence entre un aliment fonctionnel et un produit nutraceutique:

Un aliment fonctionnel fait partie de l'alimentation normale et il procure des bienfaits physiologiques démontrés et/ou réduit le risque de maladie chronique au-delà des fonctions nutritionnelles de base (il contient des composés bioactifs).

Un produit nutraceutique est isolé ou purifié à partir d'aliments, mais vendu en général sous des formes médicinales qui ne sont pas d'habitude associées aux aliments. L'effet physiologique bénéfique ou la capacité de protéger contre les maladies chroniques des produits nutraceutiques est prouvé. (**Bernier M.S., 2010**)

I.3- Les principales catégories :

I.3.1- Médicament simple :

Il s'agit d'un médicament utilisable sans transformation préalable, le plus souvent drogue végétale ou produit chimique pur, comme les feuilles de belladone, etc. (**Domart, A. et Bourneuf, J. 1989**).

I.3.2- Médicament galénique :

Il résulte du mélange ou de la transformation de diverses drogues. Les manipulations ont pour but de rendre possible ou de faciliter son administration : teinture de belladone, comprimé d'aspirine (**Domart, A. et Bourneuf, J. 1989**).

I.3.3- Médicaments essentiels :

Ce sont des médicaments qui satisfont aux besoins fondamentaux de la majorité des populations en matière de soins de santé. Ce sont des médicaments pour lesquels il existe des données sûres et suffisantes sur l'efficacité et les effets secondaires, et qui ont un moindre coût. Ils doivent être disponibles à tout moment.

Une liste de médicaments essentiels a été établie par le M.S, visant à la prise en charge efficiente des pathologies les plus courantes : soigner le maximum de maladies (95%) avec le minimum de médicaments (**P.S.F 2004**).

I.3.4- Médicament chimique :

Il résulte d'une préparation galénique, qui consiste à préparer et mélanger une ou plusieurs substances chimiques définies avec un excipient qui permet de les administrer au malade. (**Domart, A. et Bourneuf, J. 1989**)

I.3.5- Médicament de Spécialités :

C'est un médicament préparé par un laboratoire. Il est présenté sous un conditionnement particulier, avec un dosage précis, destiné à une voie spécifique et caractérisé par un nom de fantaisie (**Stora, D. 2008**).

I.3.6- Médicament officinal :

C'est un médicament inscrit au Codex ou sur un formulaire officiel, qui est préparé à l'avance ; le laudanum, la pommade d'oxyde de zinc sont officinaux (**Domart, A. et Bourneuf, J. 1989**). Ce sont, en principe, des médicaments vendus dans des « bocaux du

pharmacien ». Certains produits fabriqués par des industriels sont fournis en vrac ou conditionnés par ce dernier (**Thuilier, J. 1994**).

I.3.7- Médicament magistral :

C'est un médicament dont la formule est prescrite sur ordonnance et dont la préparation est exécutée au vu de cette ordonnance (**Domart, A. et Bourneuf, J. 1989**).ils sont préparés extemporanément (sur le champ, immédiatement) chez le pharmacien. (**Thuilier, J. 1994**).

I.3.8- Médicament à prescription restreinte :

C'est un médicament qui est réservé aux médecins des hôpitaux. Ce médicament nécessite une surveillance étroite. Il peut s'agir entre autres d'un dosage de certaines enzymes susceptibles d'augmenter après l'administration de la molécule entrant dans la composition de ce médicament (**Talbert, M. Willoquet, G 2004**).

I.4- La dénomination des médicaments :

Généralement le principe actif essentiel donne le nom au médicament et chaque principe actif est identifié de trois façons différentes suivant le point de vue scientifique, législatif ou commercial :

- La dénomination scientifique est le nom chimique exact du principe actif. Elle est généralement peu employée en raison de sa complexité (**Morin, Y. 2002**).
- Le Codex mentionne une liste de dénominations communes de certains médicaments ; ces dénominations communes sont parfois internationales (**Domart, A., et Bourneuf, J. 1989**).
- La dénomination commerciale est donnée par les laboratoires pharmaceutiques qui découvrent de nouveaux médicaments en modifiant les structures moléculaires des substances originelles de façon à augmenter leur efficacité thérapeutique et à diminuer les effets secondaires (**Morin, Y. 2002**).

I.5- Origines des médicaments :

Les médicaments peuvent être obtenus de sources très diverses :

I.5.1- Origine végétale :

C'est la source la plus ancienne, mais qui reste d'actualité. Il est classique de distinguer parmi les produits végétaux :

- Les alcaloïdes : tels que la quinine, strychnine morphine ;
- Les gommes : tels que les gommes pour suspension (arabique, adragante) ;
- Les glycosides : ils contiennent des sucres dans leurs structures chimiques, tels que la digitoxine. (Moulin M., Coquerel A., 2002)

I.5.2- Origine animale :

- Extraits de sang humain tel que le fibrinogène ;
- Hormones polypeptidiques extractives tel que l'insuline ;
- Enzymes : tels que la trypsine, chymotrypsine et les kinases ; (Nafti, Y. 2008)

I.5.3- Origine synthétique :

Ces médicaments sont obtenus :

- Par biosynthèse : le principe actif d'origine biologique est reproduit par synthèse, soit pour des raisons d'économie (il est parfois moins cher de le fabriquer que de l'extraire), soit par sécurité.
- Par héli synthèse : dans ce cas, les substances naturelles existantes sont modifiées chimiquement pour augmenter leur activité et diminuer leurs effets secondaires.
- Par synthèse totale : ces principes actifs, créés de manière entièrement synthétique, n'existent pas à l'état naturel. Par exemple : des sulfamides. (Allo, O. et al. 2005)

I.5.4-Origine biogénétique :

Les méthodes de génie génétiques sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention des médicaments : elles permettent de fabriquer par les cellules vivantes - procaryotes ou eucaryotes - des substances naturelles polypeptidiques présentant tous les caractéristiques de leur modèle humain.

La production de masse de ces protéines parfaitement définies a permis d'obtenir de nouveaux médicaments :

- Hormones ;
- Facteurs de croissances (**Moulin M., Coquerel, A., 2002**)

I.5.6- Origine minérale :

L'utilisation des minéraux en thérapeutique est très ancienne, avant même l'existence de la chimie moderne. On distingue :

- les produits naturels purifiés : par exemple, le soufre, l'eau, l'argile, le talc, etc.
- les produits obtenus par des réactions de chimie minérale : par exemple, sel de bismuth, le bicarbonate de sodium, etc. (**Allo, O. et al. 2005**)

I.5.7- Origine microbienne :

Sont des substances naturelles élaborées par des microorganismes soit telluriques procaryotes ou eucaryotes, par exemple *Penicillium*, *Streptomyces*, *Bacillus*...

I.6- Les médicaments naturels :

On parle beaucoup, depuis quelques temps, des médicaments naturels, ou « phytothérapie », c'est-à-dire des médicaments d'origine strictement végétales. La principale cause de ce renouveau, pour ces médicaments, vient des mauvaises expériences que de nombreux patients ont eues avec les médicaments traditionnels. Très fréquemment, ce retour aux remèdes naturels est également lié à une prise de conscience croissante de la « nature ». Ainsi, les médicaments naturels ne comportant aucun risque d'effet secondaire (**Thuilier, J. 1994**).

I.7- L'autorisation de mise sur le marché (A.M.M) :

L'introduction sur le marché de nouveaux médicaments obéit à des directives administratives complexes, variables suivant chaque pays a réglementé la mise sur le marché des médicaments en la soumettant à des mesures légales rigoureuses et contraignants et à un contrôle administratif sévère (**Thuilier, J. 1994**). L'ordonnance du 5 février 1959 annonce que les nouveaux médicaments doivent subir des tests (sur des animaux de laboratoires, sur des volontaires humains sains en milieu hospitalier puis sur des malades) destinés à évaluer l'efficacité et les effets secondaires de leurs principes actifs avant que les pouvoirs publics (le Ministère de la Santé en France, Santé et Bien-être social au Canada, l'institut Pasteur en Algérie, etc.) ne délivrent une autorisation de mise sur le marché. (**Morin, Y. 2002**)

I.8- La composition d'un médicament :

La formulation d'un médicament est constitué d'un ou plusieurs principes actifs, d'origine animale, végétales, minérale ou chimique, présentant un effet thérapeutique ou clinique, et d'autre substances appelées excipients destinées à faciliter la mise en forme du médicament, lui conférer un goût particulier, diminuer certains effets indésirables. (**Dessaigne, A. 2004**)

I.8.1- principes actifs (substance active) :

Ce sont l'un des composants d'un médicament destinés à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement, la prévention d'une maladie. Ils peuvent agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme par des moyens pharmacologiques (**Aiache, J.M., et al. 2008**).

L'excipient est un composant utilisé pour la fabrication d'un médicament dont la fonction est de servir de vecteur au principe actif, d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect de l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication (**Aiache, J.M., et al. 2008**). Un excipient doit être inerte vis-à-vis du principe actif, du matériau de conditionnement et de l'organisme (**Dessaigne, A. 2004**).

I.8.3- Colorants et Aromatisants :

Les aromatisants sont des substances destinées à être introduites dans certains médicaments pour en manquer ou en améliorer la saveur ou l'odeur, notamment faciliter l'administration pour certains patients **(Allo, O, et al. 2005)**.

La plupart d'entre eux appartiennent au domaine alimentaire. Dans les médicaments, leur usage est réglementé par la pharmacopée, qui donne une liste de colorants autorisés et qui précise, dans une monographie particulière, les limites d'utilisation des aromatisants **(Allo, O., et al. 2005)**.

Malgré le risque de toxicité que peuvent engendrer ces colorants à tort. Ils permettent une différenciation des dosages d'un principe actif, et aussi un moyen de contrôle de bonne conservation du médicament **(Allo, O., et al. 2005)**.

I.9- Mentions obligatoires sur la boîte d'un médicament :

- La Dénomination du médicament suivi de la (DCI)
- La composition quantitative en principe actif,
- La forme pharmaceutique,
- La liste des excipients,
- Le mode d'administration,
- La mention « ne pas mettre à la portée des enfants »,
- Le numéro de lot,
- La mise en garde s'il y en a une qui s'impose pour ce médicament,
- La date de péremption,
- Les précautions de conservation,
- Le nom et l'adresse de l'exploitant ou fabricant,
- Le numéro d'AMM,
- Le prix,
- Les conditions de remboursement,
- La classe du médicament. **(Poupyk 2008)**.

I.10- Voies d'administration d'un médicament :

I.10.1- par la voie digestive (PER OS) :

I.10.1.1- voie orale :

La plus grande partie des médicaments prescrits sont administrées par voie orale. Ces médicaments sont généralement absorbés au niveau de l'intestin grêle ; certains s'absorbent dans l'estomac, ce qui explique sa rapidité d'action. **(Fourestier, M. 1984)**

I.10.1.2- voie sublinguale :

Permet d'éviter la dégradation hépatique, cette voie est choisie pour les médicaments à métabolisme rapide. **(Fourestier, M. 1984)**

I.10.1.3- voie rectale :

N'entraîne pas d'altération de médicament par les enzymes digestives, mais elle n'évite pas la barrière hépatique. **(Fourestier, M. 1984).**

I.10.2- par voie parentérale :

I.10.2.1- voie sous-cutanée (S.C) :

Elle n'est utilisée que pour injecter des quantités limitées de médicaments, en solution aqueuse, neutre, non irritante. Sa vitesse de résorption est lente. **(Moulin, M. et coquerel, A. 2002)**

I.10.2.2- voie intramusculaire (I.M) :

La résorption d'un médicament est plus rapide par voie I.M que par voie S.C car le muscle est très vascularisé. **(Fourestier, M. 1984)**

I.10.2.3- voie intraveineuse (I.V) :

Ici il n'est plus question de résorption puisque le médicament est directement injecté dans le système vasculaire. C'est donc la voie d'élection des cas d'urgence. Mais la rapidité de l'action thérapeutique a pour conséquence la brutalité d'apparition des effets indésirables d'ordre allergique ou toxique. **(Fourestier, M. 1984)**

I.10.3- par d'autres voies :

I.10.3.1- par voies muqueuses :

I.10.3.1.1- par voie oculaire :

Une absorption abusive peut être dangereuse, dans certains cas les effets systémiques d'un collyre peuvent être observés. (Fourestier, M. 1984)

I.10.3.1.2- par voie nasale :

Elle permet la résorption rapide de médicaments dont certains ont une action puissante au niveau central. (Moulin, M. et Coquerel, A. 2002)

I.10.3.1.3- par voie génitale :

Résorption et effets systémiques possibles de médicaments administrés localement à des fins thérapeutiques ou contraceptives. (Moulin, M. et Coquerel, A. 2002)

I.10.3.2- par voie cutanée :

La résorption cutanée de certains médicaments est incontestable. Il faudra donc en tenir compte et s'en méfier. (Fourestier, M. 1984)

I.10.3.3- par voie broncho-pulmonaire :

Par sa structure favorable aux échanges, la muqueuse pulmonaire assure une résorption intense et rapide des substances à l'état gazeux, volatile. (Moulin, M. et Coquerel, A. 2002)

I.11- Passage du médicament dans l'organisme « la pharmacocinétique » :

La pharmacocinétique est l'étude des différentes étapes du métabolisme des médicaments dans l'organisme ; c'est-à-dire leur résorption, leur diffusion, leurs biotransformations et leur élimination, ainsi que celles de leurs éventuels métabolites. (Fourestier, M. 1984)

I.11.1- résorption du médicament :

La résorption est le passage du médicament de son site d'administration vers la circulation général. Une fraction seulement de la dose administrée atteint la circulation générale. Elle dépend des propriétés physico-chimiques du médicament (solubilité, poids moléculaire, vitesse de dissolution du principe actif, etc.). (Morin, Y. 2002)

I.11.2- distribution :

Après son entrée dans la circulation générale, un médicament se distribue dans tout l'organisme puis aux tissus. Cette distribution est effectuée par le sang et les liquides interstitiels. Les molécules de médicament, pour leur plus grande partie, s'y trouvent fixées à différents transporteurs (Moulin, M. et Coquerel, A. 2002) ; telles les protéines sériques (et particulièrement à la sérum-albumine) dans une proportion qui varie en fonction de la concentration du milieu en médicament et en protéines, et du nombre de sites de liaison de la protéine (cette liaison est réversible), (Fourestier, M. 1984). Sa répartition entre les différents tissus est inégale, du fait des différences de perméabilité, de volume ou d'irrigation sanguine de ces tissus (Morin, Y. 2002).

I.11.3- l'élimination du médicament :

L'organisme tente d'éliminer le plus rapidement possible toute substance étrangère et/ou toxique qui y a été introduite. L'élimination se fait par excrétion directe (élimination sans transformation du médicament) ou par excrétion des métabolites (produits résultant de la transformation du médicament dans l'organisme) grâce aux divers organes servant à évacuer les déchets du métabolisme : rein, foie, poumon, intestin, etc. (Morin, Y. 2002).

I.12- Voies d'élimination :

I.12.1- L'élimination rénale :

C'est la plus importante. Quel que soit le médicament, son excrétion rénale dépend de la filtration glomérulaire, de la sécrétion et de la réabsorption tubulaire. (Fourestier, M. 1984)

I.12.2- L'élimination biliaire :

Après captage par l'hépatocyte, la fraction du médicament non transformé et les métabolites sont excrétés par la bile ou retournent dans la circulation générale. (Fourestier, M. 1984)

I.12.3- D'autres voies d'élimination :

- Au niveau de tube digestif : la salive, les excréments stomacales ou intestinales.
- D'autres voies, tel l'air expiré (alcool), les sécrétions bronchiques (iodures), la sueur (bromure), le lait (tétracycline, etc.) (Fourestier, M. 1984).

I.12.4- demi-vie d'un médicament :

La demi-vie d'un médicament est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique stable de ce médicament diminue de moitié. (Fourestier, M. 1984)

I.13- Les effets secondaires d'un médicament :

Les effets secondaires d'un médicament sont les effets, habituels ou nonhabituels, qui s'ajoutent à l'effet thérapeutique recherché. (Morin, Y. 2002) La morbidité et la mortalité dues à ces effets néfastes constituent souvent un problème de diagnostic, car ils peuvent affecter chacun des tissus ou des organes du corps. (Braunwald, E. 2002) Un effet secondaire peut être indésirable dans une utilisation donnée d'un médicament, et recherché dans une autre utilisation du même médicament; il peut même devenir un effet principal. L'effet indésirable peut être lié à l'effet principal du médicament. Par exemple, les médicaments anticancéreux attaquent aussi bien les cellules saines que les cellules cancéreuses, dans ce cas, l'effet indésirable est prévisible et inévitable. Dans d'autres cas, l'effet indésirable ; il apparaît chez un malade présentant des facteurs de risques (absence d'une enzyme spécifique de la dégradation du médicament, réaction allergique, etc.). (Morin, Y. 2002)

I.14- Interaction médicamenteuse et alimentation :

Les effets de certains médicaments peuvent être modifiés de façon importante par l'administration d'autres produits. Des interactions de ce genre peuvent compliquer le traitement en augmentant ou en diminuant l'action d'un médicament. Il existe deux principaux types d'interactions entre les médicaments. Dans une interaction pharmacocinétique, c'est la distribution du produit jusqu'à son site d'action qui est modifiée, tandis que dans une interaction pharmacodynamique, c'est la réponse de l'organisme ou du système cible qui est altérée. (Braunwald, E. 2002)

Pour les interactions médicament-aliment des précautions sont à respecter lors de l'administration d'aliments liquides ou solides. Certains peuvent se prendre indifféremment au cours ou en dehors des repas, d'autres doivent être pris loin de toute prise alimentaire. **(Mautrait, C. Raoult, R. 2008)**

En dehors de l'alimentation habituelle, différents produits interfèrent et rendent les médicaments plus ou moins efficaces tout en majorant leurs effets indésirables ; il s'agit entre autres du tabac et de l'alcool. **(Mautrait, C. Raoult, R. 2008)**

I.15- La surveillance des médicaments et la pharmacovigilance :

La surveillance du médicament par les pouvoirs publics s'exerce depuis le début de la recherche et de la fabrication jusqu'à sa consommation. Des Banques d'Information Automatisées sur les Médicaments (B.I.A.M) ont fonctionné pour permettre de recueillir les données transmises par les médecins concernant des phénomènes indésirables survenus après administration de certains médicaments. Cependant un très grand progrès a été réalisé par la création de ce qu'on a appelé la *pharmacovigilance* **(Thuilier, J. 1994)**. La pharmacovigilance a pour mission de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments après la délivrance de l'A.M.M, de donner au pouvoir publics les mesures à prendre pour faire cesser les incidents qui se sont révélés. **(Fossey, S. et al. 2010)**. Selon l'OMS la pharmacovigilance est la notification, l'enregistrement et l'évaluation systématique des réactions adverses aux médicaments délivrés avec ou sans ordonnance. **(Thuilier, J. 1994)**

Chapitre II:
La phytothérapie ET
les plantes médicinales

Introduction :

Si l'on ne sait pas précisément ce que nos ancêtres mangeaient au début de l'humanité il y'a 5 à 7 millions d'années, il est certain que les plantes faisaient partie de leur alimentation quotidienne. Ils découvraient très tôt dans leur évolution que ces plantes ne représentaient pas uniquement une source d'alimentation mais aussi une source de soulagement à leurs maux.

Aujourd'hui les principes actifs des plantes sont des composants essentiels d'une grande partie de nos médicaments et produits de soins (**Hans, 2007**). Malgré les multiples progrès de la médecine moderne, il y 'a un net regain d'intérêt vis-à-vis de la phytothérapie. Selon OMS plus de 80% de la population mondiale ont recours à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de la santé (**Farnsworth et al, 1986**).

En effet sur les 300 000 espèces végétales recensées sur la planète plus de 200 000 vivants dans les pays tropicaux d'Afrique ont des vertus médicinales (**Millogo et al, 2005**).

II.1. La médecine traditionnelle :

La médecine traditionnelle peut être définie comme la combinaison globale de connaissances et de pratiques, utilisées pour diagnostiquer, prévenir ou éliminer une maladie physique, mentale ou sociale, et pouvant se baser exclusivement sur l'expériences et les observations anciennes transmises de génération en génération, oralement ou par écrit. (**EzéchiélS-P et Ndong M 2008**).

La médecine traditionnelle est très répandue dans le monde. Lors de sa huitième réunion de programme général de travail, couvrant la période de 1990-1995, l'OMS a redéfini la médecine traditionnelle comme comprenant des pratiques thérapeutiques existant souvent depuis des centaines d'années, avant le développement et la diffusion de la médecine scientifique, et étant toujours appliquées aujourd'hui. Ces pratiques varient largement en accord avec l'héritage social et culturel des différents pays. (**Sofowora A, 2010**). En Algérie, elle est ainsi pratiquée trouve un accueil favorable auprès des populations qui sont parfois en proie à un charlatanisme ignorant et dangereux pour les malades. (**Ali-Delille, L 2010**)

II.2. Les plantes médicinales :

La définition d'une plante médicinale est très simple. En fait il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses (**Farnsworth *et al*, 1986**). Environ 35 000 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne (**Elqaj *et al*, 2007**).

Selon **Mokkadem (1999)**, l'Algérie comprend plus de 600 espèces de plantes médicinales et aromatiques dont plus d'un quart ont un usage médicinal traditionnel.

II.2.1. Le pouvoir des plantes :

L'action de la phytothérapie sur l'organisme dépend de la composition des plantes, depuis XVIIIème siècle, au cours duquel des savants ont commencé à extraire et à isoler les substances chimiques qu'elles contiennent. On considère les plantes et leurs effets en fonction de leurs principes actifs. La recherche des principes actifs extraits des plantes est d'une importance capitale car elle a permis la mise au point de médicaments essentiels.

Aujourd'hui les plantes sont de plus en plus utilisées par l'industrie pharmaceutique, il est impossible d'imaginer le monde sans la quinine qui est employée contre la ou le malaria ou sans la digoxine qui soigne le cœur, ou encore l'éphédrine que l'on retrouve dans de nombreuses prescriptions contre les rhumes (**Iserin *et al*, 2001**)

II.2.2. Efficacité des plantes entières :

La phytothérapie à la différence de la médecine classique, recommande d'utiliser la plante entière, appelée aussi "totum" plutôt que des extraits obtenus en laboratoire. Une plante entière est plus efficace que la somme de ses composants, les plantes contiennent des centaines voire des milliers de substances chimiques actives (**Iserin *et al*, 2001**)

II.2.3. Les principes actifs des plantes médicinales :

C'est par la transformation énergétique qui se réalise dans les grains des cellules chlorophylliennes des plantes vertes, opérant comme de véritables laboratoires biochimiques, qu'est apparu l'oxygène. En effet, la chlorophylle, pigment vert des plantes, aide à capter l'énergie solaire. Cette réaction appelée photosynthèse, produit des substances complexes et nutritives (amidon, protéines) à partir de corps très simples et incombustibles (eau, gaz carbonique). A partir du glucose produit dans les feuilles, la plante peut synthétiser d'autres molécules appelées métabolites secondaires et notamment, parmi les 10 000 recensées à ce jour, les lipides des huiles essentielles, des glucosides, des tanins, des vitamines, et d'autres composants actifs comme les alcaloïdes, les terpènes, les saponines...

Les diverses variétés de plantes ne déploient pas une égale activité chlorophyllienne et la photosynthèse est proportionnelle à l'abondance des chloroplastes contenus dans les feuilles. (Ali-Delille, L 2010).

II.3. Définition de la Phytothérapie :

On appelle phytothérapie, la thérapeutique par les plantes (du grec Phyto= plante et Therapeia = soin). C'est une thérapeutique qui utilise les plantes ou formes galéniques dérivées de plantes excluant les principes d'extraction purs isolés dans les plantes. La phytothérapie utilise des plantes peu toxiques présentées sous formes galénique plus simples. (Roux D., Catier O. 2007)

II.3.1. Différents types de la Phytothérapie :

- **Aromathérapie** : est une thérapeutique qui utilise les essences des plantes, ou huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plantes, ces huiles sont des produits complexes à utiliser souvent à travers la peau.
- **Gemmothérapie** : se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les racelles.
- **Herboristerie** : correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs). La préparation

repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche que le sujet avale.

- **Homéopathie** : a recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive; les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale.
- **Phytothérapie pharmaceutique** : utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats... (**Strang, 2006**).

II.3.2. Les avantages de la phytothérapie :

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps à l'exception de ces cent dernières années, l'homme n'a pas eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes (rhume ou toux) ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria.

Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît ; les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus.

La phytothérapie qui repose sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme, et souvent associée aux traitements classiques. Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite (**Iserin et al, 2001**).

II.3.3. Attention à la phytothérapie :

La phytothérapie est une thérapeutique souvent peu toxique mais qui exige un certain nombre de précautions :

- Une bonne connaissance des plantes car certaines peuvent être toxiques ou manifester des réactions allergiques à certains sujets.
- Une connaissance approfondie de la pharmacologie (devenir des principes actifs dans l'organisme).
- S'assurer du diagnostic et être attentif aux doses, en particulier pour les jeunes enfants, les femmes enceintes ou allaitant et les personnes âgées.
- Certaines plantes ne peuvent être utilisées en même temps que d'autres médicaments ou présentent une certaine toxicité si le dosage est augmenté ou si le temps de traitement est prolongé. **(Danielle Roux, 2005).**

Chapitre III :
Artemisia Herba Alba

III.1. Artemisia Herba Alba :

L'armoise herbe blanche (*Artemisia herba-alba*) est une plante steppique du genre *Artemisia* (Armoises) de la famille des Astéracées (ou les Composées) considéré depuis la nuit des temps comme une plantes médicinale et aromatique.



Figure III-1 : Plante fraîche d'armoise blanche

III.1.1. Classification :

Tableau III-1:Classification d'*Artemisia Herba Alba*.

Règne	<i>Plantae</i>
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous-classe	<i>Asteridae</i>
Ordre	<i>Asterales</i>
Famille	<i>Asteraceae</i>
Genre	<i>Artemisia</i>
Espèces	<i>Artemisia herba-alba</i>

Nom communs : Thym des steppes, semen contra de barbarie.

Nom vernaculaires : Chih-labyadh, chih-lahmar, chi-aegah, alala, chiha, ifsi,seri, azzere. (Ali-Delille, 2010).

Nom en anglais: wormwood

III.1.2. Description :

Plante vivace buissonnante de 30 à 50 cm de haut, cette plante développe d'abondants rameaux florifères dressés et grêles, sur lesquels s'étagent de nombreux petits capitules espacés. Pendant la floraison, ceux-ci possèdent un involucre de bractées densément pubescentes, protégeant des corolles jaunes ou rougeâtres. Ses feuilles très duveteuses à l'état jeune ont un aspect grisâtre ou blanchâtre. Très finement ciselées dans le bas, elles deviennent moins découpées ou linéaires dans leurs parties hautes (COSTE, 1902). Son odeur est très forte, aromatique, d'une saveur chaude et amer (Ali-Delille, 2010).



Figure III-2 : Les feuilles d'armoise blanche

III.1.3. Ecologie :

L'Armoise herbe blanche existe dans des bioclimats allant du semi-aride jusqu'au saharien. Elle semble indifférente aux altitudes et peut vivre dans des régions d'hiver chaud à frais (Nabli, 1989). L'Armoise blanche affectionne particulièrement les pelouses sèches d'affinité steppique et les garrigues rocailleuses, principalement sur substrats calcaires mais aussi siliceux, sur des roches alors peu acides (Coste, 1902).

III.1.4. Les caractéristiques biologiques:

L'armoise herbe blanche est une plante ligneuse basse et toujours verte. Ses caractéristiques morphologiques et physiologiques font d'elle une espèce bien adaptée aux conditions climatiques arides. Le dimorphisme saisonnier de son feuillage lui permet de réduire la surface transpirante et d'éviter ainsi les pertes d'eau (Ourcival, 1992). Grâce à son système racinaire très dense à la surface, l'armoise herbe blanche est capable de valoriser toute humidité superficielle occasionnée par des petites pluies. Cette espèce est également capable d'exploiter l'humidité du sol jusqu'à 50 cm de profondeur (Floc'h, 1989), et peut profiter des fractures de la croûte, pour atteindre les poches d'humidité, notamment dans les sols à encroûtement calcaire (Ourcival, 1992). Evenariet *al.*(1980) ont rapporté que chez les plantes âgées d'*Artemisia herba-alba*, la tige principale se divise en « branches » physiologiquement indépendantes les unes des autres et susceptibles de mourir sans entraîner la mort de la plante entière. La floraison de cette espèce débute le plus souvent en juin mais les fleurs se développent essentiellement à la fin de l'été. Lors des années pluvieuses et dans les sols qui lui conviennent, l'armoise herbe blanche présente une forte production de graines et un pouvoir de régénération élevé (Nabli, 1989).

III.1.5. La composition chimique:

Au grand Maghreb, l'armoise herbe blanche constitue un fourrage particulièrement intéressant. En effet, la plante présente un taux de cellulose beaucoup moins élevé que ne laisse préjuger son aspect (17 à 33 %). La matière sèche (MS) apporte entre 6 et 11 % de matière protéique brute dont 72 % est constituée d'acides aminés. Le taux de β -carotène varie

entre 1,3 et 7 mg/kg selon les saisons (**Fenardji, et al 1974**). La valeur énergétique de l'armoise herbe blanche, très faible en hiver (0,2 à 0,4 UF/kg MS), augmente rapidement au printemps (0,92 UF/kg MS) pour diminuer de nouveau en été (0,6 UF/kg MS). En automne, les pluies de septembre provoquent une nouvelle période de croissance et la valeur énergétique augmente de nouveau (0,8 UF/kg MS) (**Aidoud, 1989**). Les plantes de la famille des Astéracées, à laquelle appartient l'armoise herbe blanche, ont fait l'objet de plusieurs études phytochimiques par intérêt économique surtout pour leurs huiles essentielles. Les molécules identifiées sont les sesquiterpènes lactones, les coumarines et les hydrocarbures acétyléniques (**Da Silva, 2004**).

III.1.5.1. Les terpènes :

Les terpènes sont des polymères constitués d'unités en C₅ (isopentylpyrophosphate). Les monoterpènes (en C₁₀) sont des substances légèrement volatiles qui forment les huiles essentielles. Ils protègent les végétaux contre les parasites, inhibent la croissance bactérienne et attirent les animaux pollinisateurs (**LÜttge, et al 1992**). Les principaux monoterpènes identifiés dans l'Armoise herbe blanche sont le thujone (monoterpène lactone), le 1,8-cinéol et le thymol. Des monoterpènes alcooliques (santoline alcool) ont été mis en évidence (**Segal, et al, 1980**). **Segal, et al. (1985)** ont identifié aussi des sesquiterpènes (3 unités en C₅) et des sesquiterpènes lactones dans plusieurs chémotypes du Moyen-Orient.

La thuyone est probablement l'un des constituants terpéniques les plus bioactifs de l'Armoise. Son nom provient de Thuya (*Thuja occidentalis*) plante de laquelle il a été extrait pour la première fois. On l'a identifié également dans d'autres espèces, comme l'Absinthe (*Artemisia absinthium*) et l'Armoise romaine (*Artemisia pontica*). Structurellement lié au menthol, il est constitué d'un cycle en C₆ (cyclohexane) avec en plus un groupement exocyclique isopropyl et un groupement lactone. La thuyone est un composé chiral présent à l'état naturel sous forme de deux stéréoisomères : l'alpha-thuyone et le bêta-thuyone (**Patocka et Plucar, 2003**).

III.1.5.2. Les flavonoïdes :

Ce sont des composés phénoliques qui contribuent à la pigmentation de la plante. Très ubiquitaires, certains d'entre eux jouent le rôle de phytoalexines, métabolites synthétisés par la plante pour lutter contre divers parasitoses. Les flavonoïdes sont rencontrés à l'état libre (soluble) ou liés à un sucre (glycosides) dans le liquide vacuolaire. La coloration des dérivés dépend des différentes substitutions de l'atome d'hydrogène sur divers cycles (**LÜttge, et al 1992**). Les principaux flavonoïdes isolés à partir de l'Armoise herbe blanche sont l'hispiduline, la cirsimaritrine. Des flavones glycosides comme la 3-rutinoside-quercétine et l'isovitexine (**Saleh, et al, 1985**).

III.2. les huiles essentielles :

Les huiles essentielles (HE) sont des produits de composition généralement assez complexe renfermant des principes volatiles contenus dans les végétaux (**Brunten, 1999**). Elles sont considérées comme substances secondaires du métabolisme végétal, élaborées par des organes sécréteurs qui sont localisés dans les différents parties des plantes et des arbres aromatiques : semence, racine, bois, feuille, fruit et fleur (**Kurt, 1999**).

III.2.1. Propriétés physique des huiles essentielles :

Les HE sont généralement incolores ou colorés du jaune pâle ou rouge foncé. Elles sont rarement colorées quand elles sont fraîches (**Bruneton, 1999**). Elles possèdent une odeur aromatique très prononcée et caractéristique semblable ou différente de celle de la partie aérienne (**Garnero, 1996**). La densité des HE est le plus souvent inférieure à celle de l'eau, parmi les essences officinales seuls celles de la cannelle, du girofle et du saffran sont plus denses que l'eau (**Dumortier, 2006**). Les HE sont solubles dans l'alcool, dans l'éther et dans la plupart des solvants organiques (**Bruneton, 1999**).

III.3. La composition d'huile essentielle d'*Artemisia herba alba* :

Tableau III-2: Composition chimique de l'HE d'*Artemisia herba-alba* (Zaimet al 2012).

Constituants	Pourcentages
chrysanthenone	28,10
camphre	26,67
α -thujone	9,26
α -pinène	6,07
β -thujone	5,60
β -elemèn	3,86
trans- β -terpinéol	3,17
b-germacrène	3,15
trans- β -dihydroterpinéol	1,80
α -munrolène	1,41
terpin-4-ol	1,39
limonène	1,17
davanone	1,13
β -pinène	1,09
tricyclène	0,14
α -thujène	0,45
camphène	0,16
myrcène	0,31
α -terpinène	0,25
γ -terpinène	0,21
cis- β -dihydroterpinéol	0,15
α -terpinéol	0,24
transpiperitol	0,40
transmyrtanol	0,56
neo-3-acétate de thujyl	0,57
α -terpin-7-al	0,46
neo-iso-acétate isopulegol	0,61
trans-dihydro- α -acétate de terpinyl	0,42
alcool α caryophyllène	0,25
germacrène D-4-ol*	0,37

Selon A. **Zaimet** *et al* **2012** leur étude a permis d'identifier 30 constituants (présentant 99,42% de l'huile), dont 9 sont, pour la première fois à notre connaissance, décrits comme constituants d'une huile essentielle d'armoise (Tableau III-1). En outre, parmi les 300 composés volatiles reportés dans la littérature environ 280 n'ont pas été détectés dans ce travail. (**Vernin G. et Merad L.O. 1994**).

III.3.1. Propriétés thérapeutiques:

L'Armoise blanche est utilisée comme anti diarrhéique, antispasmodique, emménagogue, stomachique, sédatif nerveux. Cette plante a un effet puissant vermifuge, antifongique, antiseptique et antidiabétique. Elle ouvre l'appétit et est utilisée aussi comme arôme naturel (**Ali-Delille, 2010**).

III.3.2. Utilisation traditionnelle et thérapeutique :

La décoction de sommités fleuries est connue traditionnellement comme hypotensive, fébrifuge et carminative. La tige feuillée en décoction est très indiquée en cas de vers intestinaux, les refroidissements, les douleurs gastriques, les maux urinaires et comme antidiabétique.

Le décocté des parties aériennes est efficace dans les cas de ballonnements intestinaux, de pyrosis et d'aérophagie. (**Hyerisam ; 2012**).

Chapitre IV:

L'activité antibactérienne des plantes

IV.1. L'activité antimicrobienne des plantes :

Les plantes médicinales douées de propriétés antibactériennes sont très variées et réparties dans de nombreuses familles végétales, les plantes actives correspondent la plupart du temps à celles utilisées en médecine populaire dans le traitement des maladies infectieuses.

Un certain nombre de substances qui se rencontrent couramment chez les végétaux tels que les essences, les tanins, les alcaloïdes, les flavonoïdes sont douées de propriétés antibactériennes ; elles se rencontrent en très petite quantité. (Nguyen D. M., 1983)

IV.2. Les tests d'activité antibactérienne :

Ce sont des essais physiologiques qui consistent à tester les propriétés des principes actifs vis à vis de bactéries.

La connaissance de la croissance bactérienne, le mode d'action des principes actifs et le mécanisme de résistance des bactéries se révèlent indispensables.

IV.2.1. Croissance des bactéries :

Elle aboutit à une augmentation ou la multiplication de nombre d'individus, ainsi toutes les 30 minutes environ, une bactérie donne naissance, par division, à deux nouvelles bactéries. (Leclerc *et al.*1994). Pour Singleton P, (1994) ; le temps de doublement varie selon les espèces et les conditions de croissance. Chez *Echerichia coli*, le temps de doublement minimal est de 20 minutes environ, alors que chez certaines espèces peuvent durer plusieurs heures.

Selon Leclerc H, (1976), parmi les facteurs influençant la croissance, et les plus importants sont : la température, la nature de substrat et sa concentration.

Ces facteurs peuvent être favorisants ou inhibant, ça dépend de leurs variations et des exigences des bactéries. Pour les facteurs inhibant, on peut ajouter les agents antibactériens décrit par Leclerc *Het al*, (1994), les désinfectants, antiseptiques et les antibiotiques.

Leclerc H et al(1994), ajoute que ce sont des produits dépourvues de toxicité pour les autres cellules humaines ou animales, et qu'ils sont doués en général, d'un pouvoir bactériostatique ou bactéricide puissant.

IV.3. Les antibiotiques :

IV.3.1. Définitions :

Les antibiotiques : selon **Singleton P, (1994)**, le mot «antibiotique» désigne tout produit microbien qui, même à des faibles concentrations, inhibe ou tue certains micro-organismes.

Les antibiotiques sont des molécules à activité antibactérienne, ils sont soit d'origine biologique (β .lactamines, aminosides, macrolides, polypeptides) semi synthétiques ou synthétique (sulfamides, quinolones). Ils agissent spécifiquement sur des cibles moléculaires perturbant une étape essentielle du métabolisme des bactéries (synthèseprotéiques, synthèse des acides nucléiques, réplication...) (**Boulahbal, F. et al. 2010**).

IV.3.2. La résistance aux antibiotiques :

La bactérie est dite résistante lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotiques nettement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres bactéries de la même espèce (**Boulahbal, F. et al. 2010**).

Pour qu'un antibiotique soit actif, il doit, en premier lieu, pénétrer dans la cellule, ensuite rencontrer le récepteur ou la cible moléculaire de son action pour la modifier ou la perturber ; enfin, au cours de son contact avec la cellule, il ne doit subir aucune transformation susceptible de l'inactiver (**Meyer, A. et al2004**)

Selon **Singleton P, (1994)**, une bactérie résiste vis à vis des antibiotiques car :

- Elle est dépourvue de la structure qui constitue la cible (site) ; exemple les espèces de mycoplasma (qui n'ont pas de parois cellulaires) ne seront pas sensibles aux pénicillines dont la cible (le peptidoglycane) est un composant de la paroi cellulaire ;
- La cellule empêche l'antibiotique d'atteindre sa cible ; pour les Gram négative, la membrane externe est imperméable à certains antibiotiques. Pour les Gram positive aussi bien que certain Gram négative, la membrane cytoplasmique peut constituer une barrière ;

- Il y a des bactéries qui produisent une ou des enzymes capables d'inactiver un antibiotique donné : certaines souches de *Staphylococcus* par exemple, synthétisent des pénicillinases qui inactivent certaines pénicillines.

IV.3.3. Modes d'actions des antibiotiques :

Les antibiotiques agissent sur les bactéries, à des concentrations mille à dix milles fois plus faibles que les antiseptiques. Ils provoquent l'arrêt de leur multiplication (bactériostase), par fois leur mort (bactéricide) (**Leclerc *et al*, 1994**).

Selon **Singleton P, (1994)** et **Leclerc H *et al*, (1994)**, les antibiotiques agissent en un site (cible) bien précis de la cellule bactérienne. Ce site d'action peut être :

- La paroi cellulaire : en inhibant leur formation pour altérer la structure des bactéries ;
- La membrane cytoplasmique : en désorganisant la membrane bactérienne ;
- La machinerie de synthèse des protéines : ils se fixent sur le ribosome bactérien en inhibant les différentes étapes de la synthèse protéique ;
- Une enzyme impliquée dans la synthèse des acides nucléiques : ils perturbent la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN).

IV.3.4. Mécanisme de résistances aux antibiotiques :

La résistance est, soit naturelle, soit acquise.

IV.3.4.1. La résistance naturelle :

La bactérie est d'emblée résistante à un antibiotique donné. Elle ne fait pas partie du spectre d'action de cet antibiotique. Elle est spécifique d'espèces c'est-à-dire qu'elle concerne un groupe de bactéries de la même espèce.

Les mécanismes de la résistance naturelle peuvent être l'imperméabilité de la paroi bactérienne ou la synthèse d'enzyme naturel chromosomique tel que les *Pseudomonas* et l'ampicilline.

IV.3.4.2. La résistance acquise :

Elle survient chez des bactéries qui étaient au départ sensible à l'antibiotique car elles font partie de son spectre d'action. Le support de la résistance acquise génétiquement peut être chromosomique ou par acquisition de gènes (**Boulahbal, F. et al. 2010**).

IV.4. Les activités biologiques des HE :

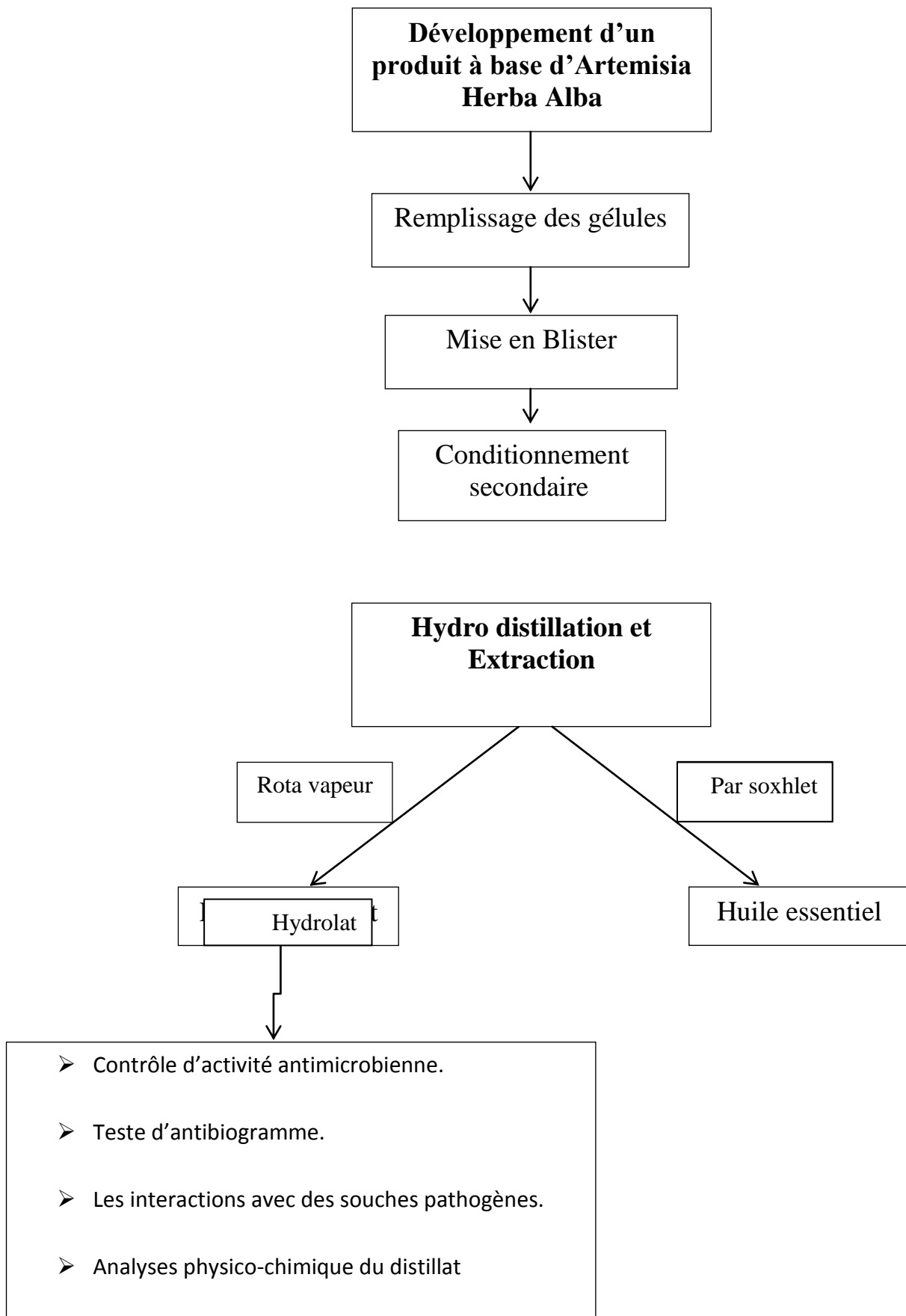
L'effet microbicide de certaines HE a même été trouvé supérieur à celui des antibiotiques (**Valnet J. et al. 1978**). De plus, elles ont un champ d'action très large. Plusieurs travaux montrent que les HE et leurs composés majoritaires (**Carson C.F. et Riley T.V, 1995**) ont un effet antimicrobien vis-à-vis des bactéries à Gram négatif et à Gram positif (**Kass I. et al. 1957, Karaman S. et al 2001**).

L'activité antifongique et antibactérienne des HE et de leurs constituants est décrite par plusieurs études récentes (**Inyoue S. et al. 2001, Juven B.J. et al. 1994**).

Récemment, une étude *in vitro* a montré l'effet antiviral de l'HE d'origan et du girofle sur le virus Type 1 de l'herpès simplex ainsi que sur le virus de la maladie de Newcastle (**Siddiqui Y.M. et al. 1996**). En effet, il est admis que l'activité antimicrobienne des HE se classe dans l'ordre décroissant suivant la nature de leur composés majoritaires : Phénol>alcool >aldéhyde >cétone>oxyde>hydrocarbures >esters (**Lee K.H. et al. 1971, Franchomme P. 1981**).

Partie Expérimentale

Schéma de procédure expérimentale :



Matériels et
Méthodes

I. Matériels et méthodes :

I.1. Matériels

I.1.1. Matériel végétal :

Le matériel végétal est constitué d'un échantillon de plante *d'Artemisia Herba Alba* provenant de HASNAOUA de la région Bordj Bou Arreridj, récolté aléatoirement durant le mois de mars 2013.

I.1.2. Matériels pour la fabrication des gélules:

Gélules vide (CAPSUGEL, USA), mélange de poudre (extrait et excipients), blister (aluminium et Polychlorure de vinyle(PVC)), carton forme spéciale destinier à la fabrication des boites de médicament, notice de ce produit.

I.1.3. Matériels lourds :

Machine à remplir les gélules de marque CAPSUGEL 8, blistéreuse CAM, encartonneuse de marque CAM, rota vapeur R-215 de marque Butchi (Germany), chauffe ballon Thermo Scientific (U.K), balance ALS 220-4N de marque KERN (Germany), soxhlet de marque SOCOLIVER (Algérie), autoclave SANO CLAV (Europe), bain marie Memmert (Germany), becs bunsen, congélateur, compteur de colonies P.SELECTA) (Spain), hotte STERIL-GENINI (Italie), étuves(30°C, de 37°C et de 44°C) Memmert (Germany), plaque chauffante P.SELECTA (Spain), pH mètre RS 232 INOLAB (Germany), conductimètre 730, turbidimètre, viscosimètre VT-03F Rion.Co.,LTD (Japan), agitateur, densimètre flottant, micropipettes.

I.1.4. Ustensiles :

Sécateur, boites Pétri, anse platine, distributeur, pinces, pissette, portoirs, spatule, mortier et Pilon, verre de montre.

I.1.5. Verreries :

Eprouvette graduée, béchers, erlenmeyers, entonnoirs, fiole jaugé, flacons, pipette gradués, pipettes pasteur, tubes à essaies, ballon.

I.1.6. Milieux de culture :

- Eau distillée et physiologique stérile.
- Eau peptonée tamponnée pour le pré-enrichissement des micro-organismes en mauvais état **(Poelma, P.L.etSillikerJ.H. 1976)**
- Bouillon Rothe (Marshal et *al.*,1987) pour de présomption des *Streptococcus sp.* fécaux. **(I.P.A Algérie).**
- Bouillon EVA Litsky pour le test de confirmation des *Streptococcus* du groupe D, fabriqué par I.P.A Algérie.
- Bouillon lactosé bilié au vert brillant (BLBVB) pour la recherche des coliformes totaux répartis en tubes avec cloche de DURHAM. **(Hajna et Perry 1944)**
- Bouillon de Giolitti Cantonii **(Marshal et al.,1987)** pour l'enrichissement des *Staphylococcus coagulas* positif. (I.P.A Algérie).
- Gélose nutritive (GN) pour la recherche de la flore aérobie mésophiles totale. (I.P.A Algérie).
- Gélose oxytétracycline Glucose Agar (O.G.A) **(Marshal et al., 1987)**, pour la recherche et le dénombrement des levures et moisissures (I.P.A Algérie).
- Gélose Viande Foie (VF) (Marshal et *al.*, 1987), pour la recherche des *Clostridium* sulfito-réducteurs. **(I.P.A Algérie).**
- Chapman **(Marshal et al., 1987)**, pour l'isolement des *Staphylococcus coagulas* +(I.P.A Algérie).
- Gélose glucosée biliée au cristal violet au rouge neutre (VRBG) **(Marshal et al., 1987)**, pour la recherche des coliformes fécaux à 44°C (I.P.A Algérie).
- Gélose Mueller Hinton (MH) pour la réalisation d'antibiogramme et pour les interactions bactériennes (I.P.A Algérie).

I.1.7. Additifs et Solvant :

- Additifs pour la gélose (VF) : Alun de fer et sulfite de Na (I.P.A Algérie).



Figure V-1: Les additifs du milieu VF

- Solvant organique : Hexane.

I.1.8. Les disques d'antibiotiques :

Amikacin, imipenem, ciprofloxacine, cefixime, doxycycline, cefazolin, ceftiofime, cefotaxime, amoxicilline, spiramycine (voir annexe 1).



Figure V-2: Les disques d'antibiotiques utilisés

I.2. Méthodes :

I.2.1- Fabrication d'une gélule à base d'*Artemisia herba alba* :

Les gélules étaient fabriquées dans une unité de fabrication de médicaments (Pharmaceutical Laboratory International) à Alger. L'unité dispose d'une usine de fabrication

(pesée, mélangeurs, comprimeuses, géluleuses, blistéreuse, et encartonneuse). L'unité dispose également de deux laboratoires (contrôle en process et laboratoire physique).

I.2.1.1. Remplissage des gélules :

- Matières premières :
 - Un mélange de principe actif (l'extrait sec de la plante d'Artemisia Herba Alba) et d'excipients
 - Gélules vides de 60mg, d'une capacité de remplissage qui dépend de la densité de principe actif (PA), d'une couleur blanche et verte, fabriqué généralement par la gélatine de bœuf et de colorants alimentaire.

- Méthode de remplissage :

Le remplissage industriel se fait à l'aide d'une géluleuse (voir la figure) d'une capacité de remplissage de 20.000 à 29.000 gélules par heure, équipée d'une pompe à vide, d'un transformateur et deux trémies d'alimentation, la première permet d'incorporer le mélange, la deuxième dans laquelle on introduit les gélules vides, les deux arrivent au même temps.

Les gélules sont ouvertes par une micro pompe, elles sont remplies avec le mélange ensuite fermées d'une manière sécurisée avant d'être éjectées.

Au cours de production, il faut toujours contrôler et vérifier le fonctionnement de la machine et la régularité de la masse unitaire.

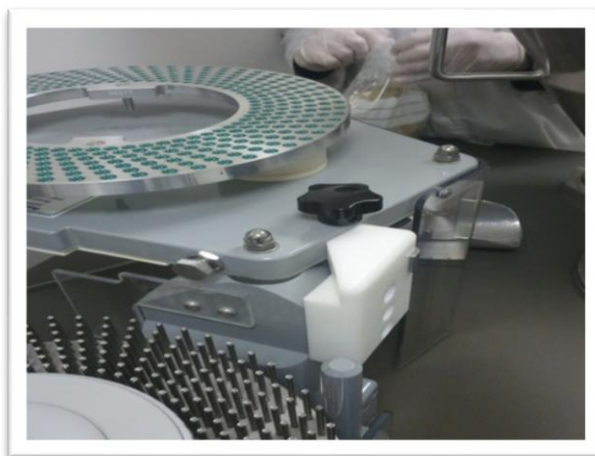


Figure V-3: Le remplissage des gélules dans la géluleuse CAPSUGEL 8

I.2.1.2. La mise en blister :

Après le remplissage des gélules par la poudre on passe à la deuxième étape, la mise des gélules en blisters ou encore appeler le conditionnement primaire, qui se fait à l'aide d'une blistéreuse de marque CAM, d'une capacité de production 5000 blisters/heure.

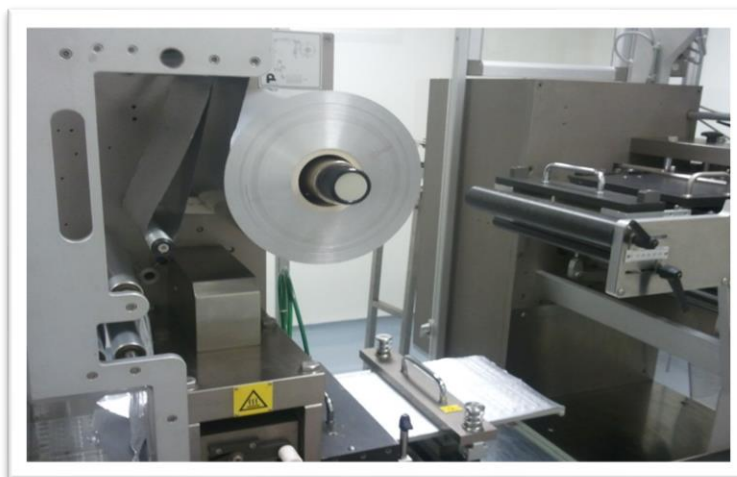


Figure V-4: Une blistéreuse (CAM)

L'introduction du blister et d'aluminium se fait manuellement. Un poinçon est déposé et réglé pour le numéro de lot et la date de fabrication. Un moule spécifique pour chaque forme de gélule produit une source de chaleur pour former le blister selon le moule et coller l'aluminium sur le blister après le remplissage par les gélules. À la fin, le découpage du blister est réglé selon les besoins (10 gélules par blister).

La vérification du fonctionnement de la machines est obligatoire à chaque changement de bobine (aluminium, PVC) et à chaque arrêt significatif de la machine d'une manière générale toutes les heures.



Figure V-5: Le moule pour la forme du blister



Figure V-6: Un blister remplie

I.2.1.3. Le conditionnement secondaire :

Après la récupération des blisters, on passe à la mise en boîte ou l’emballage secondaire qui se fait à l’aide d’une Encartonneuse (CAM) d’une capacité d’emballage de 100 étuis/minute.

On dépose manuellement le carton spécifique pour les boîtes et les notices et aussi les blisters, on fait marcher la machine qui commence par prendre le blister qui sera entouré par la notice et introduit dans la boîte.



Figure V-7:Encartonneuse (CAM)

I.2.1.4. Test de l’étanchéité :

Chaque test est réalisé sur cent alvéoles. Les blisters sont immergés dans de l’eau colorée au bleu de méthylène et sont ensuite soumis à une dépression puis ramenés à la pression atmosphérique.

Mode opératoire :

- Immerger les blisters dans un dessiccateur à mi-rempli d’une solution de bleu de méthylène.

- Placer un disque dans le dessiccateur afin de maintenir les blisters.
- Fermer le dessiccateur et le relier à la pompe à vide, mettre en marche la pompe pendant une minute.
- Sortir les blisters, les sécher à l'aide de papier absorbant.
- En fin observer les blisters visuellement pour la recherche des infiltrations de la solution colorée.



Figure V-8:Le dessiccateur mi- rempli de bleu de méthylène

Normes :

Plus de deux alvéoles sur cent infiltrées → Non conforme. Le test est à refaire :

- Aucune infiltration → Conforme.

I.2.2. Extraction de l'huile essentielle d'*Artemisia Herba Alba* :

I.2.2.1. Préparation des échantillons :

La préparation des échantillons concerne la partie aérienne de la plante séchée. L'obtention de l'huile nécessite un traitement en cinq étapes:

- **La récolte :**

Les touffes de plante sont coupées à l'aide d'un sécateur on coupant seulement la partie aérienne de la plante pour la laisser encore une fois se régénérer.

- **Le séchage :**

Tout d'abord on pèse la quantité récolté d'Armoise blanche, on fait séché à l'air libre et à température ambiante, à l'ombre, et à l'abri de la lumière du soleil. On note le poids chaque 24heures jusqu'à la stabilité totale du poids. Le taux d'humidité est calculé par la formule suivante :

$$T_{eau} = [(M_t - M_s) / M_t] \times 100\%$$

- T_{eau} : la teneur en eau.
- M_t : la masse totale (plante humide).
- M_s : la masse de la plante séchée.

- **L'enlèvement des débris :**

Consiste à enlever les tiges dures, les pierres et autre chose que l'armoise blanche, et de choisir les feuilles vertes et les bourgeons ainsi que les petites tiges.

- **Le broyage :**

Il s'effectue à l'aide d'un mortier et pilon de laboratoire.

- **La conservation :**

Le broyat de la plante est stocké dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité.

I.2.2.2. Extraction par solvant :

L'objectif de cette extraction est de déterminer la quantité d'huile contenue dans l'armoise blanche.

On a choisi la méthode du soxhlet, cette méthode est basée sur l'extraction solide-liquide.

L'extraction par épuisement est réalisée par le biais d'un dispositif de soxhlet d'une capacité de 250 ml, a fin d'extraire la fraction lipidique par dissolution de cette dernière dans le solvant qui est évaporé pour récupérer l'huile.

Le dispositif comprendre trois parties :

1- un ballon contenant le solvant.

2- le soxhlet caractérisé par la présence d'un système de siphonage où est introduite une cartouche à cellulose contenant la matière à épuisier.

3- un réfrigérant.

Les solvants les plus utilisés sont des hydrocarbures aliphatiques (hexane, éther de pétrole, éther diéthylique).

L'efficacité de l'extraction par solvant dépend de nombreux facteurs :

- La nature du solvant.
- Le pH du milieu.
- La température.
- La taille des particules. (**HAMON, 2001**).

Principe :

Le solvant placé dans le ballon est porté à l'ébullition. Sa vapeur dans le soxhlet, se condense dans le réfrigérant et tombe sur la cartouche contenant 10g de broyat.

Lorsque la cartouche est émergée totalement, il s'effectue le premier siphonage. Cette opération est répétée plusieurs fois.

Mode opératoire :

Le solvant utilisé dans l'extraction est l'Hexane.

- Deux prises d'essai de 10 g sont placées dans deux cartouches qui sont bouchées à l'aide d'un coton.
- On place les cartouches contenant les prises d'essais dans le soxhlet.
- On verse dans le ballon la quantité d'hexane (270 ml).
- On fait marcher le soxhlet, après l'extraction d'environ 2 jours, la solution d'extrait est soumise à la distillation pour récupérer l'huile et le solvant.
- On réalise deux essais, le premier avec une plante fraîche et le deuxième avec une plante séchée.

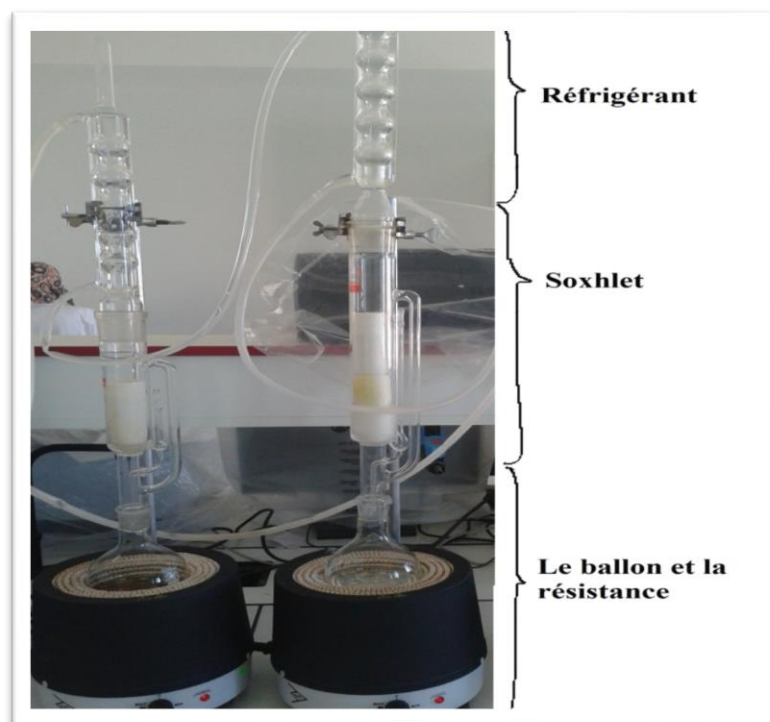


Figure V-9:Appareillage de soxhlet

I.2.2.3. Calcule du rendement en huile au soxhlet :

À partir d'une quantité de plante séchée, le rendement est évalué par la pesée de l'huile obtenue (AOCS, 1975).

- Le rendement est calculé en se passant sur la formule suivante :

$$R = [(M_t - M_0) / M_p] \times 100\%$$

- R : rendement.
- M_t : la masse totale (ballon et huile).
- M_0 : la masse du ballon.
- M_p : le poids de la plante à extraire.

I.2.3. L'extraction du distillat par hydro distillation :

Il existe plusieurs méthodes pour extraire le mélange huiles-distillat. Les principales sont basées sur l'entraînement à la vapeur, l'expression, la solubilité et la volatilité. Le choix de la méthode la mieux adaptée se fait en fonction de la nature de la matière végétale à traiter, des

caractéristiques physico-chimiques de l'essence à extraire, de l'usage de l'extrait et l'arôme du départ au cours de l'extraction (**Samate, 2001**).

Principe :

Le principe de l'hydro distillation est celui de la distillation des mélanges binaires non miscibles. Elle consiste à immerger la biomasse végétale dans un ballon rempli d'eau, que l'on porte ensuite à ébullition et à la rotation. La vapeur d'eau et l'essence libérée par le matériel végétal forment un mélange non miscible. Les composants d'un tel mélange se comportent comme si chacun était tout seul à la température du mélange, c'est à dire que la pression partielle de la vapeur d'un composant est égale à la pression de vapeur du corps pur. (**Bruneton J., 1999**).

Mode opératoire :

- Réaliser un mélange de 50g de la plante séchée avec 350 ml d'eau distillée.
- Chauffer le mélange sur une plaque chauffante environ 20 minutes.
- Laisser refroidir, et on introduit le mélange dans le ballon de Rota vapeur de 500 ml.
- Régler l'appareil à une température de 40°C à 60°C, une pression de 32 à 40 millibars, et à 20 rotations par minute.
- Laisser l'opération se poursuivre de 3 à 4 heures jusqu'à l'évaporation totale du mélange.

Les vapeurs chargées d'huile et d'hydrolat, en traversant un réfrigérant se condensent et chutent dans un autre ballon du rendement. On refait l'expérience trois fois.



Figure V-10: Système d'hydro-distillation (Rota vapeur)

I.2.4. Détermination de l'activité antibactérienne d'hydrolat d'*Artemisia Herba Alba* :

L'hydrolat à tester est conservé dans un réfrigérateur à température entre 2°C et 3°C dans des flacons stériles de capacité d'environ 250 ml, et étiquetés. Les analyses microbiologiques de contrôle de qualité ont été validées suivant les méthodes bactériologiques préconisées par **(Guiraud. J. P, 2003)**.

Les milieux de culture sont préparés dans le laboratoire d'Institut Pasteur Alger à partir d'une poudre, selon le mode de préparation mentionné sur les flacons.

I.2.4.1. Préparation des échantillons :

On mène à la réalisation de trois échantillons (E_1 , E_2 et E_3), les échantillons sont préparés dans des flacons stériles de 250 ml dont chacun contient 50 ml d'un mélange total où le premier est le témoin avec 50 ml de lait contaminé. Le deuxième échantillon contient 50 ml d'hydrolat d'armoise blanche avec 5 ml du lait contaminé, et le troisième contient 25 ml d'hydrolat de romarin et 25 ml d'hydrolat d'armoise blanche mélangés avec 5 ml du lait contaminé.

Les échantillons sont incubés à 37°C pendant 3 heures et demi.

La première étape est réservée à la réalisation des séries de dilution : 10^{-1} , 10^{-2} et 10^{-3} des trois échantillons chargés d'une multiflore de microorganisme comme source de contamination volontaire, on utilise l'eau péptonée tamponnée.

I.2.4.2. Recherche et dénombrement des eucaryotes microscopiques (levures et moisissures) :

Mode opératoire :

On utilise la gélose OGA, préparée à partir d'une poudre mélangée à l'additif, chauffée, agitée et autoclavée **(I.P.A Algérie)**.

On utilise la solution mère et les dilutions : 10^{-1} et 10^{-3} , l'ensemencement de deux gouttes de chaque dilution se fait par étalement avec râtelier stérile, incubation sur paillasse (20°C), couvercle en haut, lecture pendant 05 jours.

I.2.4.3. Recherche et dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux (GAMT) :

Mode opératoire :

On utilise la solution mère et les dilutions 10^{-1} et 10^{-3} . Par ensemencement de deux gouttes sur la surface du milieu (G.N) gélose nutritive par un râteau stérile, la température d'incubation est de 30°C , la lecture se fait à 72h.

I.2.4.4. Recherche et dénombrement des coliformes totaux :

Mode opératoire :

On réalise le protocole de (Anonyme 1, 1999) modifié. On prépare une série de tubes contenant le milieu BLBVB à raison de trois tubes par dilution. A partir de la solution mère et les dilutions 10^{-1} et 10^{-2} on prend aseptiquement un ml dans chacun des trois tubes correspondant à une dilution donnée, puis on chasse le gaz présent éventuellement dans les cloches de Durham et bien mélanger le milieu et l'inoculum.

L'incubation se fait à 37°C pendant 24 heures

Lecture :

On déduit le nombre caractéristique des trois tubes par dilution et ce qui correspond selon la table de Mac Grady (nombre de coliformes par millilitre). Pour obtenir le nombre réel de coliformes totaux, il suffit de multiplier ce nombre par l'inverse de la première dilution (Anonyme 1, 1999).

I.2.4.5. Recherche et dénombrement des coliformes fécaux :

Mode opératoire :

On utilise la solution mère et les dilutions 10^{-1} et 10^{-3} . Par ensemencement de deux gouttes de chaque tube sur la surface de la gélose de numération (V.R.B.G) par un râteau stérile. Les boîtes sont incubées à 44°C pendant 24 à 48 heures.

I.2.4.6. Recherche des streptocoques fécaux en milieu liquides :

On utilisant la méthode du nombre le plus probable (Table de Mac Grady)

a- le test de présomption :

Mode opératoire :

On prépare dans un portoir une série de tubes contenant le milieu sélectif de Rothe S/C à raison de trois tubes par dilution.

A partir de la solution mère et les dilutions décimales 10^{-1} et 10^{-3} on porte aseptiquement 1 ml dans chacun des trois tubes correspondant à une dilution donnée ; ensuite on mélange le milieu et l'inoculum.

L'incubation se fait à 37°C pendant 24 à 48 heures.

b- le test de confirmation :

Mode opératoire :

Les tubes de Rothe trouvés positifs feront l'objet d'un repiquage à l'aide d'une anse platine dans des tubes contenant le milieu EVA Litsky ; on mélange bien le milieu et l'inoculum. L'incubation se fait à 37°C pendant 24 heures.

La lecture finale s'effectue selon les tubes d'EVA présentant à la fois un trouble microbien et une pastille blanchâtre au fond du tube, le nombre des streptocoques est prescrit dans la table de Mac Grady qui figure en annexe. (MOUFFOK, F., 1999) (Voir annexe)

I.2.4.7. Recherche des anaérobies sulfite-réducteurs :

Mode opératoire :

On fait fondre un flacon de gélose viande-foie déjà préparée puis le refroidir dans un bain marie à 45°C additionné d'une ampoule d'alun de fer et d'une ampoule de sulfite de sodium ; on doit maintenir le milieu en surfusion de 45°C à 55°C jusqu'à l'emploi.

On chauffe les deux tubes de dilution utilisés SM et D 10^{-1} à 80°C pendant 10 à 15 minutes, les contenus des tubes sont versés dans la gélose VF. On mélange doucement le milieu d'une façon à éviter la formation des bulles d'air, on les laisse solidifier sur paillasse pendant 30 minutes environ. L'incubation se fait à 37°C pendant 05 jours.

Les résultats de ce test ne sont pas discutés dans ce travail car nous avons réussi à contaminer la solution mère et le témoin par le CSR.

I.2.4.8. Recherche et dénombrement des *Staphylococcus sp.* par la méthode de Giolitti Cantonii :

a- enrichissement sur Giolitti Cantonii :

Mode opératoire :

On réalise huit tubes de différentes doses d'hydrolat d'*Artemisia Herba Alba*, (triple, double jusqu'à la dilution 1/10^{ème}), on ajoutant à chaque fois 1 ml d'eau distillée stérile.

A 15 ml de milieu d'enrichissement on ajoute 1 ml de chaque tube correspond à une concentration, puis on mélange le milieu et l'inoculum. L'incubation se fait à 37°C pendant 24 à 48 heures.

b- isolement sur Chapman :

Mode opératoire :

Le milieu d'isolement, réparti à raison de 15 ml per boîte de pétri, estensemencé en surface par 0,1 ml de chaque concentrations, les boîtes sont incubées 24 h à 37°C.

I.2.5. Les interactions entre les souches pathogènes et l'hydrolat d'armoise blanche :

Mode opératoire :

Le milieu de culture utilisé est le même que celui du test d'antibiogramme (Miller Hinton). Ainsi que le principe et les autres étapes qui suivent. Seulement dans le test d'interaction bactérie-hydrolat on utilise des disques stériles dépourvus d'antibiotiques en raison de cinq disques par boîte. On réalisé deux séries, la premier avec les disques telle qu'ils sont, la deuxième les disques imbibé dans l'hydrolat.

L'incubation se fait à 37°C pendant 24 heures.

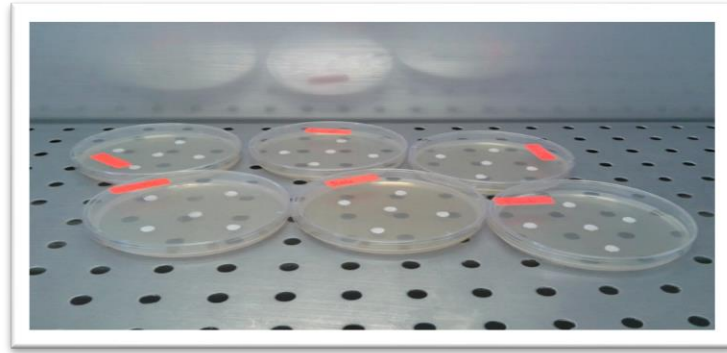


Figure V-11: Les disques d'interactions déposés sur la gélose MH

I.2.6. Test d'antibiogramme :

La recherche de l'activité antibactérienne correspond à l'inhibition de la croissance des micro-organismes soumis au produit à analyser (l'hydrolat) et ceci par **la méthode de diffusion sur milieu gélose**. La méthode est validée par le laboratoire de microbiologie du CRD- SAIDAL, son principe est tiré de la méthode de titrage des ATB décrite dans la Pharmacopée européenne 2002.

Principe :

La méthode consiste à mettre en évidence une éventuelle activité antibactérienne de l'extrait d'armoise blanche, en le mettant en présence des germes testés.

Des disques d'antibiotiques sont imprégnés par une quantité de l'extrait à analyser et déposés sur une gélose inoculée avec les souches testées. La diffusion de la solution d'extrait dans la gélose, permet d'inhiber la croissance des germes tout autour de disque ; ce qui permet d'avoir comme résultat positif après incubation une zone claire et distincte autour du disque, appelée *zone d'inhibition*. (Zoubeaidi C., 2004)

Liste des souches utilisées :

- *Staphylococcus sp.*
- *Escherichia coli.*

➤ *Pseudomonas sp.*

Mode opératoire :

Le milieu utilisés pour notre teste est le milieu *Miller Hinton* (MH).

• Préparation du milieu :

On fait fondre le milieu de culture *Miller Hinton* dans un bain marie à 95°C, après on verse aseptiquement dans des boites pétrie environ 15 ml dans chaque boite en raison de quatre boites par souche.

• Préparation de l'inoculum :

A partir d'une culture jeune de 24h des trois bactéries, on réalise des suspensions troubles en prélevant 3 à 5 colonies bien isolées et identiques, qu'on dépose dans 5 ml d'eau physiologique stérile, puis on agite et on laisse environ 1 heure.

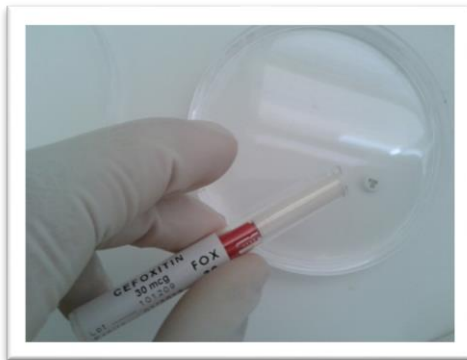
On ensemence par inondation les boites de MH, on laisse diffuser sur pailleasse pendant 30 minutes, puis on jette l'excès du trouble aseptiquement dans un bécher qui contient l'eau de javel.

• Dépôt des disques d'antibiotiques (ATB) :

Pour cela on réalise deux séries de boite à gélose MH :

- La première pour le dépôt des disques seuls.
- La deuxième pour le dépôt des disques immergés dans l'hydrolat d'armoise blanche.

A l'aide d'une pince stérile on prélève à chaque fois un disque. Dans la première on le dépose directement sur la gélose a lieu de cinq antibiotiques par boite. Dans la deuxième on l'imbibe avec la solution d'extrait d'armoise blanche puis on le dépose soigneusement sur la gélose de façon à laisser entre deux disques 15 mm. Certains auteurs recommandent de rapprocher la distance entre deux disques à 15 mm au lieu de 30 mm (**Rahal, K. et al., 2005**).



A

B

Figure V-12: (A) Un disque d'ATB immergé dans le distillat,
(B) Les disques d'ATB déposés sur la gélose.

I.2.7. Paramètres physicochimiques :

I.2.7.1. pH :

La mesure du pH a été réalisée à l'aide du pH mètre au laboratoire de chimie de l'université.

I.2.7.2. La conductivité :

La conductivité électrique d'hydrolat, correspond à sa capacité à transporter le courant électrique, elle dépend de ces substances dissoutes qu'il contient. La conductivité traduit la minéralisation totale d'hydrolat.

La mesure de la conductivité a été réalisée à l'aide du conductimètre, représenté sur la figure suivante :



Figure V-13:Le conductimètre

I.2.7.3. La turbidité :

Principe :

Pour le distillat, la mesure de la lumière diffusée et de la lumière transmise permet la détection des matières non dissoutes, absorbant mais diffusant mal. L'appareil utilisé est appelé turbidimètre, elle est représentée dans la figure.

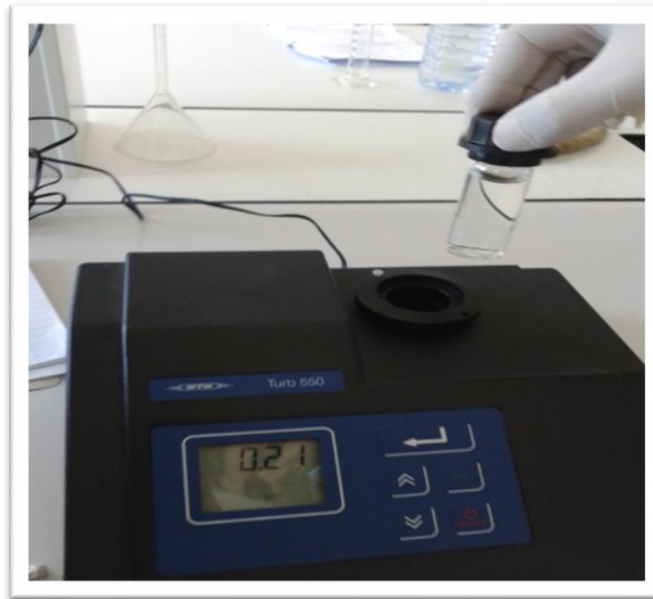


Figure V-14:Le turbidimètre

I.2.7.4. La viscosité :

Principe :

Le liquide de viscosité à étudier est placé entre deux cylindres verticaux, le cylindre extérieur est en général fixe tandis que le cylindre intérieur est animé d'un mouvement de rotation qui peut être à vitesse de rotation constante. L'appareil utilisé est le viscosimètre, représenté dans la figure.



Figure V-15 : Le viscosimètre

I.2.7.5. La densité :

Principe :

Le distillat à examiner est introduit dans une éprouvette transparente de la taille appropriée (250 ml), il faut absolument tenir le densimètre propre au-dessus de l'échelle, en le plongeant dans le liquide, une fois le densimètre bien équilibré et flottant librement, on lit la densité selon les graduations du densimètre apparaît dans la figure.



Figure V-16:Le densimètre flottant

Résultats et Discussions

II. Résultats et discussions :

II.1. Contrôle en process :

- On prenant à chaque production quelques gélules pour les contrôler. Les résultats de la qualité des gélules durant la production sont:
 - taille de 18 mm.
 - Poids total d'une moyenne de 250 mg par gélules.

Le nombre de gélules est de dix par blister.

- Pour le test d'étanchéité :

On a pu contrôler 10 alvéoles dans le laboratoire de contrôle de la boîte pharmaceutique, ces alvéoles ne sont pas perméable à la solution colorés (bleu de méthylène).

II.2. Résultat d'extraction de l'huile essentielle (HE) d'*Artemisia Herba Alba* :

II.2.1. Taux d'humidité du matériel végétal :

Les prises de poids sont reparties dans le graphe ci-dessous

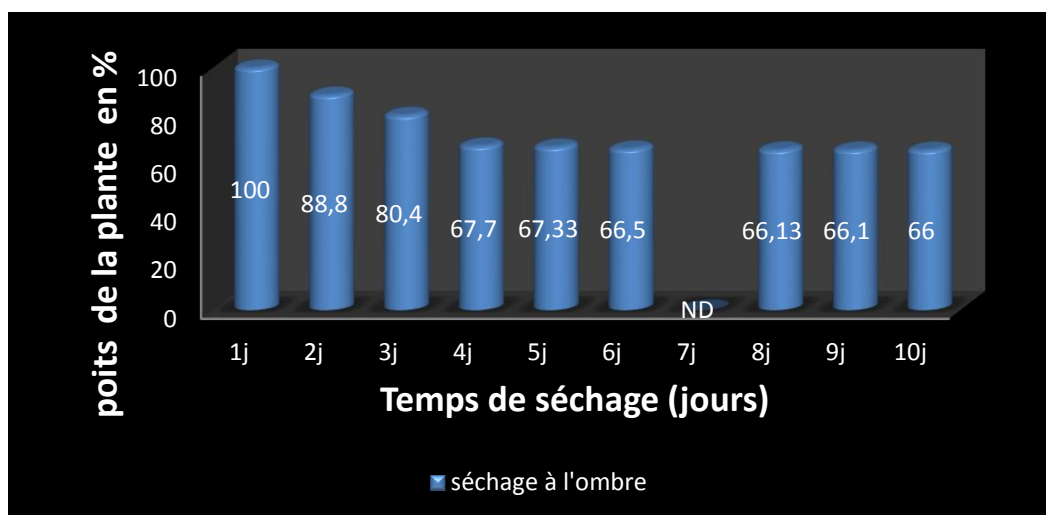


Figure V-17: résultats de % d'humidité

Le taux d'humidité après dix jours de séchage est estimé de 33,86%

Le graphe indique que le poids diminue proportionnellement du 1j jusqu'au 6j pour atteindre 66,5%, et ceci est due à l'évaporation de l'eau végétale dans les conditions de séchage de cette expérience. Cependant après le 6j le % d'humidité reste stable de 66% et ceci

jusqu'à 10j ce qui témoigne que la majorité de l'eau libre (disponible a été évaporée complètement.

II.2.2. Le rendement en huile :

Le rendement d'HE par la méthode de soxhlet a été calculé sur base sèche (R_s) et humide (R_h) d'une masse végétale de 30g par un solvant organique (Hexane) pendant trois jours :

$$R = [(M_t - M_0) / M_p] \times 100\%.$$

- R : rendement.
- M_t : la masse totale (ballon et huile).
- M_0 : la masse du ballon.
- M_p : le poids de la plante à extraire.

Le rendement d'une masse végétale humide de 30g est de $R_h = 0,33 \%$

Le rendement d'une masse végétale sec de 30g est de $R_s = 0,94 \%$

Le rendement en HE obtenu est de 0,94% pour la plante séchée, et il est de 0,33% pour la plante humide. Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Ghanmi (2010)** qui a pu calculer le rendement d'*Artemisia herba alba* de la région de Guercif (Maroc) au mois de septembre (0,56 %). Toutefois, il est moins élevé que celui de la cueillette du mois de Mars (0,86 %) et du mois de juin (1,23 %) de la même plante. Nos résultats sont également en accord avec les travaux de **Chemonics et al., (2006)** qui ont utilisé une armoise sauvage comme matière première (0,65% et 1,26%). Ces derniers chercheurs ont démontré que il existe une différence en rendement d'HE entre les plantes sauvage et domestiques, ces rendements sont respectivement de 0,65% à 1,26%, et de 1,56% et 1,78%.

Ce rendement est utilisé comme comparaison avec certaines plantes qui sont exploitées industriellement comme source d'huiles essentielles. Ce dernier est plus élevé que celui de la rose (0,1-0,35 %), de la menthe poivrée (0,5-1 %), cependant il est plus faible que celui de l'anise (1-3 %), de la lavande (0,8-2,8 %), du romarin (1-2,5 %) et de thym (2-2,75 %) (**Edward et al. 1987**). Cette différence en les rendements entre les armoises peut être attribué à de nombreux facteurs : stade de croissance, conditions pédoclimatiques et édaphiques de la région, technique d'extraction. (**Fellah, 2006**).

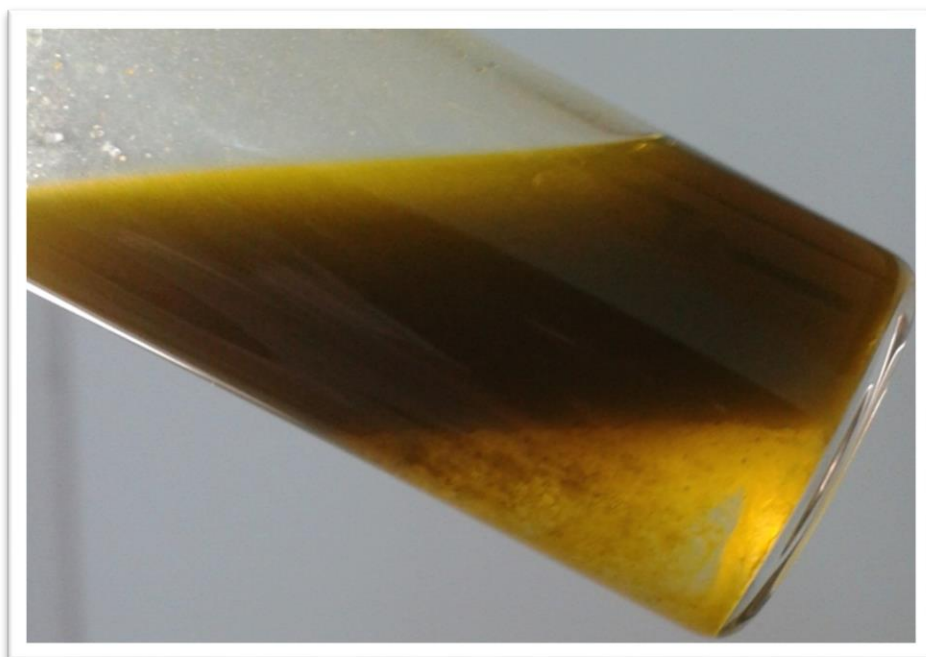


Figure V-18: L'HE extraite d'armoise blanche

II.3. L'extraction par hydro-distillation :

On a réalisé trois distillations par ébullition de matériel végétal sec. Les rendements obtenus sont exprimés en 350 ml d'eau distillé par 50 g de matière sèche dans le tableau à température entre 60°C et de pression 40mbar.

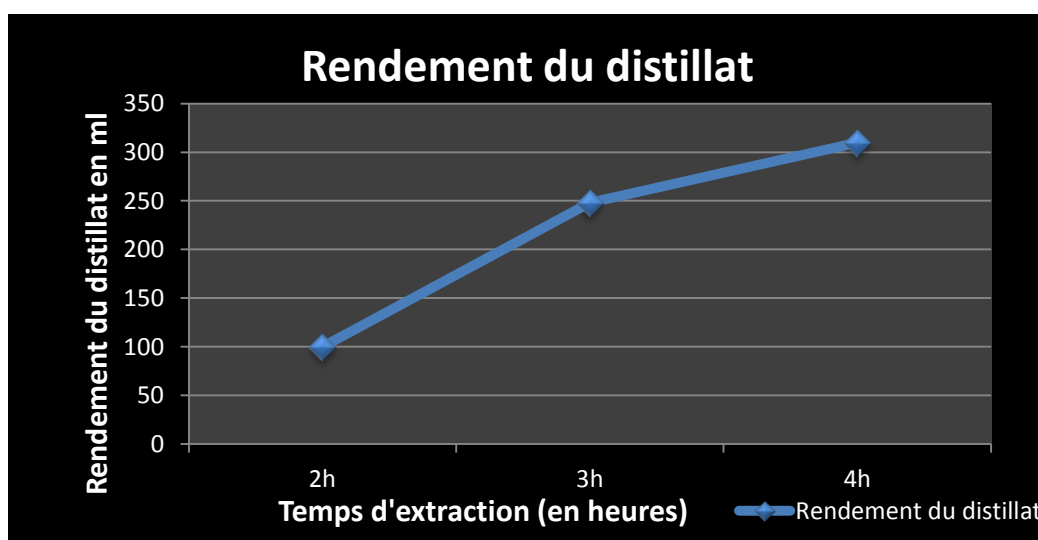


Figure V-19 : Impact du temps d'extraction sur le rendement en distillat.

Le graphe montre que le rendement en distillat augmente considérablement de 2h à 3h pour atteindre 248ml, après 4h la distillation est complète pour atteindre un rendement maximal de

310ml. Ceci est expliqué par l'influence du temps sur l'extraction en utilisant le Rota vapeur, l'intensité de la rotation du ballon, le chauffage, et la pression. Ces facteurs permettent l'évaporation d'eau avec les principes actifs volatils de la plante.

II.4. Résultats des analyses physico-chimiques :

Tableau V-1: Caractérisation physique et physicochimique de l'hydrolat.

Caractères physico-chimiques	Valeurs
pH à 23°C	4,4
Densité	1
Viscosité (mpa/s) à 15°C	1,6
Conductivité à 23 °C (µsim/cm)	27,64
Turbidité (UTN)	0,25

II.5. La détermination de l'effet antibactérien d'hydrolat *d'Artemisia Herba Alpa* :

II.5.1. Recherche et dénombrement de la flore aérobie eucaryotes sur milieu OGA après cinq jours d'incubation à température ambiante :

Tableau V-2: L'effet du distillat d'AB sur les eucaryotes microscopiques pour l'ensemble des échantillons exprimé par UFC.

Dilutions	Echantillons				
	E 1	E 2	% R _{E2}	E 3	% R _{E3}
SM	IN	286	ND	302	ND
10 ⁻¹	IN	160	ND	252	ND
10 ⁻³	375	122	67,4	140	62,6

%R_(E1, E2) : pourcentage de réduction d'échantillon, IN : indénombrable, ND : non déterminé

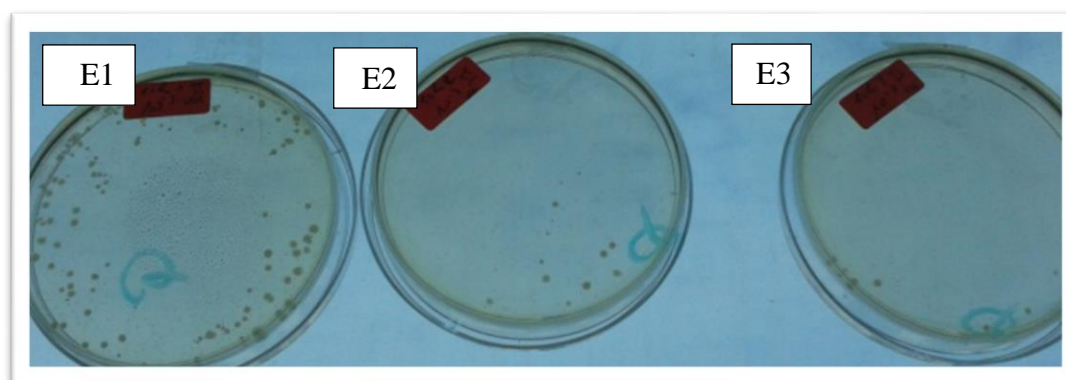


Figure V-20: Résultats des levures et

moisissures sur OGA des trois échantillons de dilution 10⁻³

Le tableau V-2 indique que le pourcentage d'inhibition des levures et moisissures sur gélose OGA dans la dilution 10⁻³ est de 67,4%. Ceci montre que l'hydrolat d'*Artemisia Herba Alba* a un effet d'inhibition important sur la prolifération des eucaryotes microscopiques. Ce phénomène est probablement expliqué par une action fongicide du produit.

Cependant, pour le mélange d'armoise blanche et le romarin, le pourcentage de réduction des eucaryotes est de 62,6%. Cette action est probablement due à l'un des composants actifs tels que les composant phénolique qui sont réputés à avoir une grande action antibactérienne et antifongique (Saleh Mahmoud A. *et al.*, 2006).

II.5.2. Recherche et dénombrement des germes aérobies mésophiles totaux (GAMT) sur milieu GN après 72 heures d'incubation à 30°C :

Tableau V-3: L'effet du distillat d'AB sur les G.A.M.T pour l'ensemble des échantillons par UFC.

Dilutions	Echantillons				
	E 1	E 2	% R _{E2}	E 3	% R _{E3}
SM	472	181	61,6	220	53,3
10 ⁻¹	85	28	67	42	50,5
10 ⁻³	18	7	61,1	15	16,6

%R_(E1, E2) : pourcentage de réduction d'échantillons.

Le tableau V-3 démontre que le pourcentage de réduction des GAMT sur la gélose GN du distillat, par rapport au témoin (dilution 10⁻³) est de 61,1%. Ceci indique que l'armoise a un effet bactéricide significatif sur les GAMT.

Il démontre également que le mélange (armoise blanche et romarin) a un effet contre le GAMT beaucoup plus faible (16,6%) que l'armoise seule. Ceci est probablement dû à un effet de neutralisation entre les différents principes actifs des deux plantes par des interactions intermoléculaires.

II.5.3. Recherche et dénombrement des coliformes totaux sur milieu BLBVB après 24 heures d'incubation à 37°C :

Tableau V-4: L'effet du distillat d'AB sur les coliformes totaux des échantillons par UFT.

Dilutions	Echantillons		
	E 1	E 2	E 3
SM	+	+	+
	+	-	+
	+	-	-
10 ⁻¹	+	-	+
	+	-	-
	+	-	-
10 ⁻²	-	-	-
	+	-	-
	-	-	-
Nombre caractéristique par UFC/ml	331	100	210
Nombre de coliformes correspond par UFC/ml	45	0,4	1,5
Nombre réel par UFC/ml	450	4	15
% R	-	99,1	96,6

%R : pourcentage de réduction, (+) : présence des germes, (-) : absence des germe.



Figure V-21: tubes de BLBVB après incubations

II.5.4. Recherche et dénombrement des coliformes fécaux sur milieu VRBG après 24 heures d'incubation à 44°C :

Tableau V-5: L'effet du distillat d'AB sur les coliformes fécaux des échantillons par UFC.

Dilutions	Echantillons				
	E 1	E 2	% R _{E2}	E 3	% R _{E3}
SM	IN	204	ND	247	ND
10 ⁻¹	1272	84	93,3	108	91,5
10 ⁻³	1068	17	98,4	36	96,6

%R_(E1, E2) : pourcentage de réduction d'échantillons, IN : indénombrable. ND : non déterminé

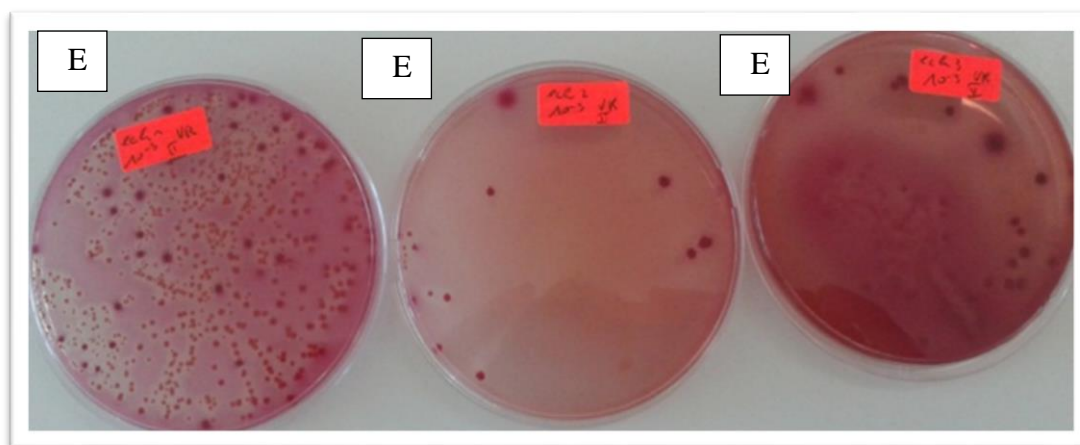


Figure V-22: Résultats des coliformes fécaux sur VRBG des trois échantillons de dilution 10⁻³

Les deux tableaux (V-4 et V-5) indiquent que le distillat à une action très importante sur les coliformes totaux (en milieu liquide BLBVB), et sur les coliformes fécaux (en milieu solide VRBG) avec un pourcentage entre 99,1% et 98,4% à la dilution 10⁻³. Ceci prouve clairement une action bactéricide sur les coliformes. Ainsi que l'effet est important par le mélange d'armoise blanche et romarin avec un pourcentage de 96,6.

II.5.5. Recherche des streptocoques fécaux en milieu Rothe confirmé sur EVA Litsky après 24 heures d'incubation à 37°C d'après (Larpant et al., 1997) :

Tableau V-6: Résultats du test préventif et confirmatif de L'effet du distillat d'AB sur les streptocoques fécaux par UFT.

Dilutions	Échantillons					
	E 1		E 2		E 3	
	Test de prés sur Rothe S/C	Test de conf sur EVA-LITSKY	Test de prés sur Rothe S/C	Test de conf sur EVA-LITSKY	Test de prés sur Rothe S/C	Test de conf sur EVA-LITSKY
SM	+	+	+	-	+	+
	+	+	+	+	+	+
	+	+	-	-	+	+
10 ⁻¹	+	+	+	-	+	+
	+	+	-	-	+	-
	+	+	-	+	-	-
10 ⁻²	+	-	-	-	+	-
	+	+	-	-	-	-
	+	+	-	-	-	-
Nombre caractéristique	332		110		310	
Nombre de coliformes correspond par UFC/ml	110		0,7		4,5	
Nombre réel par UFC/ml	1100		7		45	
% R	-		99,3		95,9	

Prés : présomption, conf : confirmation, S/C : simple concentration

Le tableau V-6 indique que le pourcentage de réduction de la prolifération des streptocoques fécaux, sur milieu Rothe confirmé sur milieu EVA Litsky, par le distillat d'armoise blanche est de 99,3%, et celui du mélange AB-Romarin est de 95,9%.

Ceci témoigne que le distillat à un effet bactéricide contre les streptocoques fécaux très important, ainsi que le mélange mais le pourcentage du distillat d'AB resté toujours plus élevée que celui du mélange.

II.5.6. Recherche et dénombrement des *Staphylococcus sp.* sur la méthode de Giolitti Cantonii sur milieu Chapman après 24 heures à 37°C :

Tableau V-7: L'effet du distillat d'AB sur les *Staphylococcus sp.* Sur Chapman par UFC.

Les dilutions du distillat en ml	Nombre de colonies
1/3	33
1/5	140
1/10	1066
1/20	NM
1/40	NM
1/60	NM
1/80	NM
1/100	NM

NM : nappe microbienne.

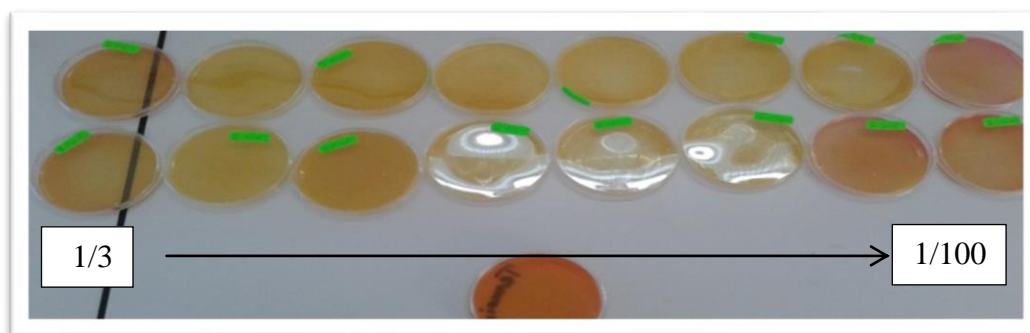


Figure V-23: Les différentes concentrations du distillat testé sur les staphylococcus

Le tableau V-7 montre une action bactéricide très significative de l'extrait d'AB sur les *Staphylococcus*.

Ces résultats indiquent qu'à une dilution de 1/10 le nombre des colonies est supérieur à 1000 ufc/ml, ce chiffre baisse à 33 ufc/ml quand la concentration du distillat augmente à 1/3.

Elles montrent aussi que le distillat n'a aucun effet sur les *Staphylococcus* on diminuant la concentration au-dessous de la dilution 1/10. Ces résultats démontrent également que l'hydrolat à une action dose à effet sur les *Staphylococcus*. Dans une étude effectuée en Egypte, des chercheurs ont montré que l'effet de l'armoise sur les Staphylocoques est dû principalement à santolina alcool (Yashphe J. et al 1979).

II.6. Résultats et discussion des interactions entre les souches pathogènes et l'hydrolat d'armoise blanche :

Tableau V-8: Résultats des interactions Bactéries-distillat.

Souches cibles	<i>Pseudomonas</i> <i>sp</i>		<i>Staphylococcus sp</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	B1	B2	B1	B2	B1	B2
Numéro d'échantillons	B1	B2	B1	B2	B1	B2
Volume d'extraits d'AB ajouté	0,1µ	0,1µ	0,1µ	0,1µ	0,1µ	0,1µ
Diamètres de la zone d'inhibition (en mm)	0	0	11, 12, 12, 11, 10	9, 10, 8, 9, 10	10, 11, 12, 14, 9	12, 12, 10, 12, 10
La moyenne de chaque échantillon	0	0	11,2	9,2	11,2	11,2
Résultats	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Moyenne	0		10,2		11,2	



(A)

(B)

(C)

Figure V-24: les interactions bactéries-distillat (A: *Pseudomonas sp*, B: *Staphylococcus sp*, C: *Escherichia coli*)

Le tableau V-8 indique clairement que l'hydrolat d'AB augmente significativement la zone d'inhibition au tour des disques pour des deux souches (*Staphylococcus* et *Escherichia coli*) (figure V-24 : B et C) d'une moyenne de 10,2 et 11,2 respectivement. Ceci montre que le produit a une action bactéricide importante sur ces deux germes pathogènes. Une étude réalisée en Égypte par **Abou El-Hamd (2009)** montre que l'huile d'AB a une activité très forte contre les bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*) et à Gram positif (*Streptococcus* et *Staphylococcus sp*).

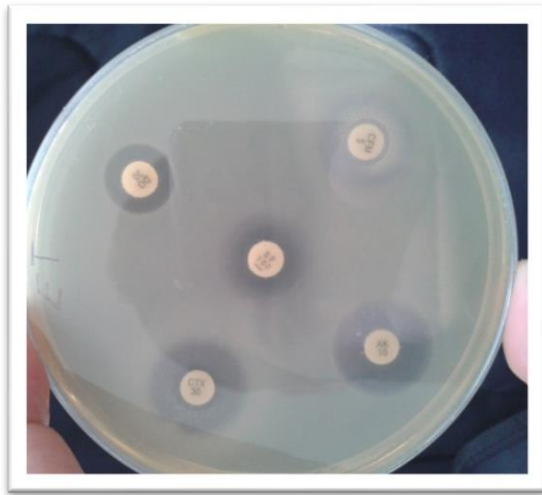
Ces résultats montrent également que l'hydrolat ne présente aucun effet sur les *Pseudomonas sp.* qui apparaisse très résistante au distillat. (**Figure V-24 : A**)

II.7. Le test d'antibiogramme :

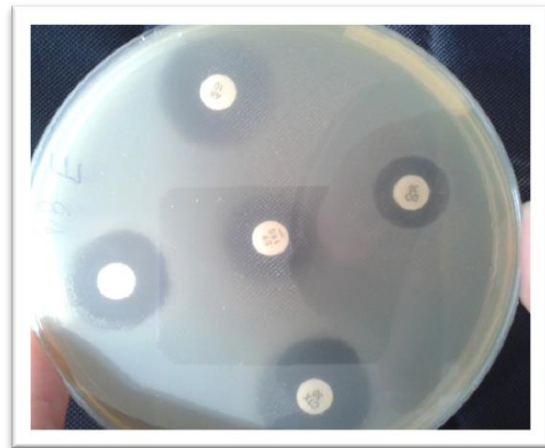
Tableau V-9: L'effet du distillat d'AB sur le test d'antibiogramme des souches pathogènes étudiées.

Les Disques d'antibiotiques utilisés	Le diamètre d'inhibition (en mm)					
	<i>Pseudomonas sp</i>		<i>Staphylococcus sp</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	ATB	ATB + EXT(AB)	ATB	ATB + EXT(AB)	ATB	ATB + EXT(AB)
FOX	15	15	25	30	20	25
AK	20	20	30	40	15	20
DO	Résistante	10	30	35	10	14
CTX	Résistante	Résistante	10	30	15	20
SP	15	20	30	35	10	15
CIP	30	30	40	40	25	30
IPM	25	25	40	50	24	26
CZ	Résistante	Résistante	10	25	Résistante	Résistante
CFM	Résistante	Résistante	Résistante	10	15	15
AMC	Résistante	Résistante	10	25	Résistante	8

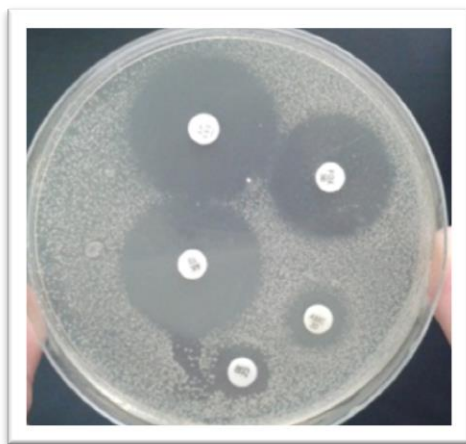
ATB : antibiotique, EXT(AB) : l'extrait d'armoise blanche.



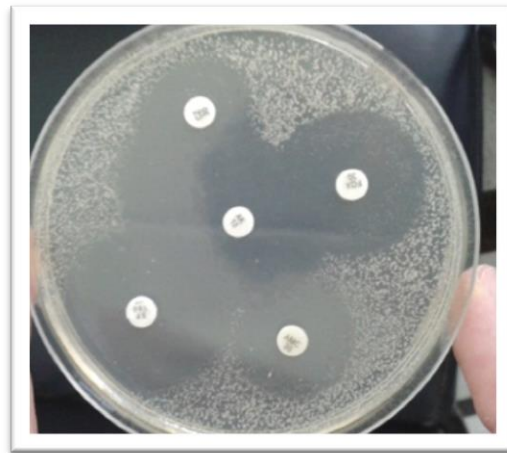
A



B



C



D

Figure V-25: (A) *Escherichia coli* sans distillat, (B) *Escherichia coli* avec distilla, (C) *Staphylococcus sp* sans distillat, (D) *Staphylococcus sp* avec distillat.

Le tableau V-9 d'antibiogramme indique que même si la majorité des antibiotiques (ATB) testés ont un effet bactéricide sur ces souches, cet effet augmente considérablement les diamètres d'inhibition qui varient entre 8 et 50 mm avec l'ajout de distillat d'AB. Pour cette méthode de diffusion, un extrait est considéré comme actif lorsqu'il induit une zone d'inhibition supérieure ou égale à 10 mm. (Biyiti L.F. *et al* 2004).

Ceci indique que l'action de l'hydrolat n'affecte pas l'action des ATB au contraire, leurs deux effets anti bactéricide seront cumulé (pas d'interaction entre des deux produits).

II.8. Résumé sur l'effet de l'armoise blanche sur les différents groupes bactériens à l'étude :

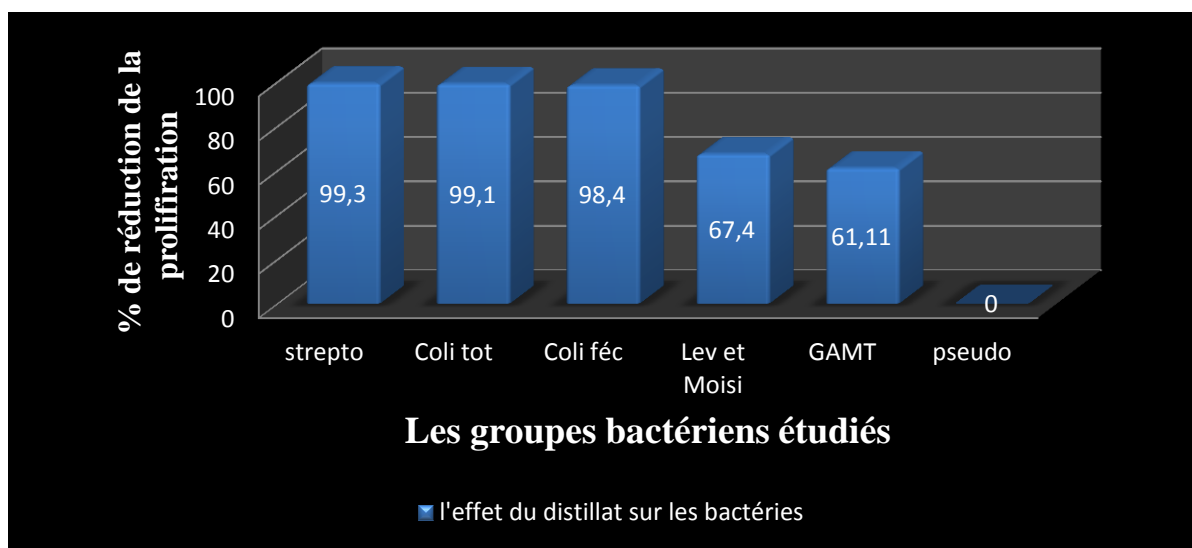


Figure V-26: Effet du distillat d'AB sur les groupes bactériens étudiés.

- Strepto : les streptocoques fécaux.
- Coli tot : les coliformes totaux.
- Coli féc : les coliformes fécaux.
- Lev et Moisi : levures et moisissures.
- GAMT : germes aérobies mésophile totale.
- Pseudo : les Pseudomonas.

Le graphe montre que le distillat a une action bactéricide très remarquable pour les coliformes totaux et fécaux et les streptocoques fécaux avec un pourcentage avoisiné de 100%, mais par contre, il n'y a aucun effet contre les *Pseudomonas* qui montre clairement leur résistance au distillat. Pour les levures et moisissures le distillat montre une action intermédiaire par rapport aux autres groupes avec un pourcentage entre 61 % et 67%.

Plusieurs études ont caractérisés la composition d'huile essentielle d'*Artemisia Herba Alba*. A l'université de Mostaganem (Algérie), une étude a identifié 46 composés actifs dans cette plante. Cette étude a démontré que L'HE de l'armoise contient en majorité de l'acétate de cis-chrysanthényle (25,12%), du -2-éthyliden-6-méthyl-3,5-heptadiénal (8,39%), de l' α -thujone (7,85%), de l'acétate de myrtényle (7,39%), de la verbénone (7,19%), de la chrysanthénone (4,98%) (L. Bezza, A *et al.*, 2010). Une autre étude faite à l'université de Sétif, qui ont pu identifier 50 composants dans cette plantes recueillis dans quatre régions (Benifouda ;

Bougaa ; Boussaada et Boutaleb). Les monoterpènes oxygénés étant dominant (72-80%), Camphre (17-33%), α -thuyone (7-28%) et chrysanthenone (4-19%) sont les principaux composants de l'huile d'armoise blanche de ces régions. **(Belhattab, R *et al.* 2012)**

Il serait préférable en perspectives de caractériser les principes actifs responsables de l'activité antibactérienne démontrée dans cette études, et pouvoir ainsi la comparer à celle caractérisés dans les HE par d'autres chercheurs

Conclusion :

Ainsi donc, grâce à cet humble ouvrage, nous avons essayé de développer et contrôler un produit nutraceutique à base d'*Artemisia Herba Alba* et d'évaluer l'activité antibactérienne de cette plante vis-à-vis de certains micro-organismes pathogènes.

En premiers, d'après les résultats de notre travail, on a pu démontrer qu'il existe une différence en rendement d'huile essentielle de la plante humide et séchée. L'hydrolat a un effet bactéricide très remarquable contre certains groupes de bactéries, voir même le genre pathogènes telles que les *staphylococcus* et *Escherichia coli*.

En effet, l'activité antibactérienne de l'hydrolat n'affecte pas l'action des antibiotiques bien au contraire leurs effets sont totalement indépendants l'un de l'autre.

En perspectives, il est souhaitable de compléter l'étude des principes actifs de cette plante, notamment pour savoir la composition chimique de l'hydrolat et d'étudier le mécanisme d'action de l'hydrolat contre ces bactéries.

Références bibliographiques :

- **Abou El-Hamd, H.M., El-Sayed, M.A., Hegazy, M.E., Helaly, S., Esmail, A.M., Naglaa, S.M.** (2010). Chemical Constituents and Biological Activities of *Artemisia herba-alba*. *Rec. Nat. Prod. vol : 4*, pp : 1-25.
- **Aiache, J.M., Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V., Renoux, R.** (2008). Initiation à la connaissance des médicaments. Elsevier Masson SAS, Paris. pp : 12-13.
- **Aidoud, A.** (1989). Les écosystèmes armoise blanche (*artemisia herba-alba* asso). ii: phytomasse et productivité primaire. *Biocénoses*, Paris. pp: 70-90.
- **Ali-Delille, L.** (2010). Les plantes médicinales d'Algérie. BERTI. Alger. 2^{ème} Edition ; pp : 6-38.
- **Allo, O., Blanc, P., Dalmaso, M.A.** (2002). Pharmacie galénique BP : cahiers de préparateur. Wolters Kluwer France, Paris, 2^{ème} Édition. pp : 50.
- **AOCS.** (1975). Official methods and recommended practices of the American oil chemist's society. Method off 1960 readapted in 1975 « D.Firestone » the American oil chemists society Chapman.
- **Belhattab, R., Amor, L., Barroso, J.G., Pedro, L.G., Figueiredo, C.** (2012). Essential oil from *Artemisia herba-alba* Asso grown wild in Algeria: Variability assessment and comparison with an updated literature survey. *Arabian Journal of Chemistry*. pp : 1-9.
- **Bernier, M.S.** (2010). L'Express, Les aliments traditionnels et fonctionnels, les probiotiques et les nutraceutiques, disponible en ligne à l'URL <http://www.journalexpress.ca/Chroniques/Bien-Vivre/2010-04-02/article-1271333/Les-aliments-traditionnels-et-fonctionnels,-les-probiotiques-et-les-nutraceutiques/1>, consulté le 13 juin 2013.
- **Biyiti, L.F Meko'o, D.L., Tamzc, V., Amvam Zollo, P.H.** (2004). Recherche de l'Activité Antibactérienne de Quatre Plantes Médicinales Camerounaises. *Vol.13*, pp : 11-20.
- **Boulahbal, F., Ramdani Bouguessa, N., Seghier, M., Belouni, R., Benslimani, A.** (2010). manuel de microbiologie à l'usage des étudiants de médecine. 2^{ème} édition, office des publications universitaires, Algérie. pp : 91-121.
- **Bruneton, J.** (1999). Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales. 3^{ème} édition. Lavoisier, Paris, France, pp : 215-302.
- **Bruneton, J.** (1999). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3^{ème} édition, Tec et Doc, Paris. pp : 514.
- **Carson, C.F., Riley, T.V.** (1995). Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J. Appl Bacteriol, vol : 3*, pp : 264-269.
- **Catier, O., Roux, D.** (2007). Botanique Pharmacognosie Phytothérapie ; 3^{ème} édition ; édition : Wolters Kluwer, France ; pp : 112.
- **Chemomics, H.** (2006). United States. Agency for International Development & Morocco. i arat al-Filaha al-Is la h al-ira. Agriculture & agrobusiness intégrés: projet filière des plantes aromatiques et médicinales. USAID. pp : 53.
- **Coste, H.** (1902). flore descriptive et illustrée de la France, de la Corse et des contrées limitrophes. Klincksieck, Paris, pp : 627.

- **Da Silva, J.A.** (2004). Mining the essential oils of the anthemideae. african journal of biotechnology december. *Vol* : 3, pp : 706-720.
- **Dessaïgne, A.** (2004). Maitrisez la fiche posologique d'un médicament. Heures de France, Paris. pp : 19.
- **Domart, A., Bourneuf, J.** (1989). Nouveau Larousse Médical. Librairie Larousse, Paris. pp : 622-623.
- **Dumortier, O.** (2006). Contribution à l'amélioration de la qualité de l'huile essentielle d'ylang-ylang (cananga, odorata, lamarker). Variétés genuinapp. pp : 17-28.
- **Edward, P.C., Varro, E.T., Lynn, R.B.** (1987). Pharmacognosy, LEA et Febiger, 6ème edition pp : 184-187.
- **Elqaj, M., Ahami, A., Belghyti, D.** (2007). La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires. Journée scientifique "ressources naturelles et antibiotiques". Maroc. pp : 28-30.
- **Evenari, M., Schulze, ED., Lange, OL., Kappen, L., Buschbom, U.** (1980). Long-term effects of drought on wild land cultivated plants in the negev desert i maximal rates of net photosynthesis. *Oecologia. vol* : 1, pp: 11-18.
- **Ezéchiél, S.P., Ndong, M.** (2008). Médecine traditionnelle: approche éthique et épistémologique de la médecine au Gabon ; L'Harmattan, paris, pp :9-10.
- **Farnsworth, N.R., Akerele O., Bingel, A.S., Soejarto, D.D., Guo, Z.** (1986). Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé. vol* : 2, pp : 159-164.
- **Fellah, S., Romdhane, M., Abderraba, M.** (2006). Extraction et étude des huiles essentielles de *la Salvia officinalis.l* cueillie dans deux régions différentes de la Tunisie, *J.soc.alger.chim, vol* : 2, pp : 193-202.
- **Fenardji, F., Klur, M., Furlon, C., Ferrando, R.** (1974). White Artemisia (Artemisia herba-alba). USA. pp: 206.
- **Floc'h, E.** (1989). Biologie et écologie des principaux taxons dans " essai de synthèse sur la végétation et la phyto-écologie tunisienne: éléments de botanique et de phyto-écologie. Tunisie. pp : 193.
- **Fossey, S., Guerbet, S., Padee, N., Slama, K.** (2010). Annales BP du préparateur en pharmacie : Sujets officiels et corrigés. Wolters Kluwer, France. pp : 251.
- **Fourestier, M.** (1984). Dictionnaire médical clinique pharmacologique et thérapeutique. Office des publications universitaire, Alger, 3ème Édition. pp : 1812-1817.
- **Franchomme, P.** (1981). L'aromatologie à visée anti-infectueuse. *Phytomedicine. vol* : 1, pp : 25-47.
- **Garmero, J.** (1996). Huile essentielles, Ossier :K34S. bae documentaire constante physique. pp5-6.
- **Ghanmi, M., Satrani, B., Aafi, A., Isamili, M.R., Houti, H., El Monfalouti, H., Bencheqroun, K.H., Aberchane, M., Harki, L., Boukir, A., Chaouch, A., Charrouf, Z.** (2010). Effet de la date de récolte sur le rendement, la composition chimique et la bioactivité des huiles essentielles de l'armoise blanche (*Artemisia herba-alba*) de la région de Guercif (Maroc oriental). *vol* : 8, pp : 295 – 301.
- **Guiraud, J.P.** (2003). Microbiologie alimentaire. Dunod, Paris. pp : 133-148.

- **Hajna, S., Perry, N.** (1944). Impact of bacterial injury and repair in food microbiology. Its past, present and future *J. Food Prot. U.S.* vol : 2, pp : 2-10.
- **Hamons, J.** (2001). Des modèles biologiques à l'amélioration des plantes. IRD. pp : 59.
- **Hans, W. K.** (2007). 1000 plantes aromatiques et médicinales. Édition Terre. pp : 6-7.
- **Hyerisam, A.** (2012). Propriétés médicinales de l'armoise blanche: *artemisia herba alba* asso, copyright. Disponible en ligne à l'URL <http://savoir.fr/proprietes-medicinales-de-larmoise-blanche-artemisia-herba-alba-asso.html>, consulté le 28 mai 2013.
- **Inyoue, S., Tsuruoka, T., Uchida, K., Ymaguchi, H.** (2001). Effect of sealing and Tween 80 on the antifungal susceptibility testing of essential oils. *Microbiol Immunol*, vol : 3, pp : 201-208.
- **Iserin, P., Masson, M., Restellini, J. P., Ybert, E., De Laage, A., Moulard, F., Zha, E., De Roque, R., De Roque, O., Vican, P., Deesalle Féat, T., Biaujeaud, M., Ringuet, J., Bloth, J., Botrel, A.** (2001). Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. Larousse. Paris. pp : 10-12.
- **Juven, B.J., Kanner, J., Schved, F., Weisslowicz, H.** (1994). Factors that interact with the antibacterial action of thyme essential oil and its active constituents. *J.Appl.Bacteriol.* pp : 626-631.
- **Karaman, S., Digrak, M., Ravid, U., Ilcim, A.** (2001). Antibacterial and antifungal activity of essential oils of *thymus revolutus* Celak from Turkey. *J. Ethnopharmacology*, vol : 2, pp : 183-186.
- **Kass, I., Russel, W.F., Heaton, A., Miyamoto, T., Middlebrook, G., Dressler, S.H.** (1957). Changing concepts in the treatment of pulmonary tuberculosis, *Ann. Intern., Med.*, pp : 744.
- **Kurt, S.** (1999). Médical aromatherapy-Healing With Essential Oil. pp : 296.
- **Larpen, J.P., Copin, M.P., Germonville, A., Jaquet, M., Thétas, J.L., Fontaine, M.B.** (1997). Microbiologie du lait et des produits laitiers, manipulation n: 56, In: Microbiologie alimentaire, Techniques de laboratoire, Edition Tech et Doc Lavoisier. Paris, pp: 799-780.
- **Leclerc, H.** (1976). Précis de phytothérapie. Edition Masson, Paris. pp : 363.
- **Leclerc, H., Simonet, M., Gaillard, J.L.** (1994). Microbiologie générale (la bactérie et le monde bactérien). Edition doin éditeurs, Paris. pp. 124-134, 505-507
- **Lee, K.H., Huang, E.S., Pagana, J.S., Geissman, T.A.** (1971). Cytotoxicity of sesquiterpenes lactones. *Cancer.Reasearch.* pp: 1649-1654.
- **Lüttge, U., Kluge, M., Bauer, G.** (1992). Botanique: traité fondamental (traduction française). Lavoisier, Paris. pp : 205-218.
- **Marrif, H., Ali, B.H., Hassan, K.M.** (1995). Some pharmacological studies on *Artemisia herba-alba* (Asso.) in rabbits and mice. *J. of Ethnopharmacol.* vol : 4, pp : 51-55.
- **Marshal, N., Bourdon, J.L., Richard, C.L.** (1987). les milieux de culture pour l'isolement et l'identification biochimique des bactéries. 3ème édition, Bion. pp : 200-210.
- **Mautrait, C., Raoult, R.** (2008). les interactions médicamenteuses. Wolters Kluwer France, Paris, 3ème Édition. pp : 241.
- **Meyer, A., Deiana, J., Bernard, A.** (2004). cours de microbiologie générale avec problèmes et exercices corrigés. 2ème édition, doin, Paris. pp : 257.
- **Millogo, H., Guisson, I.P., Nacoulma, O., Traore, A. S.** (2005). Savoir traditionnel et médicaments traditionnels améliorés. Colloque du 9 décembre. Centre européen de santé humanitaire –Lyon.

- **Mokkadem, A.** (1999). Cause de Dégradation des plantes médicinales et aromatiques d'Algérie. *In* : Revue Vie et Nature n° 7 1999. pp : 24 – 26.
- **Mouffok, F.** (1999). Guide pratique d'analyses microbiologiques des denrées alimentaires. Institut Pasteur d'Algérie. pp : 1-25.
- **Morin, Y.** (2002). Petit Larousse de la médecine. Larousse, Paris. pp : 576-577.
- **Moulin, M., Coquerel, A.** (2002). pharmacologie connaissance et pratique. Masson, Paris, 2ème Édition. pp : 11-46.
- **Nabli, M.A.** (1989). Essai de synthèse sur la végétation et la phyto-écologie tunisiennes. MAB, Tunisie. *vol : 1* : pp : 186-188.
- **Nafti, Y.** (2008). Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif : oxacilline sodique encapsule en vue de déterminer les conditions de conservation, thèse d'ingénieur d'état, département : biologie et médecine. Université Ziane Achour. (Djelfa) Algérie. pp : 180.
- **Nguyen, D. M.** (1983). La revue française de médecine traditionnelle chinoise, Paris. pp : 303-312.
- **Oates, J.A., Roden, D.M., Wilkinson, G.R.** (2002). Pharmacologie clinique. *In* : Harrison principe de médecine interne, Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D., Hauser, S.L., Longo, D.L., Larry Jameson, J. Médecine-sciences Flammarion, Paris, 15ème édition, pp :426.
- **Ourcival, J.M.** (1992). Réponse de deux chamaephytes de la Tunisie présaharienne à différentes contraintes et perturbations. Ustl, Montpellier. pp : 167.
- **Patočka, J., Plucar, B.** (2003). Pharmacology and toxicology of absinthe. *Journal of applied biomedicine* 1, pp: 199–205.
- **Pharmaciens Sans Frontière Comité- International Unité Pharmaceutique.** (2004). module2 Notion de base sur les médicaments. pp : 3.
- **Poelma, P.L., Silliker J.H.** (1976). Compendium of methods for the microbiological examination of foods. A.P.H.A. Washington. pp: 302-304.
- **Poupyk,** (2008). Généralité en pharmacologie, disponible en ligne à l'URL <http://poupyk.over-blog.com/article-286399.html>.
- **Rahal, K., Belouni, R., Nenslimani, A., Tali Maamar H., Missoum, M.F.K., Aboun, A., Boudouane, M.** (2005). standardisation de l'antibiogramme en médecine vétérinaire, 3ème édition, Alger (Algérie), pp : 28.
- **Ringuet, J., Bloth, J., Botrel, A.** (2001). Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. Larousse. France. pp : 10-12.
- **Roux, D.** (2005). Les Nouvelles Plantes Qui Soignent ; Editions Alpen. Paris. Pp : 21.
- **Saleh Mahmoud, A., Belal Mohamed, H., El-Baroty, G.** (2006). Fungicidal activity of Artemisia herba alba Asso (Asteraceae), *vol : 3*, pp : 237-244.
- **Saleh, N., El-nougoumy, S., Abd-allah, M., Abou-zaid, M., Dellamonica, G., Chopin, J.** (1985). Flavonoid glycosides of artemisia monosperma and a. herba alba. *Phytochemistry. vol : 1*, pp: 201 203.
- **Samate Abdoul, D.** (2001). Composition chimique d'huiles essentielles extraites de plantes aromatiques de la zone soudanienne du Burkina Faso : Valorisation, thèse de doctorat, Univ.de Ouagadougou, Burkina Faso. Disponible en ligne à l'URL

http://www.memoireonline.com/04/12/5696/m_Activites-larvicides-des-extraits-de-plantes-sur-les-larves-de-moustiques-vecteurs-de-maladies-para18.html#toc50, consulté le 03 mai 2012.

- **Segal, R., Breuer, A., Feuerstein, I.** (1980). Irregular monoterpene alcohols from *artemisia herba alba*. *Phytochemistry*, USA. pp: 2761-2762.
- **Segal, R., Eden, L., Danin, A., Kaiser, M., Duddeck, H.** (1985). Sesquiterpene lactones from *artemisia herba alba*. *Phytochemistry*. pp: 1381-1382.
- **Siddiqui, Y.M., Ettayebi, M., Haddad, A.M., Al-Ahdal, M.N.** (1996). Effect of essential oils on the enveloped viruses : antiviral activity of oregano and clove oils on *herpes simplex* virus type 1 and Newcastle disease virus. *Med. Sci.Res.* pp : 185-186.
- **Singleton, P.** (1994). Abrèges bactériologie. Deuxième édition MASSON, Paris. pp : 247.
- **Sofowora, A.** (2010). Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. KARTHALA. Nouvelle édition, pp : 17.
- **Stora, D.** (2008). pharmacie et surveillance infirmière. Wolters Kluwer, France. pp : 3.
- **Strang, C.** (2006). Larousse médical. Ed Larousse. pp : 26.
- **Talbert, M., Willoquet, G.** (2004). guide de pharmacologie, étudiants et professeurs paramédicaux. Lamarre, Paris. Disponible à l'URL <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/medicament-5351/definition.html>.
- **Thuillier, J.** (1994). Dictionnaire des médicaments ce qu'il faut savoir sur 4300 médicaments et leurs bon usage. Connaissance du monde, Alger. *Vol : 1*, pp : 24-48.
- **Thuillier, J.** (1994). Dictionnaire des médicaments ce qu'il faut savoir sur 4300 médicaments et leurs bon usage. Connaissance du monde, Alger. *Vol : 3*, pp : 823-827.
- **Valnet, J., Duraffourd, C.H., Duraffourd, P., Cilapraz, J.** (1978). L'aromatogramme : nouveaux résultats et essais d'interprétation sur 268 cas cliniques. *Plant Med Phytother*, pp : 43-52.
- **Vernin, G., Merad, L.O.** (1994). Mass spectra and Kovats indices of some new cis-chrysanthenyl esters found in the essential oil of *artemisia herba alba* from Algeria. *J. essential oil res.* Pp : 437-448.
- **Yashphe, J., Segal, R., Breuer, A., Erdreich-Naftali, G.** (1979). Antibacterial activity of *Artemisia herba alba*. pp : 5-8.
- **Zaim, A., El Ghadraoui, L., Farah, A.** (2012). Effets Des Huiles Essentielles D'*artemisia herba alba* Sur La Survie Des Criquets Adultes D'*euschorthippus albolineatus* (Lucas, 1849) ; *Bulletin De L'institut Scientifique*, Rabat. 2ème édition, pp : 127-133.
- **Zoubaidi, C.** (2004). étude des antioxydants dans le *Rosmarinus Officinalis.Labiatae*. Université de Ouargla (Algérie), pp : 67.

Annexe 1 : Tableau des antibiotiques utilisé dans cette étude.

Antibiotique	Abréviation	Dosage (en micro gramme)	Famille
Amikacin	AK	10	Aminosides
Imipenem	IPM	10	β .lactamines
Ciprofloxacine	CIP	5	Céphalosporines
Cefixime	CFM	5	Céphalosporines
Doxycycline	DO	30	Tétracyclines
Cefazolin	CZ	30	Céphalosporines
Cefoxitin	FOX	30	Céphalosporines
Cefotaxime	CTX	30	Céphalosporines
Amoxicilline	AMC	30	β .lactamines
Spiramycine	SP	100	Macrolides

Annexe 2 : Tables de Mac Grady.

Nombre Caractéristique	Nombre de Micro-organismes
000	0,0
001	0,3
010	0,3
011	0,6
020	0,6
100	0,4
101	0,7
102	1,1
110	0,7
111	1,1
120	1,1
121	1,5
130	1,6
200	0,9
201	1,4
202	2,0
210	1,5
211	2,0
212	3,0
220	2,0
221	3,0
222	3,5
223	4,0
230	3,0
231	3,5
232	4,0
300	2,5
301	4,0
302	6,5
310	4,5
311	7,5
312	11,5
313	16,0
320	9,5
321	15,0
322	20,0
323	30,0
330	25,0
331	45,0
332	110,0
333	140,0