

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة برج بوعريريج

UNIVERSITE BORDJ BOU ARRERIDJ

علوم الطبيعة والحياة

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de Master en
Contrôle de qualité et analyse des denrées alimentaires

THEME

*Développement et fabrication d'un
produit nutraceutique à base
d'Artemisia herba alba pour un usage
antidiabétique*

Fait par:

Mébarkia Lynda

Devant le Jury:

Président: M^r Zeghib Fouad

M.A., Université de BBA

Rapporteur: M^r Akbache abderrezzak

M.C., Université de BBA

Examineur: M^{me} Boulegroun Hasna

M.A., Université de BBA

Année Universitaire 2012 - 2013

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة برج بوعريريج

UNIVERSITE BORDJ BOU ARRERIDJ

علوم الطبيعة والحياة

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de Master en
Contrôle de qualité et analyse des denrées alimentaires

THEME

*Développement et fabrication d'un
produit nutraceutique à base
d'Artemisia herba alba pour un usage
antidiabétique*

Fait par:

Mébarkia Lynda

Devant le Jury:

Président: M^r Zeghib Fouad

M.A., Université de BBA

Rapporteur: M^r Akbache abderrezzak

M.C., Université de BBA

Examineur: M^{me} Boulegroun Hasna

M.A., Université de BBA

Année Universitaire 2012 - 201

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donnée la force et la patience.

J'exprime ma profonde gratitude à Mr A. Akbche (Université Mohammed El Bachir El Ibrahimî, Bordj Bou Arreridj), qui m'a fait l'honneur d'avoir veillé et dirigé ce travail. Ses conseils pertinents m'ont permis de mener à terme ce travail.

Je remercie les membres de jury (Mr F. Zeghib, M^{me} H. Boulegroun) d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

J'exprime mes plus vifs remerciements, et ma reconnaissance toute particulière et gratitude, qui ne sera jamais concrètement exprimé à l'égard de Mme Kassimi pour l'aide précieuse et chaleureuse qu'elle m'a apporté au sein du laboratoire dont elle est responsable.

Je ne remercierai jamais assez les patients pour leur confiance ainsi pour les nombreux services qu'ils m'ont rendus durant la réalisation de ce travail, qu'ils trouvent ici le témoignage de mes remerciements les plus chaleureux.

En guise de reconnaissance, je dédie ce travail à :

Ma chère grande mère, tes multiples sacrifices consentis à mon endroit n'ont pas de prix. Merci pour tes encouragements et tes prières. Mon espoir est de te savoir comblée de joie. Que dieu te bénisse, t'accorde la santé et une longue vie.

Mes chers parents, ce travail est le vôtre, vous n'avez cessé de nous inculquer les valeurs de l'amour et ceux du travail bien fait. Je vous dois tout. Que Dieu vous comble de ses grâces.

Mon frère Fares, trop tôt le destin inévitable de la mort vous a arraché à l'affection de tous. Que ce travail soit un grand hommage que je rends à votre mémoire.

Mes frères et sœurs : Farid, Samia, Sihem, Samah et ma petite Randia ; la fraternité n'a pas de prix et reste pour nous un lien sacré. N'oublions surtout pas que la grandeur d'une famille réside dans son union comme les maillons d'une chaîne.
Puisse Dieu vous soutenir et guider vos pas.

Particulièrement *à ma sœur Nadia*, ce travail est aussi le tien ; tu n'as cessé durant toutes ces années de croire en moi, me soutenir. Je ne saurai t'exprimer toute ma gratitude.

Mes oncles, Pour tous les sacrifices que vous avez consentis à mon égard afin que je puisse mener à bien ces études.

Ma meilleur sœur et copine Houda, pour son aide, ses conseils et sa disponibilité, merci encore de m'avoir supporté pendant toute cette longue période.

Enfin, à *mes nièces et neveux* spécialement *T.Fares et M.Fares*.

Je ne pourrais jamais vous rendre ce que vous avez fait pour moi, mais j'espère seulement que vous trouverez dans ce modeste travail, un réel motif de satisfaction.
Quels que soient les remerciements, ce ne sera jamais assez.

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

REVU BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction

Chapitre I. Diabète sucré	1
I. Epidémiologie du diabète	1
I.1. Diabète de type 2	3
I.2. Physiopathologie de diabète de type 2	5
Chapitre II. Phytothérapie et diabète	6
II.1. Place de la phytothérapie dans le traitement du diabète	6
I.3.1. Utilisation de la médecine traditionnelle et alternative en thérapie traditionnelle du diabète	6
I.3.2. Utilisation des plantes médicinales en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète en Algérie	9
Chapitre III. <i>Artemisia herba alba</i> Asso	10
III. <i>Artemisia herba alba</i> Asso	10
III.1. Description botanique	10
III.2. Composition chimique	11
III.3. Place d' <i>Artemisia herba alba</i> Asso en phytothérapie	11
Chapitre IV. Les nutraceutiques	14
IV.1. Définitions des nutraceutiques	14
IV.2. Généralités sur les médicaments	14
IV.2.1. Définition des médicaments	14
IV.2.2. Les composants d'un médicament	15
IV.2.3. Formes galéniques, voies d'administration	16
IV.2.4. Les médicaments d'origine végétale	19

IV.2.4.1. Les formes de préparation et les voies d'administration des plantes	19
IV.2.4.1.1. Formes de préparation	19
IV.2.4.1.2. Les voies d'administrations	20
IV.2.4.2. Principes actifs hypoglycémiants des plantes médicinales	21
IV.2.4.2.1. Alcaloïdes	21
IV.2.4.2.2. Polyphénols	21
IV.2.4.2.3. Terpènes	22
IV.2.4.2.4. Polysaccharides	22
IV.2.4.2.5. Polypeptides et acides aminés	22
IV.2.4.3. Mécanisme d'action des plantes médicinales antidiabétiques	22
IV.2.4.4. Précautions d'emploi	24
IV.3. Bonne pratique de fabrication	25

ETUDE EXPERIMENTALE

Chapitre I. Matériels et méthodes	26
I. Matériels	27
II. Méthodes	29
II.1. Production galénique	29
II.1.1. Préparation de la plante	29
II.1.2. Procédures de fabrication	29
II.1.2.1. Préparation de la matière première	29
II.1.2.2. Réception et pesée de la matière première	29
II.1.2.3. Remplissage des gélules	30
II.1.2.4. Conditionnement primaire « Mise en blisters »	31
II.1.2.5. Conditionnement secondaire « Mise en étuis »	32
II.1.3. Analyse et contrôle qualité	32
II.1.3.1. La taille	32
II.1.3.2. Le poids	32
II.1.3.3. Test d'étanchéité	33
II.2. Activité du produit	34
II.2.1. Choix des volontaires	34
II.2.2. Régime suivi	34
II.2.3. Traitement recommandé	35

II.1.2.4. Variables biologiques étudiés	35
II.1.2.4.1. Biochimie	36
II.1.2.4.1.1. Glycémie	36
II.1.2.4.1.1.1. Glycémie à jeun	36
II.1.2.4.1.1.2. Glycémie post prandiale	37
II.1.2.4.2. Hémoglobine glyquée HbA _{1c}	38
II.1.2.4.2. Bactériologie	39
II.1.2.4.2.1. Chimie des urines	39
Chapitre II. Résultats et Discussion	41
III. Activité du produit	41
III.1. Effet d' <i>Artemisia herba alba</i> Asso sur les paramètres biochimiques du sang	41
III.1.1. Glycémie à jeun	41
III.1.2. Glycémie poste prandiale	44
III.1.3. Hémoglobine glyquée	46

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe

Le diabète sucré constitue un problème majeur de santé publique notamment le diabète non insulino-dépendant « DNID » ou diabète type 2 « DT2 »). Le traitement du diabète de type 2 implique le contrôle adéquat des taux de glucose plasmatiques et de son utilisation par les tissus périphériques. L'armoise blanche « *Artemisia herba alba Asso* » est une plante largement utilisée en médecine traditionnelle en Algérie pour traiter le diabète sucré. L'objectif de cette étude consiste à développer un produit nutraceutique à base d'armoise blanche « *Artemisia herba alba Asso* » et d'évaluer le possible effet hypoglycémiant de ce produit chez des sujets diabétiques de type 2. L'étude a porté sur (4 femmes) des personnes atteintes de diabète non insulino-dépendant « DT2 » âgées entre 30 et 70 ans de la wilaya de Bordj Bou Arreridj. Les résultats obtenus ont démontré clairement que l'administration orale journalière d'*Artemisia herba alba asso* à une dose de 250 mg pendant 30 jours a induit chez les personnes diabétiques une diminution considérable de la glycémie à jeun des valeurs normales (1,02 g/L contre 2,34 g/L) voir inférieures après 28 jours de traitement après une stabilisation à une glycémie de 2g/L avant le 18^{ème} jour. Une réduction maximale de la glycémie post prandiale après trois heures et une réduction considérable de l'hémoglobine glyquée « HbA_{1c} » de 31,124 %. L'ensemble de ces résultats soutiennent le potentiel thérapeutique d'*Artemisia herba alba* et de ses composants actifs dans le traitement et la prévention du diabète de type 2.

Mots clés: Diabète type 2, Armoise blanche « *Artemisia herba alba Asso* », hypoglycémiant, Glycémie à jeun, Glycémie post prandiale, HbA_{1c}.

داء السكري يمثل مشكلة صحية عامة رئيسية بما في ذلك مرض السكري غير المعتمد على الأنسولين أو مرض السكري من النوع 2 فعلاج هذا الأخير يستلزم مراقبة مستمرة كافية لمستوى الجلوكوز في الدم لاستخدامه من قبل الأنسجة الطرفية. الشيش الأبيض (*Artemisia herba alba Asso*) هو نبات يستعمل على نطاق واسع في الطب التقليدي في الجزائر لعلاج داء السكري. الهدف من هذه الدراسة هو تطوير مكمل غذائي من الشيش الأبيض (*Artemisia herba alba Asso*) واختبار أثره المخفض للسكر في الدم على أشخاص مصابون بداء السكري. ركزت هذه الدراسة على أشخاص من ولاية برج بوعريريج مصابون بداء السكري غير المعتمد على الأنسولين والذين تتراوح أعمارهم بين 30 و 70 عاما. النتائج المتحصل عليها في هذه الدراسة أظهرت جليا أن اعطاء الشيش الأبيض (*Artemisia herba alba Asso*) عن طريق الفم لمدة 30 يوما بجرعة قدرها 250 مغ/ اليوم أدت الى انخفاض في مستوى الجلوكوز عند الصيام الى مستويات معتدلة 1.02 غ/ل بعد 28 يوما من العلاج بعد ما كانت 2.34 غ/ل وهذا كان بعد استقرار مستوى الجلوكوز عند 2 غ/ل في الأيام 18 الاولى للعلاج، نلاحظ انخفاض كبير لمستوى الجلوكوز بعد الأكل بعد 3 ساعات ، أيضا في مستوى الهيموجلوبين السكري " HbA_{1c} " بنسبة 31.124 % . مجموع هذه النتائج تدعم الأثر العلاجي للشيش الأبيض (*Artemisia herba alba Asso*) ومركباته الثانوية النشطة في العلاج والوقاية من داء السكري من النوع 2.

الكلمات المفاتيح: مرض السكري من النوع 2 ، الشيش الأبيض *Artemisia herba alba Asso* ، مخفض السكري ، الجلوكوز عند الصيام ، الجلوكوز بعد الأكل، الهيموجلوبين السكري " HbA_{1c} ".

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
IDF	Fédération Internationale du Diabète
SCA	Syndrome Coronaire aigu
DSID	Diabète Sucré Insulino-Dépendant
DSNID	Diabète Sucré Non Insulino-Dépendant
DST2	Diabète Sucré de Type 2
INS	Sécrétion insuffisante de l'insuline
A.G	Acides Gras
WHO	World Health Organization
MS	Masse Sèche
DSMATPase	DNP-stimulated mitochondrial ATPase
HDL- Cholestérol	Lipoprotéines de Haute Densité (high density lipoprotein)
DL ₅₀	Dose Létale 50
CSP	Code de Santé Publique
P.A	Principe Actif
BPF	Bonne Pratique de Fabrication
β	Beta
α	Alpha
PVC	Polychlorure de vinyle
EXP	Expiration
HbA _{1c}	Hémoglobine glyquée
GOD	Glucose oxydase
PAP	4-Amino-antipyrine
O ₂	Oxygène
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
H ₂ O	Eau
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
Hb	Hémoglobine

Figure 1. Estimation de la prévalence mondiale du diabète en 2025 selon la Fédération International du Diabète (IDF)	1
Figure 2. Diabète sucré	2
Figure 3. Diabète sucré de type 2	4
Figure 4. Courbe de Starling du pancréas pour la sécrétion d'insuline	5
Figure 5. Physiopathologie du diabète de type 2.....	6
Figure 6. Armoise blanche dans son milieu naturel au début et à la fin de la saison de fleuraison ...	10
Figure 7: Quelle forme galénique pour quelle voie d'administration ?.....	18
Figure 8. Plante brute en poudre	29
Figure 9. Mélangeur à tambour en V	29
Figure 10. Salle de réception de matière première	29
Figure 11. Géluleuse	30
Figure 12. Chargement du disque de remplissage	30
Figure 13. Séparation des gélules	30
Figure 14. Remplissage, nettoyage de surplus de matière première	30
Figure 15. Blistéreuse	31
Figure 16. Remplissage des alvéoles PVC par les gélules	31
Figure 17. Soudage Aluminium	31
Figure 18. Blisters	31
Figure 19. Encartonneuse	32
Figure 20. Produit final « Digéval »	32
Figure 21. Mesure de la taille d'une gélule pleine	32
Figure 22. Pesage du poids d'une gélule	32
Figure 23. Blisters immergés dans le bleu de méthylène à l'intérieure du dessiccateur	33
Figure 24. Lavage des blisters	33
Figure 25. Blisters à la fin du test d'étanchéité	33
Figure 26. Réaction de <i>Trinder (GOD-PAP)</i> négative et positive	36
Figure 27. Autopiquage de doigt	37
Figure 28. Recueil de gouttelette de sang sur bandelette	38
Figure 29. Molécule d'Hb	38
Figure 30. Chromatogramme Hb	38
Figure 31. Flacon de bandelettes d'analyses urinaires	39

Figure 32. Recueil des urines dans un flacon stérile	39
Figure 33. Bandelette trompée dans l'urine	40
Figure 34. Bandelette comparée par rapport à la gamme de couleur de l'étiquette du flacon.	40

Tableau I : Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle et complémentaire dans le monde	7
Tableau II : La monographie des plantes hypoglycémiantes	8
Tableau III : Classification des formes galéniques selon la voie d'administration	16
Tableau IV : Plantes sélectionnées possédant une activité antidiabétique selon différents modes d'action	21
Tableau V : Régime alimentaire utilisé	33
Tableau VI : Programme de traitement	33
Tableau VII : Effet d' <i>Artemisia herba alba</i> sur la glycémie à jeun	39
Tableau VIII : Effet d' <i>Artemisia herba alba</i> sur la glycémie post prandiale	42
Tableau IX : Effet d' <i>Artemisia herba alba</i> sur l'hémoglobine glyquée	44
Tableau X : Effet d' <i>Artemisia herba alba</i> sur les paramètres urinaires	46

REVU BIBLIOGRAPHIQUE

Le diabète sucré représente un groupe hétérogène de maladies métaboliques qui touche aujourd'hui 150 millions de personnes, sur tous les continents, soit environ 4 à 5% de la population mondiale (**Pickup & William**, 1997). Il se caractérise par une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion, d'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées (**Sharma et al.**, 2008). Il représente la majeure source de morbidité dans les pays développés, il est responsable de 9% de la mortalité totale, tuant chaque année 4 millions de malades ce qui prend les proportions d'une véritable épidémie (**Ravi et al.**, 2005).

Devant l'augmentation considérable du nombre de diabétiques et les échecs secondaires des médicaments antidiabétiques, de nombreux chercheurs ont évalué l'action pharmacologique des plantes traditionnelles et donc leur intérêt en médecine traditionnelle. Plus de 400 plantes traditionnelles utilisées pour le traitement du diabète sucré ont été enregistrées, mais seulement un petit nombre d'entre eux ont subis un enregistrement scientifique et une évaluation médicale afin de confirmer leurs efficacités (**Bailey & Day**, 1989).

L'Algérie, riche par sa biodiversité et son climat, est une plate-forme géographique très importante qui mérite d'être explorée dans le domaine de la recherche de molécules hypoglycémiantes originaires de plantes qui ont pour longtemps servi à une grande tranche de population comme moyen incontournable de médication.

C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés à étudier *Artemisia herba alba* Asso, plante poussant dans les zones arides et semi-arides de l'Afrique du nord et du Moyen-Orient, et qui est très utilisée en médecine traditionnelle en Algérie pour traiter le diabète.

Ce travail vise à étudier l'activité antidiabétique d'un produit nutraceutique à base d'*Artemisia herba alba* Asso chez des sujets atteints de diabète de type 2.

Notre travail sera réparti en quatre sections : La première section est une étude bibliographique. Le premier chapitre est consacré à une revue du diabète, en particulier diabète type 2. Nous avons ensuite abordé au second chapitre la phytothérapie et diabète ; les différentes plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète. Nous avons dans un chapitre avant dernier, fait un survol bibliographique sur l'*Artemisia herba alba* Asso et sa place en médecine traditionnelle, enfin, dans un dernier chapitre nous avons traité des notions de base : les produits nutraceutique et les médicaments. La seconde section décrit le matériel et les méthodes utilisés lors du travail expérimental.

La troisième et la quatrième section de ce mémoire exposent l'ensemble des résultats obtenus et la discussion. Elle comprend deux parties :

- Etude de l'effet d'administration d'*Artemisia herba alba Asso* à une dose quotidienne de 250 mg pendant 4 semaines sur : La concentration de glucose à jeun, post prandiale et l'hémoglobine glyquée chez des personnes diabétiques de type 2.
- Etude du pouvoir de réduction et optimisation de posologie d'*Artemisia herba alba Asso* par la mesure de glycémie post prandiale après 1h, 2h et 3h à différentes doses chez des personnes atteinte de diabète de type 2.

Chapitre I

Diabète

sucré

I. Epidémiologie du diabète

Le diabète est un problème de santé publique aussi bien dans le monde qu'en Algérie. Le nombre de diabétiques dans le monde était de 150 millions en 2000.

En 2003, la Fédération Internationale du Diabète (IDF) a estimé que près de 200 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de diabète soit 2,8% de la population (<http://www.who.int/diabetes/facts/en/> consulté en janvier 2010) et en absence de mesures de prévention primaires indispensables ce chiffre atteindra 235 millions en 2025 (OMS), représentant environ 6,3% de la population mondiale (figure 1). La prévalence du diabète dans tous les groupes du monde est estimée à 4,4 % en 2030 (**Wild *et al.*, 2004**).

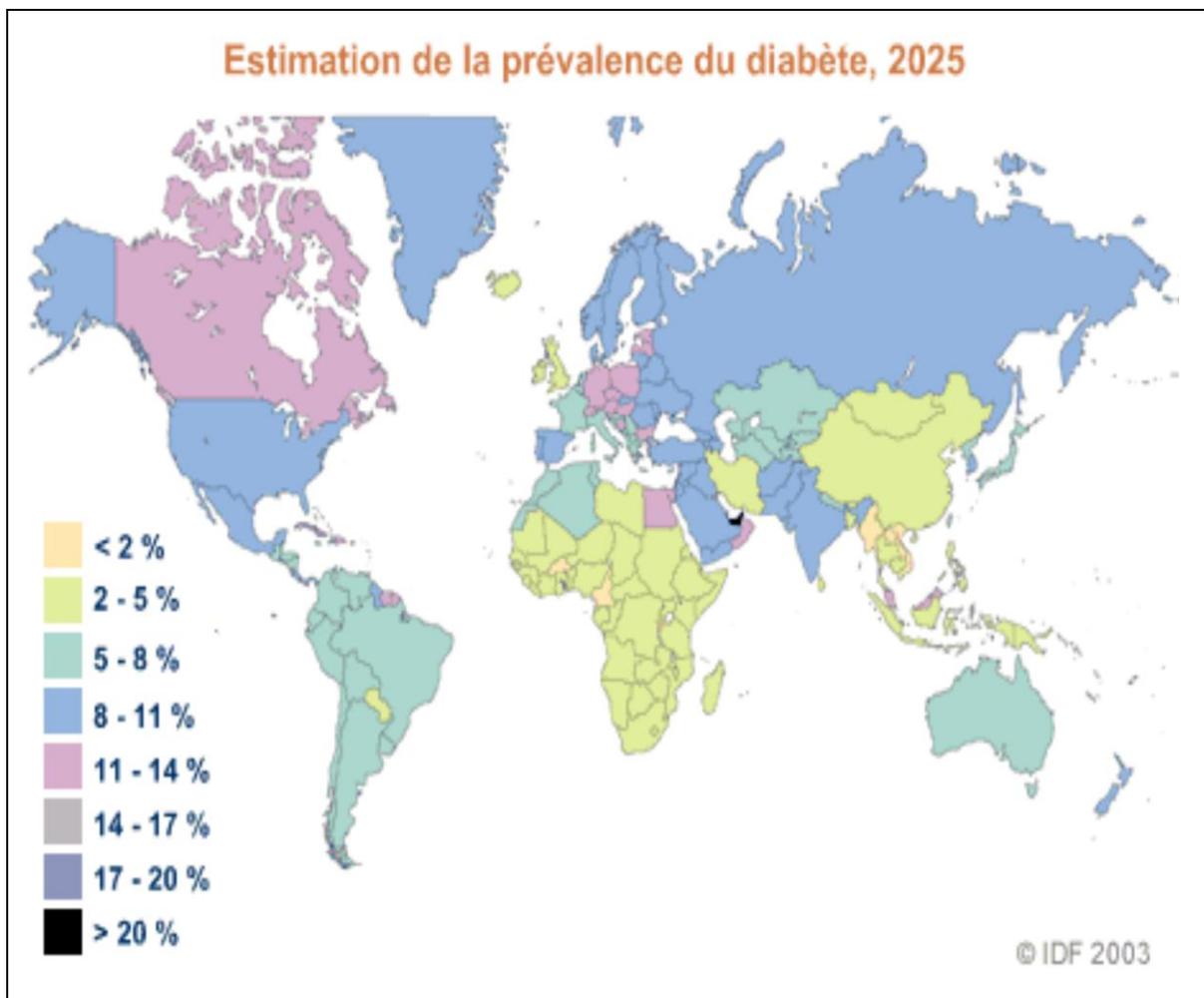
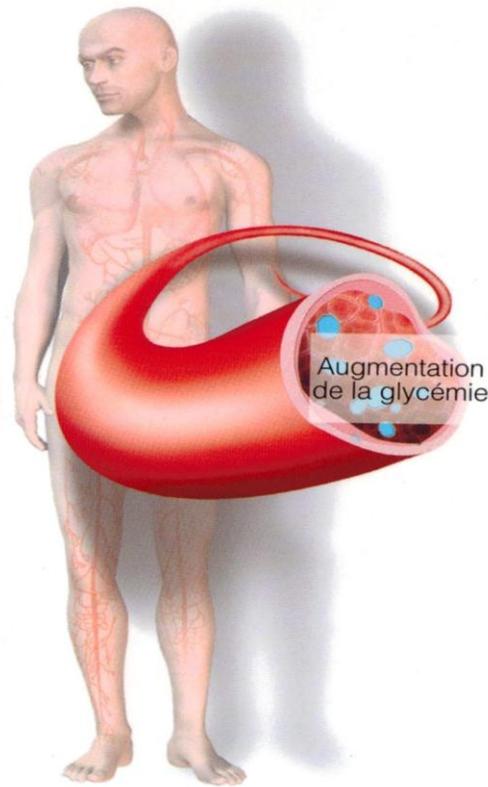
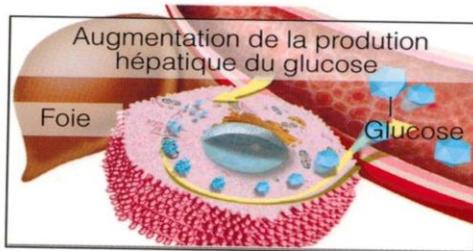
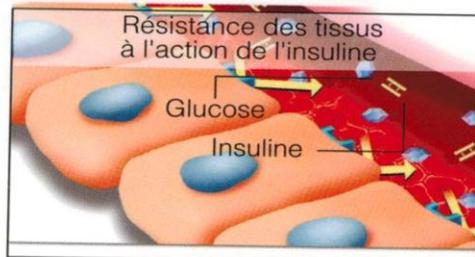
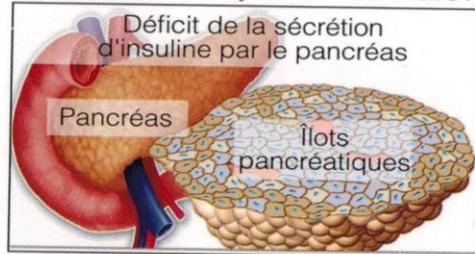


Figure 1. Estimation de la prévalence mondiale du diabète en 2025 selon la Fédération International du Diabète (IDF)

Diabète sucré

Le diabète sucré englobe un ensemble de troubles métaboliques dont l'hyperglycémie. Il existe différents types de diabètes liés à l'environnement et à la prédisposition génétique de chaque individu. Cette maladie est parmi les principaux facteurs de risque susceptibles de favoriser le développement du Syndrome Coronaire Aigu (SCA)³.



Références:
 (3) Powers AC. Diabetes Mellitus. Chapter 338. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition. McGraw-Hill. 2008.

Figure 2. Diabète sucré

Le terme de diabète englobe deux maladies différentes : le Diabète Insulino-Dépendant « DID » (type 1) qui survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans et le Diabète Non Insulino-Dépendant « DNID » (type 2), qui seul nous intéresse ici.

Le diabète sucré est une maladie en pleine expansion, en particulier le diabète de type 2 « DT2 » qui est la forme la plus fréquente et représente 90 % des cas de diabète dans le monde (**King et al.**, 1998). Ce type de diabète pose un problème de santé publique. Sa prévalence augmente parallèlement au vieillissement et au développement de l'obésité dans les populations des pays industrialisés.

L'Algérie n'échappe pas à l'épidémie du diabète, l'estimation la plus récente indique que la prévalence était de 7,4 % en 2010 pour la tranche d'âges 20-79 ans. Les études réalisées en Algérie entre 1997 et 1998 dans l'Est algérien, portant sur un échantillon de 1457 sujets âgés entre 30 à 64 ans, montre une prévalence de diabète de 8,2 %, la prévalence de l'intolérance au glucose était de 7,1 % (**Malek et al.**, 2001). Une autre étude effectuée dans l'Ouest Algérien sur 7656 individus en 2004 et 2006, a révélé une prévalence de 10,5 % pour le diabète de type 2 et de 3,7 % pour le type 1 (**Zaoui et al.**, 2007).

I.1. Diabète de type 2

Le diabète sucré de type 2 'DST2' ou « Diabète SUCRÉ Non Insulino-Dépendant 'DSNID' » est aussi appelé « diabète mature » car il survient le plus souvent chez l'adulte, autour de la quarantaine, sa prévalence augmente avec l'âge (**Peter-Riesch et al.**, 2002). Les sujets atteints sont généralement en surcharge pondérale (**Girardin et Schwitzgebel**, 2007).

Le DST2 se caractérise par une résistance à l'insuline et/ou une diminution relative de la sécrétion d'insuline (**Fagot-Campagna A. et al.**, 2000). Cela est provoqué par l'incapacité du corps à utiliser correctement l'insuline (**Dupont M. A.**, 2007).

La résistance à l'insuline est la caractéristique principale du DST2, elle augmente avec la progression de la maladie (**Martin J.**, 2004),

Le traitement de ces malades passe tout d'abord par une réduction de charge pondérale grâce à un régime alimentaire approprié et un exercice physique accru, associé à la prise d'antidiabétiques oraux (**Peter-Riesch et al.**, 2002).

Cette forme de diabète reste non diagnostiquée pendant plusieurs années parce que l'hyperglycémie se développe de façon progressive, au début, elle n'est pas suffisamment sévère pour provoquer des symptômes (**Grimaldi A.**, 2000). Ces patients ont un risque élevé de développer des complications micro et macro-vasculaires (**Diagnostic and Classification**

of Diabete Mellitus, 2008).

Diabète sucré de type 2

C'est le type le plus fréquent de diabète et la plupart des patients présentent une surcharge pondérale^{4,5}. Chez les personnes diabétiques, la production pancréatique d'insuline est insuffisante ou les cellules ne répondent pas adéquatement à l'insuline produite ou encore les deux anomalies sont associées. Par conséquent, le glucose ne peut pénétrer dans les cellules et le taux de glycémie augmente^{5,6}.

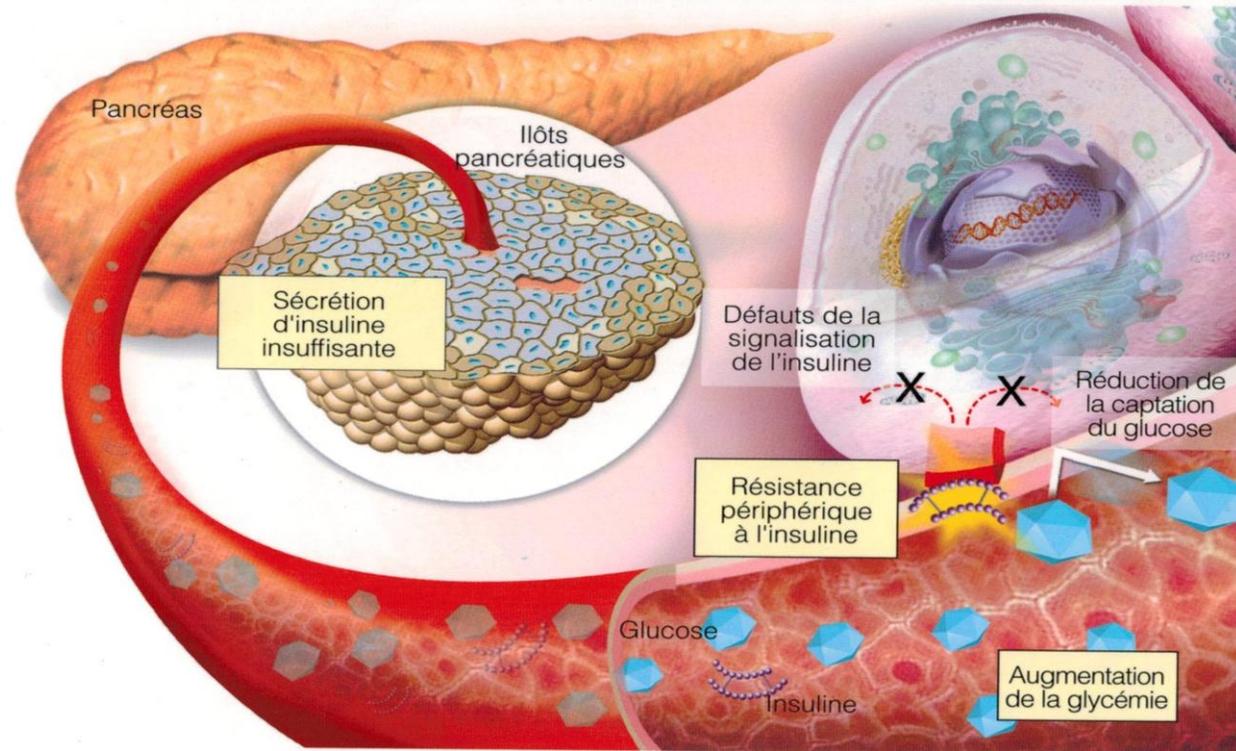


Figure 3. Diabète sucré de type 2 (Fauci, A.S., *et al.*, 2008)

I.3. Physiopathologie du diabète de type 2

La physiopathologie du diabète de type 2 reste encore énigmatique. Les facteurs comportementaux comme la sédentarité, les habitudes alimentaires et particulièrement l'obésité jouent clairement un rôle dans le développement de la maladie. (**Anderson J.W. et al.**, 1999 ; **Battacharya SK. et al.**, 1997).

L'hyperglycémie des diabétiques de type 2 est la conséquence de deux grands mécanismes physiopathologiques. Le premier correspond à une diminution de la sensibilité tissulaire à l'action de l'insuline (insulino-résistance) touchant les tissus périphériques « Muscle, Tissus adipeux et Foie » (**Féry et Paquot**, 2005 ; **Dagogo et Santiago**, 1997) ; la résistance apparaît lorsque les cellules du corps deviennent moins sensibles et éventuellement résistantes à l'action de l'insuline. Le deuxième phénomène consiste en un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques (sécrétion inadéquate de l'insuline face à l'insulino-résistance et à l'hyperglycémie) ; Lorsque l'absorption du glucose est déficiente, il y a un besoin accru d'insuline, la surproduction d'insuline par le pancréas finit par épuiser les cellules β pancréatiques et non la destruction auto-immune (**Martin J.**, 2004), le pancréas devient incapable à produire assez d'insuline. L'individu devient hyperglycémique. La production de l'insuline est tout d'abord augmentée pour palier son efficacité et l'hyperinsulinémie permet dans un premier temps de maintenir une glycémie normale (**Féry et Paquot**, 2003). Plus la maladie progresse et plus la sensibilité à l'insuline baisse (**Ferrannini et al.**, 2005).

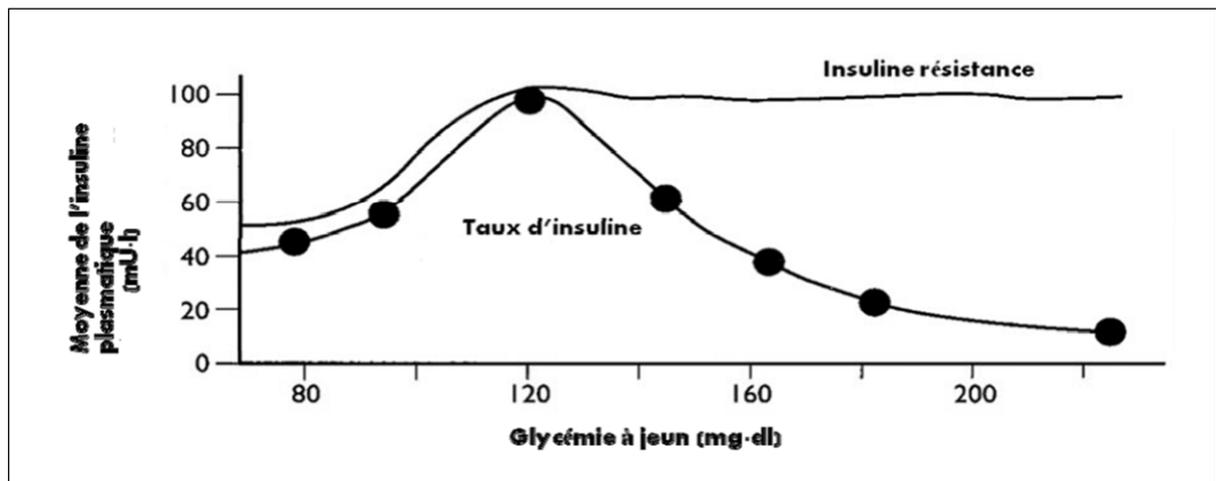


Figure 4. Courbe de Starling du pancréas pour la sécrétion d'insuline.

La sécrétion de l'insuline et la glycémie à jeun, formant une courbe appelée « courbe de Starling » (figure 04). Cette courbe représente l'insulinémie (en ordonnées) et la glycémie à jeun (en abscisse). L'insulinémie augmente en fonction de la glycémie jusqu'à l'atteinte du seuil limite fixé à 7,2 mMol (1,30 g/L), où l'insulino-sécrétion diminue avec l'ascension de la

glycémie (Lowell BB., 1999). Ce seuil de transition représente l'incapacité des cellules β pancréatiques à libérer les granules d'insuline et à s'adapter à cette hyperglycémie. Ceci marque le début du diabète de type 2. Il est à noter que la sécrétion basale de l'insuline chez les individus sains s'effectue selon un mode pulsatile (Kohjima M. *et al.*, 2008) avec des oscillations plus ou moins amples. Cette sécrétion pulsatile s'avère être beaucoup plus faible chez les diabétiques après ingestion d'un repas. Il y a alors perte du rythme oscillatoire rapide de la sécrétion de l'insuline.

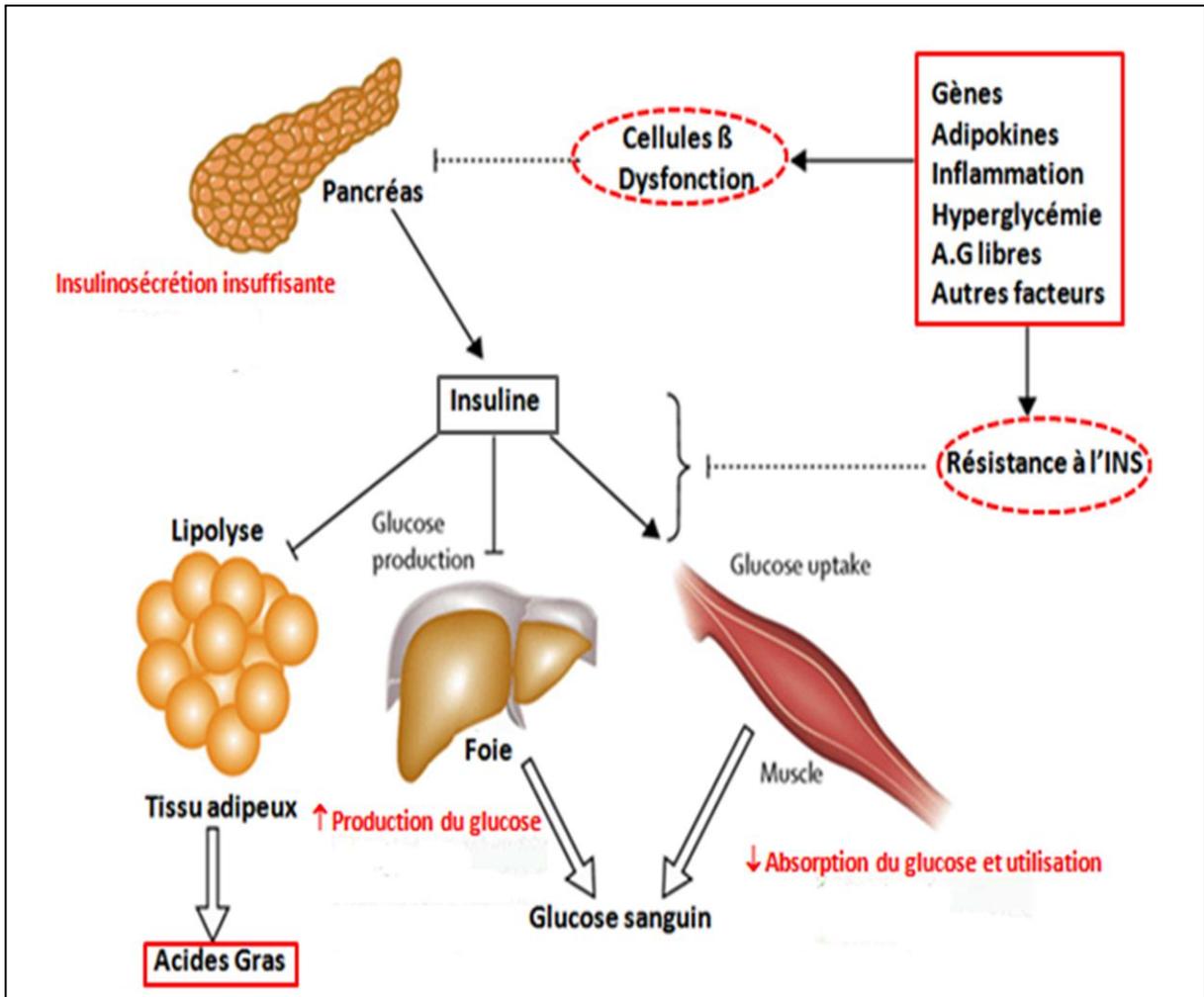


Figure 5. Physiopathologie du diabète de type 2.

Le diabète de type 2 touche principalement 4 principaux organes; Le pancréas, le tissu adipeux, le foie et le muscle. Une dysfonction au niveau des cellules β engendre une sécrétion insuffisante de l'insuline (INS). Une altération au niveau du foie mène à une surproduction du glucose hépatique. Aux niveaux des tissus adipeux, on remarque une activation de la lipolyse menant à un taux anormal des acides gras (A.G). Une anomalie au niveau du muscle conduit à une diminution de l'absorption du glucose et de son utilisation. Tous ces facteurs mènent à une hyperglycémie (Stumvoll, M. *et al.*, 2005).

Chapitre II

Phytothérapie

et Diabète

II. Place de la phytothérapie dans le traitement du diabète

La phytothérapie est une thérapie médicale qui utilise les plantes pour élaborer des remèdes destinés à améliorer le bien-être et à soigner. La phytothérapie utilise la plante ou ses extraits. Des plantes contiennent des principes actifs qui peuvent avoir les mêmes propriétés que des médicaments de synthèse. Les plantes médicinales sont faciles à utiliser, seraient potentiellement efficaces et peu coûteuses.

II.1. Utilisation de la médecine traditionnelle et alternative en thérapie traditionnelle du diabète

Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 80 % de la population mondiale, surtout dans les pays en voie de développement, ont recours aux traitements traditionnels (Tableau I) pour satisfaire leurs besoins en matière de santé et de soins primaires (Farnsworth *et al.*, 1985).

Tableau I : Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle et complémentaire dans le monde (WHO., 2002)

Pays ou régions	Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle
Afrique	80 % de la population locale pour les soins primaires
Australie	49 % d'adultes
Chine	30 % à 50 % dans les systèmes de santé. Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 95 % des hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle.
Inde	Largement utilisée. 2860 hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle.
Indonésie	70 % de la population
Japon	72 % des médecins pratiquent la médecine traditionnelle.
Thaïlande	Intégrée dans 1120 centres hospitaliers.
Vietnam	Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 30 % de la population se soigne par cette médecine.
Pays occidentaux	La médecine traditionnelle ou complémentaire n'est pas intégrée dans les systèmes de soins modernes
France :	* 75 % de la population a recours à la médecine traditionnelle au moins

Allemagne :	une fois
Etats-Unis :	* 77 % des cliniques pratiquent l'acupuncture
	* de 29 % à 42 % de la population utilisent la médecine complémentaire.

La phytothérapie est une thérapeutique alternative dans beaucoup de maladies aiguës et chroniques, elle connaît un regain d'intérêt dans de nombreux pays à travers le monde, la médecine traditionnelle assume 80% à 90% des soins de santé en Afrique (**World Health Organization. Traditional Medicine Strategy 2002-2005. WHO.Geneva, 2002. Amsterdam, 2000**). Un grand nombre de plantes sont utilisées dans les pratiques de la médecine traditionnelle. La recherche de principes actifs naturels à partir des plantes médicinales qui peuvent traiter les désordres métaboliques du diabète est d'un grand intérêt pour la santé. De nombreuses plantes sont considérées traditionnellement comme antidiabétiques (**Winters et al., 2003**). Les estimations ethnobotaniques montrent que plus de 1200 espèces végétales, soit plus de 725 genres appartenant à 183 familles, sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes et antihyperglycémiantes (**Bailey et Day, 1989; Marles et Farnsworth, 1995**) (Tableau II).

Tableau II: La monographie des plantes hypoglycémiantes (**Larousse., 2001 ; Hmamouchi, M., 1999 ;**)

Nom latin de la plante	Nom commun Français // Arabe
Trigonella foenum-graecum	Fenugrec // Halba
Oleaeur opaea	Olivier // Zitoun
Nigella sativa	Cumin noir // Sanoj
Salvia officinalis	Sauge officinale // Salmya
Verbena officinalis	Verveine officinale // Alouiza
Origanum vulgare	Origan commun // Zaater
Allium cepa	Oignon // Elbesla
Artemisia absinthium	Absinthe // Chiba

L'utilisation de ces ressources naturelles médicinales dans le traitement du diabète, ne peut être possible que par la voie des études scientifiques.

La phytothérapie dans le traitement du diabète suscite un grand intérêt. L'effet hypoglycémiant de certaines plantes médicinales est prouvé par de nombreuses études internationales et nationales (**Kasabri Violet et al.**, 2011; **Rehecho S. et al.**, 2011 ; **Long H.S., et al.**, 2010 ; **Meddah B. et al.**, 2009 ; **Tripathi Uma Nath and Deepak Chandra.**, 2009 ; **Mahdavi Vaez M. et al.**, 2008 ; **Stark A. et Madar Z.**, 1993 ; **Madar Z. et al.**, 1988).

II.2. Utilisation des plantes médicinales en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète en Algérie

Pendant longtemps, les remèdes naturels et surtout les plantes médicinales ont été le principal, voire l'unique recours de la médecine. En Algérie, les plantes médicinales et les remèdes n'ont jamais été totalement abandonnés et les gens n'ont jamais cessé de faire appel à la médecine traditionnelle, ce qui a conduit à maintenir une tradition thérapeutique vivante malgré le développement spectaculaire de la médecine moderne.

Les plantes médicinales trouvent encore leurs indications thérapeutiques dans le traitement de plusieurs maladies en Algérie, y compris le diabète, mais ce traitement traditionnel n'est pas mis en place au niveau des hôpitaux et reste limité aux patients, tradithérapeutes et herboristes.

L'Algérie bénéficie d'un climat très diversifié, les plantes poussent en abondance dans les régions côtières, montagneuses et également sahariennes. Ces plantes constituent des remèdes naturels potentiels qui peuvent être utilisés en traitement curatif et préventif (**Belouad**, 1998; **Mahmoudi**, 1986).

Des publications anciennes et récentes ont en effet rapporté qu'un grand nombre de plantes médicinales sont utilisées pour le traitement de diverses maladies (**Hammiche et Maiza**, 2006 ; **Did et al.**, 2003).

Des enquêtes ethnobotaniques récentes effectuées dans le but de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques dans l'Est et l'Ouest Algérien (**Hamza et al.**, 2009 ; **Allali et al.**, 2008) soulignent l'importance qu'occupe ce patrimoine végétal dans la pharmacopée traditionnelle et surtout dans le traitement du diabète.

De nombreuses plantes utilisées en Algérie sont réputées posséder une action antidiabétique avec un usage fréquent dans une grande partie de la population. Parmi ces plantes, certaines ont un effet déjà mis en évidence telles que : *Trigonella foenum-graecum* (**Khosla et al.**, 1995), *Artemisia herba-alba* (**Marrif et al.**, 1995 ; **Al-Shamaony et al.**, 1994; **Al-Khazraji et al.**, 1993).

Chapitre III

Artemisia

Herba alba

Chapitre III

III. « *Artemisia herba alba* asso »

Le genre *Artemisia* est un membre d'une grande variété de plantes appartenant à la famille des *Asteraceae* (*Compositae*). Plus de 300 différentes espèces de ce genre se trouvent principalement dans les zones arides et semi arides d'Afrique du Nord, d'Europe, d'Amérique, ainsi qu'en Asie. Les espèces d'*Artemisia* sont largement utilisées en médecine traditionnelle pour traiter plusieurs maladies (**Proksch**, 1992).

En commun avec plusieurs d'autres espèces de ce genre, l'*Artemisia herba alba* Asso, plante caractéristique des steppes et les déserts d'Afrique du Nord (Algérie, Tunisie et Maroc), du Moyen-Orient (Egypte, désert d'Israël et du Sinaï), en Espagne, en s'étendant dans l'Himalaya du nord-ouest (**Vernin, G. et al.**, 1995).



Figure 6. Armoise blanche dans son milieu naturel au début et à la fin de la saison de fleuraison

III.1. Description botanique

L'*Artemisia herba alba* Asso est une plante ligneuse basse de 30-60 cm (**El Rhaffari, L.**, 2008), elle se caractérise par une odeur de thymol, très verdoyante et avec de jeunes branches, les feuilles sont courtes, les fleurs sont hermaphrodites (**Ghrabi et al.**, 2008).

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. Grâce à son système racinaire très dense à la surface, l'armoïse 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 et peut profiter des fractures de la croûte, pour atteindre les poches d'humidité, notamment dans les sols à encroûtement calcaire, sa tige principale se

Chapitre III

divise en « branches » physiologiquement indépendantes les unes des autres et susceptibles de mourir sans entraîner la mort de la plante entière, l'armoise blanche présente une forte production de graines et un pouvoir de régénération élevé. La croissance végétative de l'*Artemisia herba alba* Asso à lieu à l'automne, la floraison commence en Juin et se développe essentiellement en fin d'été (**Ghrabi et al.**, 2008).

III.2. Composition chimique

La plante *Artemisia herba alba* Asso contient plusieurs métabolites : les flavonoïdes (**Segal et al.**, 1973), les huiles essentielles, les sesquiterpènes lactones (**Boriky et al.**, 1996 ; **Ahmed et al.**, 1990 ; **Segal et al.**, 1983 ; **Kelsey et Shafizaden**, 1979) aussi une composition phénolique importante ($123,95 \pm 4,3$ g / kg de masse sèche) (**Khelifi D. et al.**, 2013).

L'extrait solide de l'armoise renferme des flavonoïdes C-glycosylés (isovitexine, vicénine-2, schaftoside, isoschaftoside) et O-glycosylés (3-glucoside et 3-rutinoside de quercétine et de patulétine) (**Saleh et al.**, 1985) et des flavones méthoxylées (cirsilinéol, hispiduline) (**Salah et Jager**, 2005). Parmi les composants les plus importants des huiles essentielle on trouve les santonines (**Khafagy et al.**, 1971), des monoterpènes (72-80%) tels que (cinéole, a- et b-thuyones (7-28%), chrysanthénone (4-19%), davanone, camphre (17-33%), bornéol) (**Belhattab R. et al.**, 2012 ; **Haouari et Ferchichi**, 2009 ; **Dob et Benabdelkader**, 2006 ; **Salido et al.**, 2004 ; **Feuerstein et al.**, 1988 ; **Segal et al.**, 1987), des coumarines, des triterpènes pentacycliques et les tanins (**Gharabi et al.**, 2008).

La teneur d'armoise blanche en cellulose (17 à 33 %), en protéines (6 à 11%), en minéraux, en caroténoïdes, en matières grasses et en polysaccharides lui confère une valeur nutritive (**El Rhaffari L.**, 2008 ; **Fenardji et al.**, 1974). Sa valeur énergétique est 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) et en automne, elle augmente de nouveau (0,8 UF/kg MS) (**Gharabi et al.**, 2008).

III.3. Place d'*Artemisia herba alba* asso en phytothérapie

L'effet thérapeutique de l'Armoise le plus fréquemment cité est son utilisation dans le traitement du diabète sucré (**Tastekin et al.**, 2006 ; **Marrif et al.**, 1995 ; **Al-Shamaonyet al.**, 1994 ; **Twaijet Al-Badr**, 1988).

L'activité pharmacologique a révélé que l'extrait aqueux de la plante entière possède un effet hypoglycémiant (**Twaij et al.**, 1988 ; **Farjou et al.**, 1987). L'extrait aqueux de la partie aérienne des écorces et des feuilles a entraîné une réduction significative à 2 h de la glycémie

Chapitre III

et empêche l'élévation du niveau de l'hémoglobine glyquée alors que la réduction maximale a été atteinte dans les 3 heures, l'extrait hydro-alcoolique d'*Artemisia herba alba* réduit significativement la moyenne de la glycémie à jeun, augmentant la synthèse et la libération de l'insuline pancréatique, aussi réduit l'insulino-résistance (**Hamza N. et al.**, 2010), tandis que l'extrait aqueux des racines et l'extrait méthanolique des parties aériennes de la plante ne produisent presque aucune réduction (**Al-Khazraji et al.**, 1993 ; **Al yahya et al.**, 1986).

Son utilisation comme antidiabétique a été étudiée chez l'animal. Ces études ont montré l'action hypoglycémiant des extraits aqueux des parties aériennes de l'armoise blanche chez des rats et des lapins diabétiques et normaux (**Al-Shamaony et al.**, 1994 ; **Al-Khazraji et al.**, 1993 ; **Twaij et Al-Badr**, 1988). Chez les rats rendus diabétiques par l'alloxane, l'administration d'un extrait aqueux a montré un effet hypoglycémiant similaire à celui du répaglinide et de l'insuline (**Tastekin et al.**, 2006).

Une autre étude (**Marrif et al.**, 1995) a montré qu'un extrait aqueux à la dose de 0,39 g/kg produit une hyperglycémie transitoire suivi d'une hypoglycémie chez les souris et lapins normaux et traités par l'alloxane. (**Mansi et al.**, 2007), outre un effet hypoglycémique, mettent en évidence un effet hypolipémiant chez le rat rendu diabétique par l'alloxane.

L'administration de la plante entière écrasée sous forme de capsule par gavage (0,5 g/kg/j pour 16 semaines) à des lapins normaux et rendus diabétiques par l'alloxane, produit une réduction de la glycémie à jeun dans les deux groupes. Elle inhibe la réduction de l'activité de la glucokinase hépatique et du dinitrophénol (DNP)-stimulated mitochondrial ATPase (DSMATPase). Les effets obtenus sont inférieurs à ceux observés chez les lapins traités par l'insuline, mais persistent une semaine après l'arrêt du traitement par l'armoise blanche. La mise à jeun de ces lapins normaux et diabétiques pendant 72 h provoque une réduction de l'activité de la glucokinase, mais le prétraitement par l'armoise blanche inhibe cette réduction de l'activité enzymatique (**Al-Lami et Farjou**, 1990).

Une étude clinique (**Al-Waili**, 1986) concernant le traitement du diabète par l'armoise a été réalisée sur 13 sujets diabétiques volontaires (10 hommes et 3 femmes). Les sujets présentaient soit un diabète de type 1 (1 seul sujet traité avec de l'insuline), soit un diabète de type 2 : 8 sujets traités avec des hypoglycémiant oraux et 4 soumis à un régime de restriction alimentaire sans traitement médical dont 2 présentaient une obésité. L'extrait aqueux de l'armoise blanche était administré à raison d'un demi-verre d'eau toutes les 12 heures pendant des durées variables adaptées à chaque patient. Les résultats montrent une diminution de la glycémie à des valeurs normales voire inférieures et une amélioration de l'état des sujets

Chapitre III

diabétiques, sans présence d'effet secondaire chez les 12 sujets traités (diabétiques de type 2) par l'extrait. Cet effet est expliqué par la présence de composés ayant un effet hypoglycémiant et améliorant les symptômes des patients diabétiques.

Une autre étude clinique réalisée sur 30 sujets volontaires (16 femmes et 14 hommes) a montré l'effet de l'armoise sur l'hypertension artérielle et le rythme cardiaque (**Tahraoui A. et al.**, 2007 ; **Al-Waili**, 1988). Les sujets traités pendant 4 semaines avec l'extrait aqueux de l'armoise blanche (50ml toutes les 12 heures) montrent une diminution de la pression artérielle et du rythme cardiaque

En plus du diabète, l'extrait aqueux des parties aériennes de la plante possède un effet antihyperlipidémique ; il réduit les triglycérides, le cholestérol total, les phospholipides et HDL-cholestérol aussi il protège contre les pertes de poids corporel chez les diabétiques (**Hamza N. et al.**, 2011 ; **Al-Shamaonyet al.**, 1994), la dose utilisée est de 0,39 g d'extrait / kg de poids corporel (équivalent à 2,3 g de plante en poudre/ kg de poids corporel) par voie orale. La DL₅₀ pour l'extrait est de 3,6 g / kg de poids corporel ce qui représente 21,3 g de plante en poudre / kg de poids corporel (**Husni A. et al.**, 1988). L'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* Asso est utilisé traditionnellement en Afrique du nord pour soigner la bronchite, l'abcès, les diarrhées et comme vermifuge (**Gharabiet al.**, 2008), en Jordanie comme un antidote contre les venins de plusieurs types de serpents et de scorpions (**Twaij& Al-Badr**, 1988), l'entérite et les troubles intestinaux (**Yashphe et al.**, 1987). Les extraits méthanoliques d'*Artemisia herba-alba* possèdent : une activité anticancéreuse sur plusieurs lignées cellulaires humaines (cancer de la vessie, cancer du larynx et de la leucémie myéloïde humaine), activité antioxydante et une activité anti-inflammatoire (**Khelifi D. et al.**, 2013). L'huile essentielle de l'Armoise est riche en principes actifs très demandés par les industries médicinales, pharmacologiques et cosmétologiques (**Imelouane B. et al.**, 2007). L'extrait de l'huile essentielle a un effet antispasmodique et une activité antibactérienne sur *Escherichia coli*, *Shigella sonnei* et la *Salmonelle typhose*. Cette activité a été assimilée à linalool, pinocarveneol et surtout terpène 4-ol (**Mighri H. et al.**, 2010 ; **Yashphe et al.**, 1987).

Chapitre IV
Nutraceuti-
ques

VI. Les produits nutraceutiques

Le terme nutraceutique est apparu en 1989 ; il vient de la conjonction des mots « **nutritif** » et « **pharmaceutique** », désignant les aliments présentant des effets bénéfiques pour la santé (Vicien, C., 1989).

Les produits nutraceutiques laissent entrevoir de grandes possibilités pour améliorer la santé de la population. (Anonyme, 2012).

IV.1. Définition des nutraceutiques

« Un *produit nutraceutique* (aliment nutraceutique) est fabriqué à partir d'aliment, mais vendu sous forme de pilules ou poudres (potions) ou sous d'autres formes médicinales qui ne sont pas généralement associées à des aliments et il s'est avéré avoir un effet physiologique bénéfique ou assurer une protection contre les maladies chroniques. » (Bureau des sciences de la nutrition de la Direction des aliments de Santé, www.hc-sc.gc.ca).

Ces produits intègrent une composante santé « *ingrédient actif* » présent à l'état naturel dans un aliment qui procure un effet bénéfique pour la santé et se distinguent des aliments conventionnels par des propriétés qui les rapprochent des médicaments. (Office de la langue française, 2002).

D'autres termes sont parfois utilisés pour désigner les nutraceutiques : vitamines, suppléments alimentaires, designer Food, composés phytochimiques. (Rivard-Gervais N., 2001).

IV.2. Généralités sur les médicaments

L'homme a commencé par se soigner par ce qu'il trouvait dans son environnement. Puis grâce à la chimie, il a identifié les principes actifs provenant des plantes. Ensuite, grâce au progrès de la chimie organique, à partir du 19^e siècle, sont apparus des principes actifs de synthèse. Puis les médicaments apparus récemment issus des biotechnologies et du génie génétique.

Les médicaments d'origine naturelle sont à l'origine de nombreux principes actifs d'espèces animales ou végétales

IV.2.1. Définitions des médicaments

➤ *Selon l'organisation Mondiale de la Santé « OMS »*

Il s'agit de « Toute substance ou produit utilisé ou destiné à être utilisé en vue de modifier ou d'étudier un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt du sujet auquel il est administré ».

Chapitre IV

➤ *Selon le Code de Santé Publique « CSP »*

« On entend par médicament :

- toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales...
- toute substance ou composition pouvant être utilisée... en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques...»

IV.2.2. Les composants d'un médicament

Le médicament est rarement une substance seule. Il s'agit généralement d'un produit multi-composant, plus ou moins complexe.

➤ *Le principe actif « P.A »;*

Substance bioactive, molécule active, responsables de l'activité pharmacologique.

Le principe actif peut exister sous plusieurs formes ou sous la forme de dérivés tels que les sels hydrate. Le choix se fera en fonction du mode d'administration, de considérations, de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité (**Wouessi D.**, 2011).

➤ *Les excipients «substance auxiliaire » ;*

Les substances auxiliaires sont des matières premières non actives pharmacologiquement destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutique à titre différent de celui de principe actif, elles sont destinées à la mise en forme de ses préparation ou à y être incorporées.

Les excipients utilisée en pharmacie sont extrêmement nombreuse ce qui s'explique par la diversité des caractéristique physique et chimique des principes actifs donc ils doivent-ils être les auxiliaires et d'autre part par la variété des rôles qu'ils ont à jouer.

Ceux –ci sont de trois sortes :

- Faciliter l'administration des principes actifs.
- Améliorer l'efficacité du principe actif.
- Assurer la stabilité et par conséquent jusqu' à la limité d'utilisation fixée.

Ces différents rôles seront précis pour chaque catégorie d'excipient et par rapport à des formes pharmaceutiques (**Wouessi D.**, 2011).

IV.2.3. Formes galéniques, Voies d'administration:

Chapitre IV

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique.

La galénique est la science et l'art de conserver et de présenter les médicaments de la manière la plus adaptée à leur mode d'administration avec la garantie d'un dosage précis d'une stabilité satisfaisante et d'une utilisation simple permettant l'observance d'un traitement (Bourne C., 2008).

Le choix de la forme pharmaceutique dépend de (Wouessi D., 2011) :

- ✓ L'action recherchée (locale, systémique)
- ✓ La rapidité d'action (immédiate ou pas)
- ✓ La durée d'action (courte, longue)
- ✓ La nature du principe actif (soluble, compressible, sensible au UV
- ✓ La voie d'administration
- ✓ Patient (enfant, adulte, inconscient, physiopathologie)
- ✓ La stratégie thérapeutique (dose unique, traitement chronique..)

Tableau III. Classification des formes galéniques selon la voie d'administration (Wouessi D., 2011).

Voies d'administration	Définition	Formes galéniques	Avantages et inconvénient
Orale	Elle est adoptée pour la plupart des principes actifs, les trois quarts des prescriptions concernant cette voie.	<p>Solide : Poudre orale, sachet, gélules, comprimés, granulés.</p> <p>Liquides : sirop, gouttes buvable.</p>	<p>Avantages : c'est la voie la plus simple, la plus économique, ne demande pas de stérilisation.</p> <p>Inconvénients : l'absorption se passe lentement dans le sang, l'acidité de l'estomac détruit certains médicaments (insuline).</p>

Parentérale	Qui ne nécessite pas la résorption à travers une membrane entérique dans la circulation portale et un transport immédiat vers les lieux de transformation des médicaments dans le foie.	Préparation injectable, préparation pour perfusion I.V, poudre pour injection ou perfusion I.V.	Avantages : rapidité d'action, évite la destruction de principe actif par les sucs digestifs. Inconvénients : risque d'infection, effet douloureux.
Percutané	Les préparations sont appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale au transdermique du principe actif.	Pommades, gels, crèmes.	Avantage : Facile et simple Inconvénients : A usage limité.
Rectale	C'est l'administration d'un médicament dans le rectum sur la muqueuse rectale	Suppositoires, pommade rectale, capsule rectale.	Avantages : la vitesse d'absorption dans le rectum est plus grande, pas d'altération avec les enzymes digestives Inconvénients : La résorption se fait en grande partie par les vaines hémorroïdale donc elle n'évite pas les barrières hépatiques.
Vaginale	Généralement pour une action locale en raison de la perméabilité plus faible que celle des autres muqueuses.	Capsule vaginale, ovules.	Inconvénient : Perméabilité très faible
oculaire	Ce sont des préparations destinées à être appliquées sur le globe oculaire et conjonctif ou à être introduites dans le cul de sac conjonctif de l'œil.	Collyres.	Avantage : Utilisation facile. Inconvénient : la durée de conservation est très limitée.

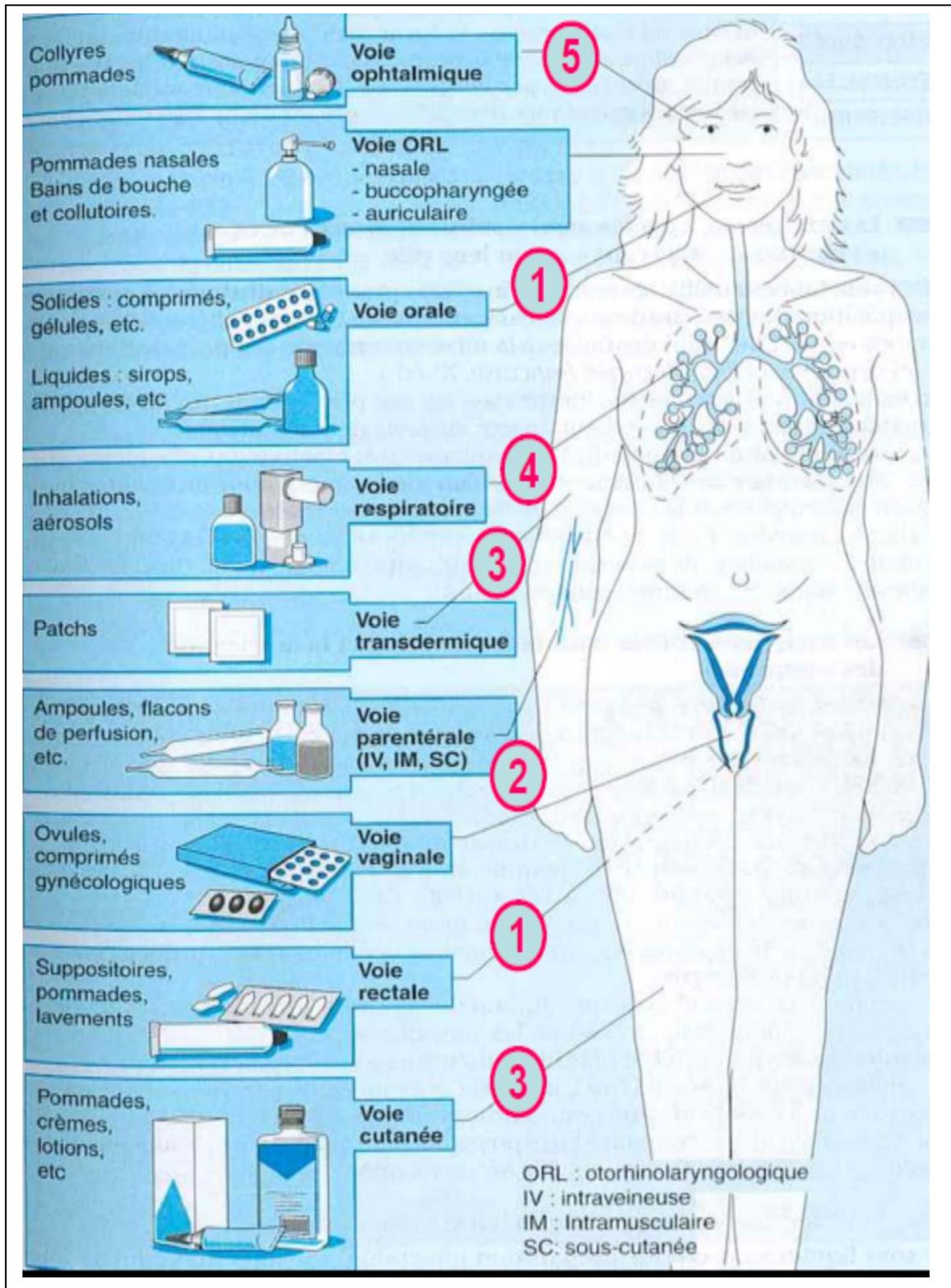


Figure 7. Quelle forme galénique pour quelle voie d'administration ?

IV.2.4. Les médicaments d'origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutiques « phytothérapie » est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt.

Trois principales modes d'utilisation des végétaux en thérapeutique (**Wouessi D.**, 2011):

➤ ***Plantes entières ou parties de plantes: Drogues végétales***

Matières premières brutes, plantes ou parties de plantes ayant subi le minimum de manipulation et de transformation avant utilisation.

➤ ***Préparations à base de plantes: préparations extractives***

Produits obtenus en traitant les plantes de façon à réunir les constituants actifs sous un volume réduit de liquide (solvant).

IV.2.4.1. Les formes de préparation et les voies d'administration des plantes

IV.2.4.1.1. Formes de préparation

Le mode de préparation d'un produit phytothérapeutique peut avoir un effet sur la quantité d'ingrédient actif présent. Le moment et la saison de la récolte de la plante, ainsi que le type du sol où elle pousse, peuvent également influencer son efficacité.

Pour produire une préparation, on commence généralement par moulinier les parties de la plante qui ont des propriétés médicinales. La matière végétale ainsi moulue est appelée macérat. Selon le type de plante, le macérat peut être séché avant d'être moulu. On trempe ensuite le macérat dans un liquide pour en extraire les ingrédients actifs. Ce liquide est appelé solvant, et il existe plusieurs méthodes pour effectuer cette opération (**BOUXID H.**, 2012).

❖ ***Infusions***

- Macérat : habituellement des feuilles ou des fleurs séchées
- Solvant : eau

On fait une infusion en versant de l'eau bouillante ou presque bouillante sur le macérat séché. On peut laisser reposer l'infusion sous un couvercle de quelques minutes à plusieurs heures, selon la plante qu'on emploie et la force que l'on désire obtenir.

❖ ***Décoctions***

- Macérat : généralement des racines et de l'écorce
- Solvant : eau

Chapitre IV

On fabrique les décoctions en mélangeant le macérat et le solvant à température ambiante. On chauffe ensuite lentement le mélange ou on le fait bouillir pendant un laps de temps variable. D'une part, on ne peut préparer de décoction lorsque la chaleur détruit les ingrédients actifs. D'autre part, la chaleur peut accentuer les effets de certains ingrédients actifs.

❖ *Macération aqueuse*

On maintient la plante médicinale fragmentée dans l'eau froide, au frais, pendant 12 à 24 heures, on remue de temps en temps, on filtre, à utiliser dans les 6 heures.

❖ *Teintures :*

- Macérat : n'importe quelle matière végétale moulue.
- Solvant : concentrations variables d'eau et d'alcool ou d'autres solvants comme le vinaigre ou la glycérine.

Pour fabriquer les teintures, on trempe le macérat dans le solvant, puis on le presse pour en faire sortir le liquide. Les solvants formés de plusieurs substances permettent d'extraire les ingrédients actifs du macérat avec plus d'efficacité que l'eau seule. Pour améliorer le processus de préparation, on peut laisser le mélange reposer plus longtemps ou l'exposer à la lumière du soleil ou à la chaleur. Bien que les teintures soient plus puissantes que les infusions ou les décoctions, leur puissance peut varier. La puissance d'une teinture est habituellement traduite par le rapport macérat-solvant.

❖ *Extraits (liquides et solides)*

- Macérat : n'importe quelle matière végétale moulue
- Solvant : concentrations variables d'eau et d'alcool ou d'autres solvants comme le vinaigre ou la glycérine.

Bien que les extraits soient semblables aux teintures, ils sont plus concentrés parce que l'alcool (ou l'autre solvant) est enlevé par distillation, une opération qui peut se faire à chaud ou à froid. Les extraits liquides ont été distillés jusqu'à ce que la plus grande partie de l'alcool ait disparu. Les extraits solides ont été distillés jusqu'à ce que tous les liquides aient disparu.

IV.2.4.1.2. Les voies d'administrations

Pour ces modes de préparation, il existe plusieurs méthodes d'utilisation (**BOUXID H., 2012**):

- La voie orale : c'est la voie la plus utilisée.
- Lotion : à application sur la peau.
- Inhalation : des vapeurs chaudes émanant du liquide de préparation.
- Bain ou lavement.

IV.2.4.2. Les principes actifs hypoglycémians des plantes médicinales

Le ou les principes actifs d'une plante médicinale sont les métabolites naturellement présents qui lui confèrent son activité thérapeutique. Ces composants sont souvent en quantité extrêmement faible en ce qui concerne les métabolites secondaires. Les plantes sont une source inépuisable de substances pharmacologiques (alcaloïdes, polyphénols, terpènes, polysaccharides, etc.) qui procurent des propriétés curatives appréciables. Ainsi, sur 252 médicaments considérés comme essentiels par l'OMS, plus de 11 % sont exclusivement produits à partir de plantes médicinales (Rates, 2001).

IV.2.4.2.1. Alcaloïdes

Plusieurs alcaloïdes isolés à partir de plantes médicinales ont montré une action hypoglycémiant sur différents modèles animaux tel que : La berbérine, le mode d'action est dû en partie à l'inhibition de l' α -glucosidase et à la diminution du transport du glucose à travers la barrière intestinale (Singh *et al.*, 2003). La catharanthine, la vindoline et la vindolinine ; diminuent également le taux de glucose sanguin chez des rats normaux rendus diabétiques par la streptozotocine (Chattopadhyay, 1999). L'harmane, le norharmane, le pinoline et les bêta-carbolines ont une action insulinosécrétoire provoquant l'élévation du calcium cytosolique par la suite l'augmentation de la sécrétion d'insuline de deux à trois fois (Squires *et al.*, 2004 ; Kirtikar et basu, 1993).

IV.2.4.2.2. Polyphénols

Les polyphénols ont des activités hypoglycémiantes, ils augmentent la captation du glucose par les tissus périphériques (Anderson et Polansky, 2002 ; Cheng et Liu, 2000). (Gray et Flatt, 1997). Certains polyphénols pourraient avoir une action sur la glycémie en modifiant la réabsorption rénale du glucose (Dimitrakoudis *et al.*, 1992). Les flavonoïdes pourraient diminuer l'efflux de glucose en inhibant les transporteurs GLUT 1, GLUT 2 et SGLT 1 du glucose (Martin *et al.*, 2003 ; Dimitrakoudis *et al.*, 1992). Certains flavonoïdes tels que : la quercétine, la naringénine, le chrysin augmentent significativement la sécrétion d'insuline. La quercétine diminue également les taux de glucose chez des rats diabétiques en réponse à un test de tolérance au glucose. Elle réduit significativement le cholestérol et les triglycérides plasmatiques, augmente l'activité des glucokinases hépatiques probablement par l'augmentation de la sécrétion d'insuline, à partir des îlots pancréatiques des rats diabétiques (Vessal *et al.*, 2003).

Chapitre IV**IV.2.4.2.3. Terpènes**

Les triterpènes et les glucosides stéroïdiques sont des composés bioactifs présents naturellement dans plusieurs plantes ayant une activité hypoglycémiant connue (**Rao et al.**, 1999). Le charantine a un effet «insuline-like» responsable de l'activité hypoglycémiant notamment dans le diabète de type 2 (**Ng et al.**, 1986). L'andrographolide (diterpénoïde lactone) exerce une activité hypoglycémiant significative (**Hou et al.**, 2003).

IV.2.4.2.4. Polysaccharides

Plusieurs plantes hypoglycémiantes contiennent des polysaccharides possédant une activité hypoglycémiant. Les résultats des études indiquent que ce polysaccharide augmente l'insulinémie, en réduisant la glycémie et en améliorant la tolérance au glucose (**Quanhong et al.**, 2005).

IV.2.4.2.5. Polypeptides et acides aminés

Ces substances exercent un excellent effet dans le traitement du diabète. Parmi ces composants: p-insuline « bitter polypeptide gourde», ginseng glycopeptides, α -methyllenecyclopropylglycine; S-allylcysteinesulfoxide (**Li et al.**, 2004).

Cette liste des composés cités ci-dessus n'est pas exhaustive, les plantes médicinales renferment des fibres, des vitamines, des minéraux et autres acides qui peuvent également avoir une activité hypoglycémiant.

IV.2.4.3. Mécanismes d'action des plantes médicinales antidiabétiques

Les plantes possèdent plusieurs principes actifs qui leur permettent d'avoir une action sur l'organisme. Dans le cas du diabète, elles ont une action hypoglycémiant, dont le mécanisme diffère ainsi que le principe actif responsable. Parmi les constituants des plantes ayant une activité hypoglycémiant, on trouve les polysaccharides, les peptides, les alcaloïdes, les glycopeptides, les triterpénoïdes, les acides aminés, les stéroïdes, les flavonoïdes, les phénols, les coumarines, les ions inorganiques et les guanidines.

Une très grande variété de mécanismes est impliquée dans la baisse du niveau de glucose du sang ceci est dû à la grande variété des classes chimiques des constituants hypoglycémiant provenant des plantes.

L'activité antidiabétique des plantes peut dépendre de plusieurs mécanismes (**Jarald Edwin et al.**, 2008) :

- Réduction de la résistance à l'insuline

Chapitre IV

- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules bêta ou/et inhibition du processus de dégradation de l'insuline
- Apport de quelques éléments nécessaires comme le Calcium, le Zinc, le Magnésium, le Manganèse et le Cuivre pour les cellules bêta.
- Régénération ou/et réparation des cellules pancréatiques bêta
- Effet protecteur de la destruction des cellules bêta
- Augmentation du volume et du nombre de cellules dans les îlots de Langerhans
- Inhibition de la réabsorption rénale du glucose
- Inhibition de β -galactosidase, de α -glucosidase et de α -amylase (**Sudha et al.**, 2011)
- prévention du stress oxydatif, qui peut être impliqué dans le dysfonctionnement des cellules bêta remarqué dans le diabète.
- Stimulation de la glycogénèse et de la glycolyse hépatique.
- Prévention de la conversion de l'amidon en glucose.
- Diminution des activités du cortisol.

Tableau IV : Plantes sélectionnées possédant une activité antidiabétique selon différents modes d'action

Plante	Effet	Mécanismes d' action
<i>Coriandumsativum</i>	antihyperglycémiant	action sur l'insulino-sécrétion, activité« insuline-like» (Gray et Flatt , 1999a)
<i>Medicagosativa</i>	antihyperglycémiant	action sur l'insulino-sécrétion, activité« insuline-like» (Gray et Flatt , 1997)
<i>Viscum album</i> (<i>mistletoe</i>)	antidiabétique	action sur la sécrétion d'insuline (Gray et Flatt , 1999b)
<i>Agrimonyeupatoria</i>	antihyperglycémiant	action sur l'insulino-sécrétion, activité« insuline-like», augmentation (<i>agrimony</i>) de l'utilisation du glucose par le muscle (Gray et Flatt , 1998)
<i>Asparagus</i> <i>adscendens</i>	antihyperglycémiant	action sur la sécrétion d'insuline, amélioration de l'action de l'insuline, inhibition de la digestion de l'amidon (Matthews et al. , 2006)
<i>Ipomoeaaquatica</i>	antihyperglycémiant	inhibition de l'absorption du glucose au niveau intestinal (Sokenget al. , 2007)
<i>Neriumindicum</i>	antihyperglycémiant	inhibition de l'activité de l' α -glucosidase (Ishikawa et al. , 2007)

Chapitre IV

<i>Phyllanthus amarus</i>	hypoglycémiant	inhibition de l'activité de l' α -amylase (Ali et al. , 2006)
<i>Artemisia pallenswall</i>	antihyperglycémiant	inhibition de la réabsorption du glucose ou augmentation de l'utilisation périphérique du glucose (Subramoniam et al. , 1996)
<i>Coccinia indica</i>	antihyperglycémiant	arrêt de la synthèse du glucose par dépression de l'enzyme glucose-6-phosphatase et fructose-1-6-biphosphatase, augmentation de l'oxydation du glucose par l'activation de l'enzyme glucose-6- dehydrogénase (Shibibet et al. , 1993). Action insulinosécrétrice (Azad Khan et al. , 1979), agit comme l'insuline par la correction de l'élévation des enzymes glycolytiques, restauration de l'activité des lipoprotéines lipases dans la voie lipolytique avec contrôle de l'hyperglycémie (Kamble et al. , 1998)
<i>Ipomoea batatas</i>	hypoglycémiant	réduction de l'insulino-résistance (Kusano et Abe , 2000), action possible par inhibition de la maltase et non par inhibition du transport de sucrase et glucose au niveau de la barrière intestinale (Matsui et al. , 2002)
<i>Momordica cymbalaria</i>	hypoglycémiant	augmentation du glycogène hépatique (Rao et al. , 1999)
<i>Mucuna pruriens</i>	antihyperglycémiant	action possible à travers la stimulation de la sécrétion d'insuline et/ou par une action directe sur «l'insuline-like» due à la présence de traces d'éléments : manganèse, zinc, etc (Akhtar et al. , 1990)

IV.2.4.4. Précautions d'emploi

Certaines plantes contiennent des principes actifs qui peuvent être extrêmement puissants, d'autres sont toxiques à faible dose. Le fait que l'on n'utilise que des plantes ne signifie pas que cela est sans danger.

La pharmacologie reconnaît l'action bénéfique de certaines plantes et s'attache donc à extraire le principe actif. La consommation « brute » de la plante induit la consommation d'autres produits contenus dans la plante que le principe actif, ne permettant ainsi pas de connaître la dose exacte de principe actif ingéré entraînant un risque de sous-dosage ou de surdosage. Pour certains médecins phytothérapeutes, les autres principes vont atténuer les effets secondaires en entrant en interaction.

Il faut noter que la composition d'une plante peut varier d'un spécimen à l'autre, dépendant du terrain, des conditions de croissance, d'humidité, de température, d'ensoleillement, de même, il ne faut pas utiliser des plantes d'origine douteuse puisque les facteurs de pollution : la cueillette et les méthodes de conservation, de stockage... peuvent altérer les propriétés des plantes. Il convient aussi d'éviter les plantes sèches vendues sous sachet transparent car la lumière altère en partie leurs propriétés (BOUXID H., 2012).

IV.3. Bonne pratique de fabrication

Les matières premières à usage pharmaceutique sont : fabriquées, stockées selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (Wouessi D., 2011). Dès lors que la préparation est réalisée, le processus doit suivre les bonnes pratiques de préparation afin de conserver l'unicité des procédures. (Anonyme, 2011)

L'article L. 5121-5 du code de la santé publique (CSP) dispose que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments (Bulletin officiel spécial, 2007). Les opérations de préparation et de conditionnement suivent des procédures documentées : elles répondent aux présents principes de bonnes pratiques de préparation (BPP) (AFSSAPS) en vue d'obtenir des préparations conformes à la qualité requise. En effet, les BPP visent à améliorer la sécurité des préparations à toutes les étapes de leur fabrication de la réception des matières premières utilisées jusqu'à l'obtention du produit fini.

ETUDE EXPERIMENTALE

Hypothèse, but et objectifs

But de l'étude

Le présent travail a pour but de développer un produit nutraceutique à base *d'Artemisia herba alba* pour un usage antidiabétique.

Objectifs spécifiques

- Développer et fabriquer un produit nutraceutique à base d'armoise blanche à échelle industrielle.
- Etudier l'impact du produit développé sur la glycémie à jeun.
- Etudier l'impact du produit développé sur la glycémie post prandiale.
- Optimiser la posologie du traitement.
- Déterminer le temps d'action optimal du produit.
- Etudier l'impact du produit développé sur l'hémoglobine glyquée.

Hypothèse

L'armoise blanche a un effet hypoglycémiant sur les sujets atteints de diabète type 2.

I. Matériel

I.1. Production Galénique

1. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé pour ce travail est l'armoise blanche « *Artemisia herba alba asso* », provenant des steppes algériennes, issue de la récolte 2012.

2. Appareils

- Balance électrique
- Balance de précision (Scout Pro, 200g).
- Blistéreuse (CAM, 2006, Capacité : 5000 blisters/heure, Vitesse : 51 cycles/minute)
- Broyeur
- Encartonneuse (CAM, 2006, 100 étuis/ minute, Vitesse : 140 coups/minute)
- Machine de remplissage des gélules « Géluleuse » (CAP8 Américaine semi-automatique, 2009, Capacité : 20000 à 29000 gélules/heure)
- Mélangeur en tambour V (Capacité : 250 litres, Vitesse : 15 tours/minute)
- Pompe sèche (Orion KRX6, Capacité : 450 mm HgG)
- Transformateur

3. Réactifs

- Alcool 70%
- Aluminium
- Bleu de méthylène

4. Autres

- Blouse
- Coiffe
- Dessiccateur
- Gants
- Gélules vides fabriquées à partir de gélatine bovine
- Masque
- Polychlorure de vinyle
- Couvres chaussures

I.2. Activité du produit

1. Appareils

- Analyseur biochimique (ERMA INC Model AE-600N)
- Bain mari (Jouan)
- Centrifugeuse (Nahita Model 2698-9)
- Glucomètre (One Call Plus USA)
- Spectrophotomètre (SECOMAM)

2. Ustensiles

1. Autopiqueur
2. Bandelettes réactives
3. Bandelettes urinaires (AraGen)
4. Colonne de résine échangeuse de cation
5. Coton
6. Gants
 - Garrot
 - Désinfectant
 - Micropipettes (50 µl, 200 µl, 1000 µl)
 - Portoirs
 - Récipient
 - Seringue

7. Verrerie

- Tubes à essais (EDTA, Héparine et secs)

3. Réactifs

- Réactif 1 « Tampon Enzyme » (100mmol/L Tampon Tris pH=7, 0.3 mmol/l Phénol)
- Réactif 2 « Chromogène » (10000 U/L Glucose oxydase, 1000 U/l Peroxydase, 2,6 mmol/l Amino 4 antipyrine)
- Réactif 3 « Etalon » (1g/L Glucose)
- Réactif 1 (50mmol/L Potassium biphtalate + Détergent pH 5)
- Réactif 2 (48 mmol/L Tampon phosphate pH 6,5 + 0,95 g/l Sodium azide)
- Réactif 3 (72mmol/L Tampon phosphate pH 6,4 + 0,95 g/l Sodium azide)
- Réactif 4 « Micro-colonne

II. Méthodologie

II.1. Production Galénique

II.1.1. Préparation de la plante

i. Principe

Il consiste à transformer la plante brute en principe actif « PA ».

ii. Mode opératoire :

- Laver la plante brute en utilisant l'eau.
- Mettant la plante à l'ombre à température ambiante afin de la sécher puis broyer la partie aérienne de la plante ce qui résulte une poudre représentant le principe actif « PA ».



Figure 8. Plante brute en poudre

II.1.2. Procédures de fabrication

II.1.2.1. Préparation de la matière première

i. Principe

Préparer la matière première à partir du PA et des excipients en utilisant un mélangeur en tambour V.

ii. Mode opératoire

- Mélanger le PA et les excipients
- Homogénéiser le mélange en utilisant un mélangeur à tambour en V (15 tours/minute), jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène (matière première).



Figure 9. Mélangeur à tambour en V

II.1.2.2. Réception et pesée de la matière première

i. Principe :

Réception, pesée et identification de la matière première.

ii. Mode opératoire :

- Peser la matière première (Balance électrique) (7900g).
- Identifier la matière première :



Figure 10. Salle de réception de matière première

- Nom du produit : Dégival.
- Forme de dosage : Gélule.
- Date de fabrication : 06/03/2013.
- Date de péremption : 06/03/2015.
- Type de conditionnement I : Blisters
- Type de conditionnement II : Boite de blisters

II.1.2.3. Remplissage des gélules

i. Principe :

Remplir les gélules vides par 250 mg de matière première à l'aide d'une Géluleuse CAP8 (Houhou F., Al amir A., 2001).

ii. Mode opératoire :

- Désinfecter par l'alcool 70%.
- Fixer solidement le disque de remplissage et les dispositifs de fixation des pièces de recharge.
- Les gélules vides et la poudre sont mises en ordre.
- Placé le disque de remplissage vide sur la table rotative munie du système d'orientation semi-automatique.
- Mettre en marche le bouton du poste d'orientation des gélules. Le disque de remplissage sera chargé de gélules.
- Tourner manuellement le disque chargé pour achever la séparation des gélules (corps, têtes).
- Retirer le disque de remplissage de la table rotative puis enlever le disque pour les têtes des gélules (disque supérieur).
- Remplir le disque pour les corps des gélules (inferieur) par la poudre (250mg).
- Nettoyer le surplus de la poudre.
- Mettre en position le disque supérieur.
- Allumer la pompe pour fermer les gélules.



Figure 11. Géluleuse



Figure 12. Chargement du disque de remplissage.



Figure 13. Séparation des gélules

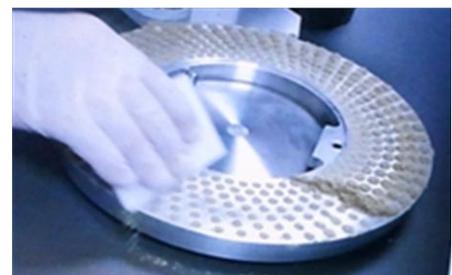


Figure 14. Remplissage, nettoyage de surplus de matière première

- Soulever le levier de verrouillage du disque de remplissage pour éjecter les gélules.
- Receper les gélules dans un récipient stérile.

II.1.2.4. Conditionnement primaire « Mise en Blistères »

i. Principe

Consiste à protéger les gélules contre l'air et l'humidité « conditionnement primaire » en utilisant le PVC et l'aluminium à l'aide d'une blistéreuse CAM (5000 blisters/heure) (Moukrani., Houhou F., 2001)

ii. Mode opératoire :

- Désinfecter par l'alcool 70%.
- Placer le PVC, les moules des gélules, les moules porteurs des numéros de lot, les gélules pleines et l'aluminium en ordre sur la blistéreuse.
- Mettre la blistéreuse en marche. Le PVC passe tout d'abord par trois températures successives (120°C, 120°C et 170°C) chacune sera suivi d'un refroidissement afin de solidifier le PVC.
- Actionner le bouton de chargement automatique des blisters.
- Contrôler visuellement le chargement avant de commencer le soudage aluminium.
- Découper les blistères.
- Contrôler visuellement les dimensions.
- Identifier dans le Log Book :
 - Date : 06/03/2013
 - Produit : Digéval
 - N° de lot : 0001 EXP 0615
 - Quantité PVC entrée : 32 kg

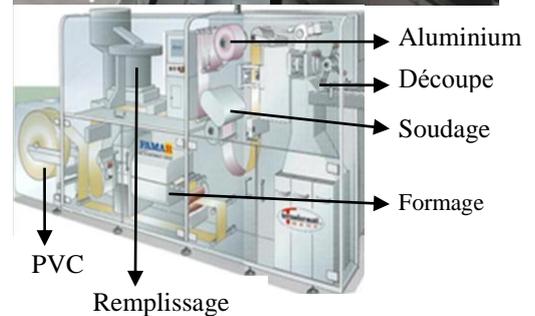


Figure 15. Blistéreuse



Figure 16. Remplissage des alvéoles PVC par les gélules.

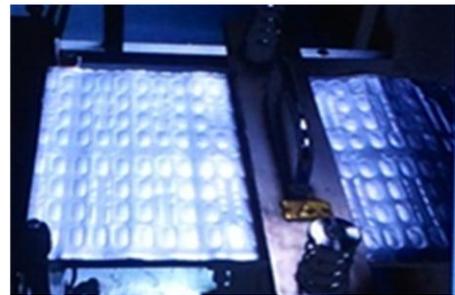


Figure 17. Soudage Aluminium



Quantité de gélules : 31600 gélules

Figure 18. Blisters

- Date de fabrication : 06/06/2013
- Date de péremption : 06/03/2015

II.1.2.5. Conditionnement secondaire « Mise en étuis »

i. Principe :

Consiste à emballer les blisters dans des boîtes de carton à l'aide d'une encartonneuse (Anonyme, 2001).

ii. Mode opératoire :

- Placer les blisters, les notices et les boîtes en carton sur l'encartonneuse.
- Mettre le bouton marche en position « on ».
- Ranger les boîtes.

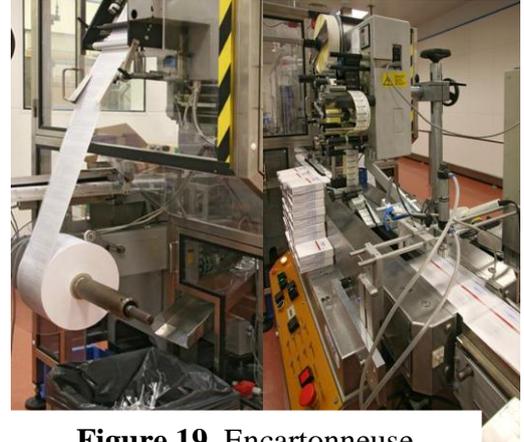


Figure 19. Encartonneuse

II.1.3. Analyse et contrôle qualité

II.1.3.1. La taille

i. Principe

Mesurer la taille d'une gélule pleine afin de contrôler sa fermeture.

ii. Mode opératoire

- Mettre la gélule entre les deux bras
- Lecture « Taille = 0.18 mm »



Figure 20. Produit final « Digéval »

II.1.3.2. Le poids

i. Principe

Calculer le poids moyen des gélules en utilisant une balance de précision (Scout Pro, 200g).

ii. Mode opératoire

- Peser trois gélules vides
- Peser 10 gélules pleines
- Calculer le poids moyen « 0.201 g »



Figure 21. Mesure de la taille d'une gélule pleine



Figure 22. Pesage du poids d'une gélule.

.1.3.3. Test d'étanchéité

i. Principe :

Le test consiste à tester l'étanchéité du soudage aluminium sur PVC par de l'eau colorée au bleu de méthylène à l'aide d'un dessiccateur (Houhou F., Al amir A., 2001).

ii. Mode opératoire :

- Réaliser le test sur 100 alvéoles.
- Immerger les blisters dans de l'eau colorée au bleu de méthylène 1% (une minute) à l'intérieure du dessiccateur (les blisters sont soumis à une dépression puis ramenés à la pression atmosphérique, afin de maintenir les blisters totalement immergés).
- Fermer le dessiccateur et le relier à la pompe à vide.
- Mettre la pompe à vide en route, attendre l'aiguille de manomètre jusqu'à l'indication de 500 mm Hg
- Couper le vide et retirer les blisters
- Laver les blisters par l'eau
- Sécher les blisters à l'aide du papier absorbant.
- Ouvrir les blisters PVC
- observer les alvéoles et le contenu un à un ainsi que l'aluminium pour vérifier s'il y'a eu infiltration de la solution colorée.

Normes :

- Plus de deux alvéoles sur cent (2/100) infiltrées → Non conforme.
- Deux alvéoles sur cent (2/100) infiltrées → Refaire le test sur cent alvéoles.
 - Aucune infiltration → Conforme.

Deux alvéoles infiltrées ou plus sur cent → Non conforme.

- Aucune infiltration n'est observée ; Produit conforme aux normes.



Figure 23. Blisters immergés dans le bleu de méthylène à l'intérieure du dessiccateur.



Figure 24. Lavage des blisters



Figure 25. Blisters à la fin de test d'étanchéité

II.2. Activité du produit

Notre étude est étalée sur un mois, du 07 avril 2013 au 8 Mai 2013, réalisée sur des patients diabétiques de type 2 de Bordj Bou Arreridj.

II.2.1. Choix des volontaires

L'étude a été réalisée sur des personnes diabétiques, des critères ont été prises en considération afin de choisir ceux qui constituent notre échantillon.

- i. **Critères d'inclusions :** le caractère non insulino-dépendant (les diabétiques de type 2) quelle que soit l'ancienneté du diabète, âge ≥ 30 ans et l'acceptation de notre stratégie thérapeutique.
- ii. **Critères d'exclusion :** les patients atteints du diabète type 1 et du diabète gestationnel, âge ≤ 30 ans et le refus de notre stratégie thérapeutique.

Quatre patients parmi les diabétiques non insulino-dépendants ont constitué notre échantillon. Il s'agit de quatre femmes d'âge de 30ans à 70ans.

II.2.2. Régime suivi

Le régime se représente sous forme d'un repas alimentaire (100g pâté, un yaourt de 100g, une boisson au jus d'orange de 20 cl et un morceau de 100g pain) fournis aux patients, (Tableau IV). Le repas est pris une seule fois par jours à midi pendant 6 jours.

Tableau V : Régime alimentaire utilisé

❖ Pâté « Mortadelle de poulet »	100 g
• Energie	175 Kcal
• Eléments nutritionnels :	
- Protéines	15 g
- Lipides	13 g
- Glucides « carbohydate »	1 g
- Sel	2 g
- Sodium	0.8 g
❖ Yaourt	100 g
• Energie	224 Kcal
• Eléments nutritionnels :	
- Protéines	3,9 g

- Lipides	1 g
- Glucides	7,1 g
- Sodium	0,07 g
- Calcium	16 mg
❖ Boisson au jus d'orange	20 cl
• Energie	44 Kcal
• Eléments nutritionnels :	
- Protéines	Traces
- Lipides	Traces
- Glucides	11g
- Teneur en fruit	12 %
- Vitamines	C, E, B2, provit A, B6, B1
❖ Pain	
• Energie	265 Kcal
• Eléments nutritionnels :	
- Protéines	8 g
- Lipides	56 g
- Glucides	1 g

II.2.3. Traitement recommandé

Le traitement est suivi pendant quatre semaines. Les patients ont commencé la prise du produit le : 07/03/2013. Le produit est administré par voie orale quotidiennement à la dose de 250 mg. La méthode de traitement est prescrite dans le tableau ci-dessous (Tableau V).

Tableau VI : Programme de traitement

<i>Posologie</i> « mg »	<i>Prise de produit</i>	<i>Fréquence</i> (Fois/ Jour)	<i>Durée de traitement</i> <i>avec régime</i>	<i>Durée de traitement</i> <i>sans régime</i>
0	Avant repas	-	2 jours	-
250	Avant repas	2	2 jours	-
500	Avant repas	2	2 jours	-
250	Avant repas	2	-	26 jours

II.2.4. Variables biologique étudiées

Chez tous les participants, nous avons recueillis les variables suivantes :

1. Biologique : Le taux de glycémie (à jeun et post prandiale), hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et chimie des urines.

i. Paramètres mesurés avant l'expérimentation

- Hémoglobine glyquée « HbA_{1c} »
- Glycémie à jeun
- Chimie des urines

ii. Paramètres mesurés pendant l'expérimentation

- Glycémie à jeun
- Glycémie post prandiale

Les deux glycémies sont mesurées chaque jour à l'aide d'un glucomètre (One Call Plus USA) pour chaque patient. La prise de sang se fait en piquant un des doigts.

iii. Paramètres mesurés à la fin de l'expérimentation

- Hémoglobine glyquée « HbA_{1c} »
- Glycémie à jeun
- Chimie des urines

2. Sociodémographiques : l'âge, le sexe

II.2.4.1. Biochimie

II.2.4.1.1. Glycémie

La glycémie représente le taux de glucose dans le sang. La glycémie est maintenue relativement stable par les facteurs régulateurs où le couple insuline-glucagon joue le rôle principal.

II.2.4.1.1.1. Glycémie à jeun

La glycémie à jeun mesure le taux de glucose dans le sang après au minimum 12 heures de jeun. **Normes biologiques :** 0,7– 1,05 g/L soit 3,9 – 5,8 mmol/L (mmol/L = g/L × 5,55).

i. Principe

Détermination du glucose par une méthode enzymatique « Méthode de *Trinder (GOD-PAP)* » selon les réactions suivantes (Trinder, P. 1969)

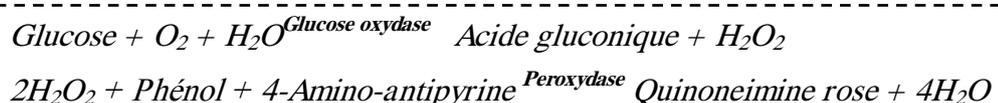


Figure 26. Réaction de *Trinder (GOD-PAP)* négative et positive

ii. Mode opératoire

- Le patient doit être à jeun depuis 12 heures.
- Le prélèvement sanguin s'effectue par une ponction veineuse au pli du coude avec un garrot modérément serré.
- Recueillir le plasma sur anticoagulant inhibant la glycolyse (fluorure ou héparine-iodoacétate).
- Le dosage de la glycémie doit être effectué dans l'heure qui suit le prélèvement.
- Méthode de dosage utilisée : méthode enzymatique à la glucose-oxydase.
- *Préparation du réactif de travail (ISO 9001 :2000, 2009)*

Dissoudre le réactif 2 « R2 » (Glucose oxydase, Peroxydase, Amino-4-antipyrine) dans le réactif 1 « R1 » (Tampon phosphate, Phénol), attendre 15 minutes avant utilisation.

- Ramener les réactifs et les échantillons à température ambiante.
- Bien mélanger, incuber 10 minutes à 37°C ou 20 minutes à température ambiante.

	Blanc	Stand	Echant
Stand		10µL	
Echant			10 µL
R de travail	1 mL	1mL	1mL

iii. Interprétation des résultats

- Lire les absorbances à 500 nm contre le blanc réactif.

II.2.4.1.1.2. Glycémie post prandiale

i. Principe

- Mesurer le taux de glucose dans le sang après un repas, après 1h, 2h et 3h à l'aide d'un glucomètre (One Call Plus USA)

ii. Mode opératoire

- Prendre le repas
- Laver les mains avec un savon
- Piquer un doigt en appuyant sur le bouton d'autopiqueur.
- S'assurer que la goutte de sang obtenue soit suffisante (1µL) pour que le glucomètre puisse donner une lecture juste.



Figure 27.Autopiquage de doigt

- La gouttelette de sang produite par la piqûre est recueillie sur la bandelette réactive.
- Placer la bandelette réactive à l'extrémité de l'appareil de mesure
- **Interprétation des résultats**
- Lire le résultat qui s'affiche en 5 secondes sur l'écran du glucomètre.

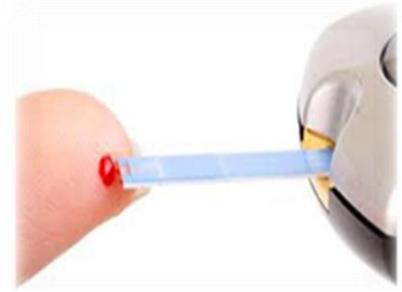


Figure 28.Recueil de gouttelette de sang sur bandelette.

II.2.4.1.1.3. Hémoglobine glyquée « HbA_{1c} »

L'hémoglobine glyquée est une hémoglobine sur laquelle s'est fixée de façon permanente une molécule de glucose sur la chaîne β .

Valeurs normales : 4 à 6%.

i. Principe

Après la préparation de l'hémolysat, ou les fractions labiles sont éliminées, les hémoglobines sont retenues par une résine échangeuse de cations. HbA_{1c} est spécifiquement éluée après l'élimination des fractions HbA_{1a+b}, et il est quantifiée par une lecture photométrique directe à 415 nm (Bisse, E. Abraham E.C., 1985).

i. Mode opératoire

- Le patient doit être à jeun depuis 12 heures.
- Le prélèvement sanguin s'effectue par une ponction veineuse au pli du coude.
- Recueillir le sang total sur tube EDTA.
- Apporter les colonnes et les réactifs à température ambiante (21 ° C-26 ° C), pendant quelques minutes.
- Préparer l'hémolysat (50 μ L sang + 200 μ L R1) dans un tube à essai. Bien mélanger et laisser reposer à température ambiante pendant 10 min.
- Retirer le bouchon supérieur puis inférieur de la colonne.

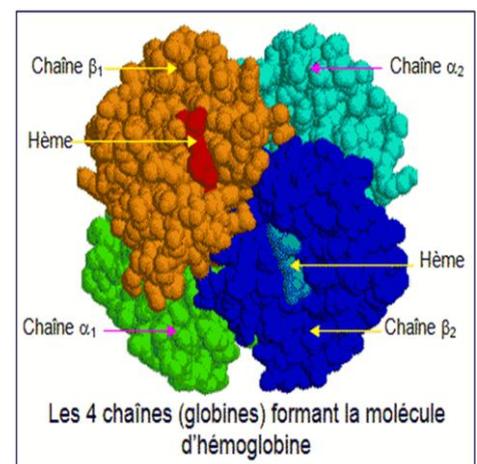


Figure 29. Molécule d'Hb

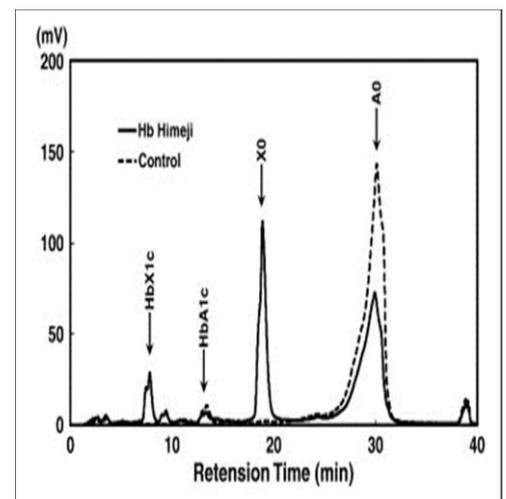


Figure 30. Chromatogramme Hb

- En utilisant l'extrémité arrondie d'une pipette, pousser le disque supérieur jusqu'à la surface de résine en prenant soin de ne pas compresser.
- Ajouter 50µL hémolysat sur le filtre supérieur et laisser se filtrer.
- Ajouter 200 µL R2 et laisser se filtrer.
- Ajouter 2mL R2 et laisser se filtrer.
- Placer la colonne sur un tube à essai.
- Ajouter 4mL R3.
- Collecter l'éluât (fraction HbA_{1c})
- Préparer l'hémoglobine totale (Hb_{Total}) (12 mL R3 + 50 µL hémolysat), bien mélanger.
- Lire les absorbances (A) de la fraction HbA_{1c} et celle de Hb_{Total} à 415 nm.

iii. Interprétation des résultats

- Calculer le taux d'hémoglobine glyquée en utilisant la relation suivante:

$$A_{HbA_{1c}} / (3 \times A_{HbTotal}) \times 100 = \% HbA_{c1}$$

II.2.4.2. Bactériologie

II.2.4.2.1. Chimie des urines

Les bandelettes urinaires permettent de détecter la présence dans l'urine de composants pathologiques.

Principe

Les bandelettes d'analyses urinaires AraGen sont utilisées pour l'examen des urines, ce sont des bandelettes dures en plastique sur lesquelles différents réactifs ont été fixés. Les bandelettes réactives renferment des tests pour la détermination semi quantitative du pH, protéines, glucose, cétones, bilirubine, sang, nitrites, densité, leucocytes, urobilinogène et acide ascorbique dans les urines.

i. Mode opératoire

- Recueillir des urines fraîches, mélangées et non centrifugées dans un récipient stérile, du milieu du jet et en dehors des pertes menstruelles.
- Faire le test dans l'heure qui suit le prélèvement.



Figure 31. Flacon de bandelettes d'analyses urinaires



Figure 32. Recueil d'urines dans un flacon stérile

- Retirer une bandelette du flacon et remettre immédiatement le couvercle.
- Faire examiner la bandelette. Si les plages réactives sont décolorées ou foncées, ne pas utiliser la bandelette.
- Tremper la bandelette dans le prélèvement d'urine jusqu'aux plages à test pendant deux secondes.
- Tirer le bord de la bandelette le long du bord de récipient pour
- éliminer l'excès d'urines. Ne pas laisser les plages à tester toucher le bord du récipient à ce moment.
- Faire tourner la bandelette sur le côté et taper doucement, une seule fois, sur un matériau absorbant pour éliminer l'urine restante.
- Comparer attentivement les résultats obtenus avec la gamme de couleur indiquée sur l'étiquette du flacon dans un lieu éclairé.
- Lors de la comparaison, maintenir la bandelette dans une position horizontale afin d'éviter le mélange éventuel des réactifs en présence d'un excès d'urines.

iii. Interprétation des résultats

- Les résultats sont obtenus par la comparaison directe contre les gammes de couleur sur l'étiquette du flacon.



Figure 33. Bandelette trempée dans l'urine

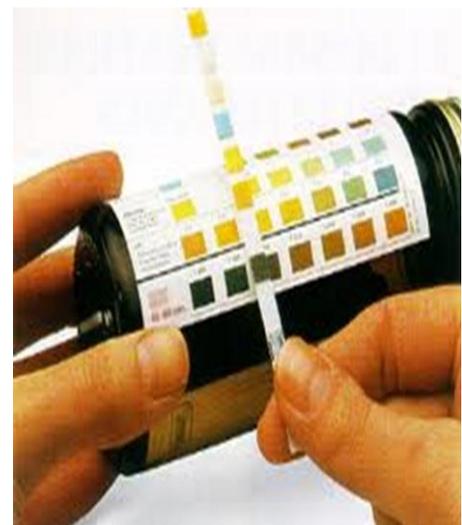


Figure 34. Bandelette comparée par rapport à la gamme de couleur de l'étiquette du flacon

III. Activité du produit

III.1. Effet d'*Artemisia herba alba* Asso sur les paramètres biochimiques du sang

III.1.1. Glycémie à jeun

Le tableau suivant résume les résultats de glycémie à jeun mesurée avant et durant les 28 jours de traitement par *Artemisia herba alba*.

Tableau VII. Effet d'*Artemisia herba alba* sur la glycémie à jeun

Jours	A	B	C
1	2,17	2,25	1,96
2	2,25	2,5	1,39
3	2	2,21	1,5
4	1,99	2,3	1,4
5	2,01	2,01	1,42
6	1,82	2,02	1,02
7	1,53	1,98	2,18
8	2,33	2	1,4
9	1,56	2,03	1,46
10	1,75	1,85	1,4
11	1,98	1,99	1,49
12	1,89	1,35	1,4
13	2,04	1,85	1,4
14	2,03	1,99	1,35
15	2,01	1,93	1,4
16	2,03	1,11	1,4
17	2	1,98	1,36
18	1,85	2,02	1,43
19	1,59	1,93	1,2
20	1,39	1,89	1,4
21	1,42	1,79	1,42
22	1,32	1,52	0,99
23	1,59	1,49	0,9
24	1,37	1,32	1
25	1,29	1,39	1
26	1,09	1,17	1
27	1,42	1,09	0,98
28	1,38	1,19	1
29	1,31	1,17	1,2
30	1,19	1,2	1,02

A : Patient 1

B : Patient 2

C : Patient 3

RESULTATS ET DISCUSSION

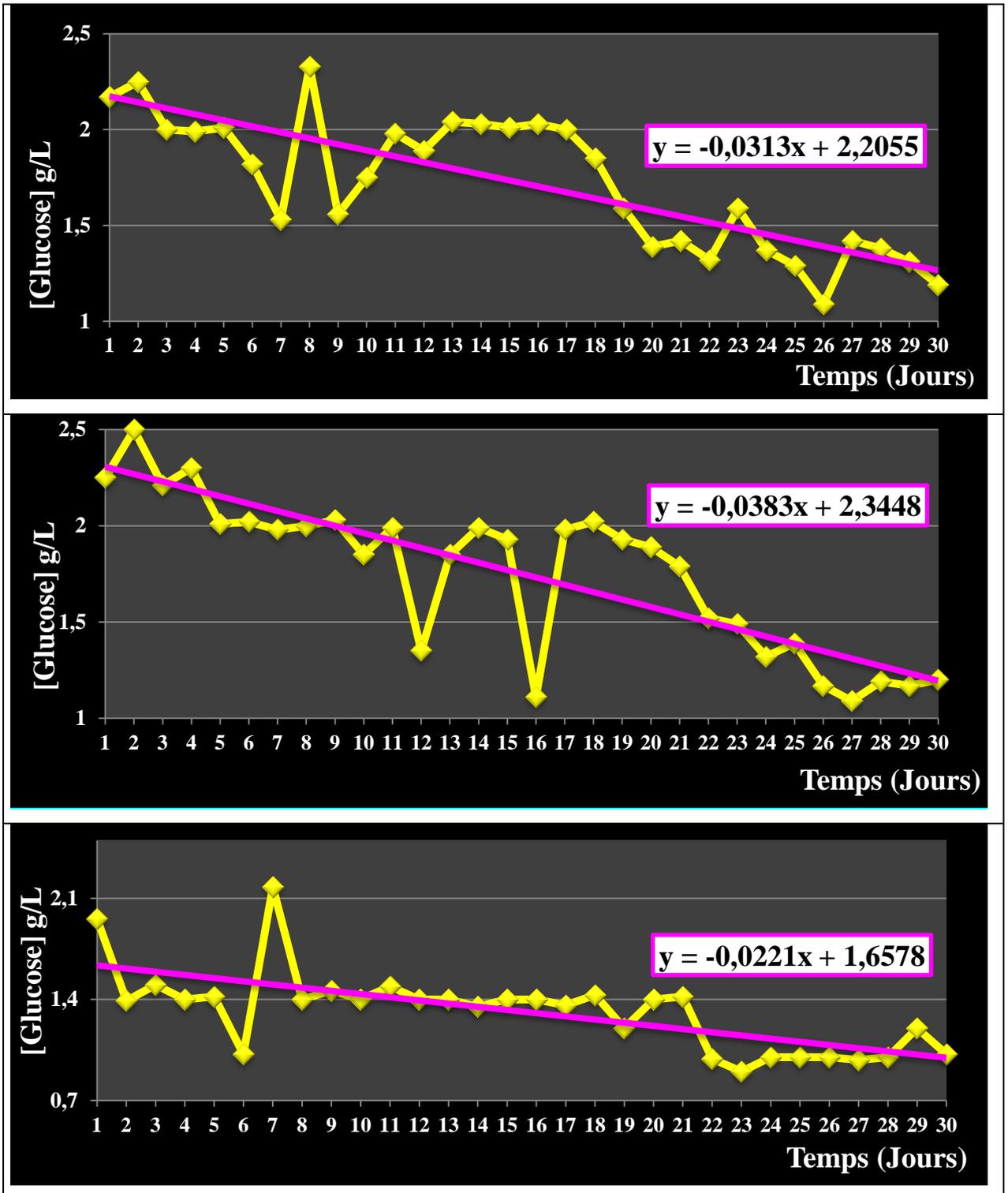


Figure 35. Effet d'*Artemisia herba alba* sur la glycémie à jeun en fonction du temps

La mesure de la glycémie à jeun de nos patients a permis de donner les résultats présentés au tableau 1. Ces résultats sont traduits graphiquement sous forme de courbe « **Fig.35** ».

D'après les résultats obtenus nous avons constaté que l'administration orale journalière d'*Artemisia herba alba* à une dose de 250 mg pendant 30 jours a permis une amélioration progressive de la glycémie à jeun de nos patients diabétiques qui a atteint des valeurs normales « 1,14 g/L contre 2,24 g/L » et cela tout au long de l'étude.

Le traitement par *Artemisia herba alba* a également diminué la glycémie moyenne de 2,34 g/L à 1,02 g/L après 28 jours de traitement par une dose de 250 mg après une stabilisation à une glycémie de 2g/L avant le 18^{ème} jour.

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par **Al-Shamaony et al.**, (1994) et d'**El-Farouj et Al- Lami**, (1988), auxquels ils ont conclu qu'un traitement par un extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* Asso à une dose respectivement de 250 mg/kg et 390 mg/kg provoque une diminution hautement significative de la glycémie juste après trois semaines de traitement pour la première et quatre semaines pour la seconde (1.84 g/l \pm 0.16 contre 4.26 g/l \pm 0.06).

Les résultats sont également avec ceux apportés par **Ben Abid et al.**, (2008) qui ont enregistré une diminution significative de 29 % de la glycémie après neuf semaines de traitements des rats diabétiques par une décoction d'*Artemisia herba alba*.

De même les résultats sont en accord avec ceux enregistrés par **Bouldjadj R.**, (2009) qui a constaté que l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba* Asso administré aux rats diabétiques à baissée d'une manière significative ($P < 0,001$) la concentration sérique de glucose de 76.33 % après la troisième semaine du traitement.

Nos résultats viennent donc confirmer les premières conclusions de :

- **Hamza N. et al.**, (2010) qui a constaté que l'extrait hydro-alcoolique d'*Artemisia herba alba* réduit significativement la moyenne de la glycémie à jeun.
- **Mansi et al.**, (2007) qui a enregistré que le traitement de rats rendus diabétiques par l'alloxane par d'*Artemisia herba alba* a un effet hypoglycémique.

- **Tastekin *et al.***, (2006) qui a suggéré que l'administration d'un extrait aqueux a montré un effet hypoglycémiant similaire à celui du répaglinide et de l'insuline chez les rats rendus diabétiques par l'alloxane,
- **Marrif *et al.***, (1995) qui a montré qu'un extrait aqueux à la dose de 390 mg/kg produit une hyperglycémie transitoire suivi d'une hypoglycémie chez les souris et lapins normaux et traités par l'alloxane.
- **Al-Shamaonyet *al.***, (1994) ; **Al-Khazraji *et al.***, (1993) ; **Twaij et Al-Badr**, (1988) qui ont montré l'action hypoglycémiante des extraits aqueux des parties aériennes de l'armoise blanche chez des rats et des lapins diabétiques et normaux.
- **Al-Lami et Farjou**, (1990) qui a conclu que l'administration de la plante entière écrasée sous forme de capsule par gavage (0,5 g/kg/j pour 16 semaines) à des lapins normaux et rendus diabétiques par l'alloxane, produit une réduction de la glycémie à jeun dans les deux groupes.
- **Twaij *et al.***, (1988) ; **Farjou *et al.***, (1987) qui a montré que l'extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* entière possède un effet hypoglycémiant.
- **Al-Waili**, (1986) qui a constaté que l'administration d'un demi-verre d'eau toutes les 12 heures de l'extrait aqueux de l'armoise blanche a 13 sujets diabétiques (10 hommes et 3 femmes) pendant des durées variables adaptées à chaque patient a provoqué une diminution de la glycémie à des valeurs normales voire inférieures et une amélioration de l'état des sujets diabétiques, sans présence d'effet secondaire chez les 12 sujets traités (diabétiques de type 2) par l'extrait.

III.1.2. Glycémie poste prandiale

Tableau VIII. Effet d'*Artemisia herba alba* sur la glycémie post prandiale

Temps après repas	Moyenne de glycémie		
	0 mg	250 mg	500 mg
1h	1,797	1,78	1,87
2h	1,775	1,708	1,442
3h	2,276	1,476	1,52

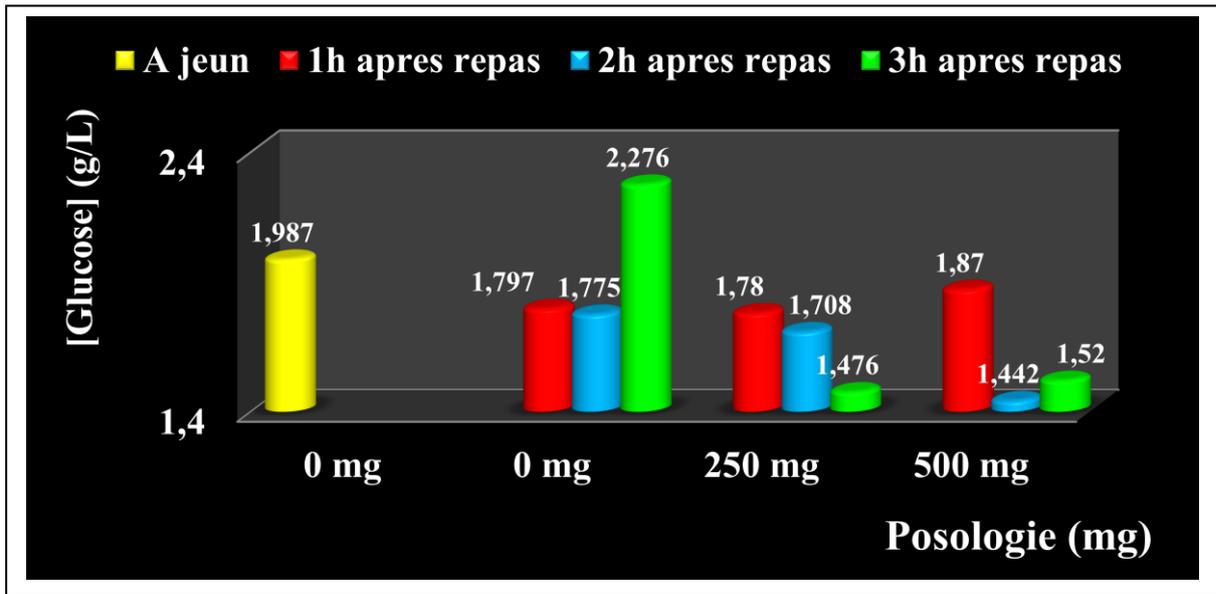


Figure 36. Effet de d'Artemisia herba alba sur la glycémie post prandiale

Les résultats du tableau VIII sont exprimés sous forme d'histogramme dans la Fig 36. Ces résultats montrent que l'administration par voie orale de 250 mg et 500 mg respectivement d'*Artemisia herba alba* provoque une baisse significative la glycémie de « 61,7 %, 59,25 % » après trois heures, de « 8,65 %, 42,97 % » après deux heures et de « 2.13 %, -9,16 % » après une heure de consommation d'un repas de valeur énergétique 708 Kcal par rapport au surplus du taux de glycémie.

Cependant, on a constaté que l'effet maximal d'*Artemisia herba alba* est après trois heures avec une posologie de 250 mg par rapport à deux heures et que l'impact d'*Artemisia herba alba* est après une heure.

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par **Al-Khazraji et al.**, (1994) qui ont montré que l'extrait aqueux de la partie aérienne des écorces et des feuilles a entraîné une réduction maximale dans les trois heures et une réduction significative à deux heures de la glycémie et empêche l'élévation du niveau de l'hémoglobine glyquée.

Cependant, autre étude publiée par **Al-Badr et al.**, (1988) qui constaté a que l'administration d'un extrait aqueux d'*Artemisia herba alba* a des lapins normoglycémiques et rendus diabétiques par l'alloxan, entraine une réduction maximale après six heures. De même les résultats de **Marrif et al.**, (1995) montrent que après six heures de l'administration d'extrait

aqueux a des lapins normoglycémiques et alloxanodiabétiques, ces derniers deviennent hyperglycémiques.

III.1.3. Hémoglobine glyquée

Le tableau IX et la figure 37 représentent les valeurs de variation de l'hémoglobine glyquée avant et après traitement par *Artemisia herba alba*.

Tableau IX. Effet d'*Artemisia herba alba* sur l'hémoglobine glyquée

Paramètre	Norme	Sans prise d'AHA	Avec prise d'AHA	Moyenne		% de diminution
				Sans AHA	Avec AHA	
HbA1c (%)	4,2 – 6,2	7,97	6,90			
		8,80	8,10	8,323	7,6	8,687%
		8,20	7,80			

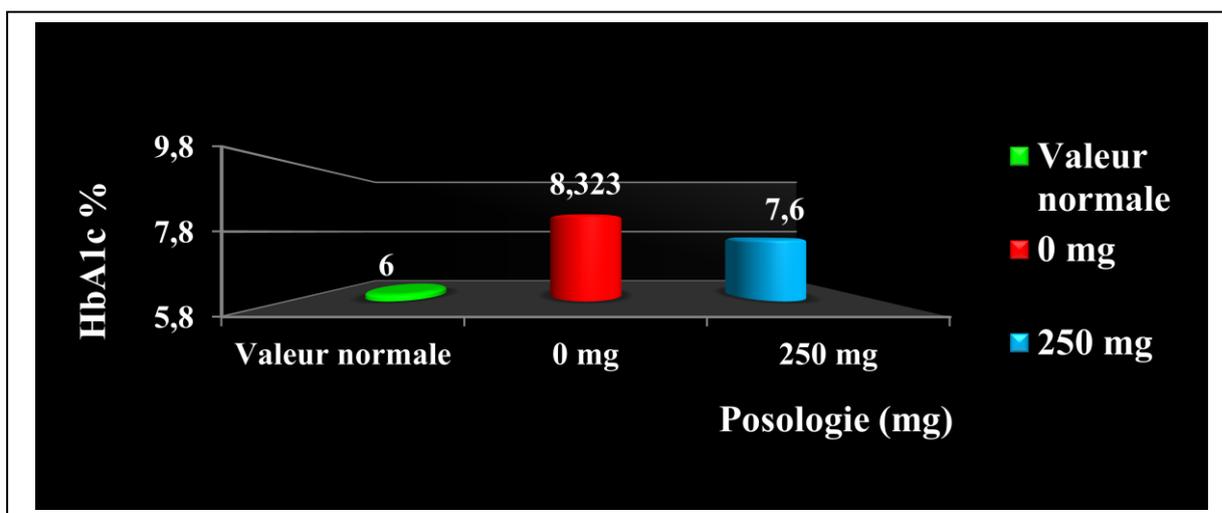


Figure 37. Effet d'*Artemisia herba alba* sur l'hémoglobine glyquée

La figure 37 schématise les résultats du tableau IX indique que l'administration orale journalière d'une dose de 250 mg d'*Artemisia herba alba* provoque une réduction considérable de l'hémoglobine glyquée de 31,124 % après un traitement de quatre semaines par rapport au surplus du taux d'HbA_{1c}.

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par **Al-Khazraji et al.**, (1994) qui ont montré que l'administration orale d'une dose de 390 mg/kg de l'extrait aqueux de la partie aérienne

des écorces et des feuilles d'*Artemisia herba alba* à des rats et lapins diabétiques réduit le niveaux de l'hémoglobine glyquée élevée respectivement et empêche son élévation.

Dans la présente étude, nous avons constaté qu'*Artemisia herba alba* joue un rôle crucial dans la baisse de la concentration sérique de glucose, cet effet est expliqué soit par :

- *Artemisia herba alba* Asso est riche de ces composés donc il est possible que l'action hypoglycémiante de la plante soit liée à la présence de ces composés. Un grand nombre de travaux de recherche ont montré l'effet hypoglycémique de plusieurs plantes contenant des polysaccharides, des terpènes, des flavonoïdes ainsi que plusieurs d'autres composés (**Sarkhail et al.**, 2007).
- La stimulation de la sécrétion d'insuline **Bouldjadj R.**, (2009).
- Augmentant la synthèse et la libération de l'insuline pancréatique, aussi réduit l'insulinorésistance (**Hamza N. et al.**, 2010)
- Une action extra-pancréatique et donc par l'influence de l'absorption de glucose et son utilisation par les différents tissus, en influant la gluconéogenèse, la glycogénogenèse ou la glycogénolyse (**Bouldjadj R.**, 2009 ; **Saravanan et al.**, 2005 ; **Valsa et al.**, 1997 ; **Al-Shamaony et al.**, 1994).

III.1.4. Chimie des urines

Tableau X. Effet d'*Artemisia herba alba* sur les paramètres urinaires

Paramètres	Normes	Sans AHA	Avec AHA
• pH	5 - 9	5	5
		5	5
		5	5
		6	5
• Glucose	Absence	Négatif	Négatif
		++++	Négatif
		++++	+
		Négatif	Négatif
• Corps cétoniques	Absence	Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
▪ Protéines	Absence	+	Négatif
		Traces	Négatif
		Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
▪ Sang	Absence	++++	Négatif
		Négatif	Négatif
▪ Densité urinaire	1,000 – 1,030	1,030	1,030
		1,030	1,030
		1,030	1,030
		1,030	1,030
		1,030	1,030
▪ Leucocytes	Absence	+++	Négatif
		Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
▪ Bilirubines	Absence	Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
▪ Urobilinogène	Absence	Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
▪ Nitrite	Absence	Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif
		Négatif	Négatif

Chimie des urines

Au terme de cette étude, les résultats obtenus, confirme l'effet antidiabétique et hypoglycémiant préventif et curatif d'*Artemisia herba alba asso* sur des sujets, atteint de diabète type 2. Plusieurs effets bénéfiques ont été décortiqués suite à l'administration d'*Artemisia herba alba*, sous forme de gélules par voie orale (250 mg/jour pendant 30 jours) ce qui a induit :

- ✓ Une diminution considérable de la glycémie à jeun à des valeurs normales voir inférieures et une amélioration de l'état des sujets diabétiques.
- ✓ Une réduction maximale de la glycémie post prandiale après trois heures de la prise du produit.
- ✓ Réduit le taux d'hémoglobine glyquée « HbA_{1c} ».

Ce travail approuve l'utilisation d'*Artemisia herba alba asso* issus de la médecine traditionnelle dans le traitement des maladies métaboliques comme le diabète de type 2.

Cette études doit être compléter par d'autres travaux scientifiques plus poussés et plus approfondis bien menés afin d'identifier les molécules biologiquement actives responsables de ces effets, et d'élucider avec précision les mécanismes d'action ainsi que de préciser la dose thérapeutique et toxique car les plantes médicinales représentent sans aucun doute une source potentielle de substances hypoglycémiantes mais aussi d'effets toxiques parfois mortels d'où la nécessité d'une vigilance continue.

Des efforts doivent être fournis pour percer les secrets de la panoplie de molécules bioactives naturellement présentes dans le réservoir végétal dans l'espoir de développer des substances potentiellement efficace dans le traitement du diabète et faire un plan performant dans la prise en charge des diabétiques.

A

1. **Anonyme**, (2011) « Leem les entreprises des médicaments, Fabrication de médicaments : Naissance et vie du médicament » disponible en ligne à l'URL <http://>
2. **Anonyme**, (2009) FamilyDoctor.org. What is Diabetes? Reviewed/Updated Disponible en ligne à l'URL <http://familydoctor.org/online/famdocen/home/common/diabetes/basics/350.printerview.html>
3. **Allali, H., Benmehdi, H., Dib, M.A., Tabti, B., Ghalem, S., Benabadj, N.**, (2008) Phytotherapy of diabetes in west Algeria. *Asian Journal of Chemistry*, **20**: 2701–2710
4. **Anonyme**, (2008) National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases. National Institute of Health. National Diabetes Information Clearinghouse. Diabetes Overview. NIH Publication No. 09-3873. Disponible en ligne à l'URL <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/overview/DiabetesOverview.pdf>
5. **Ali, et al.**, (2006) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
6. **Anderson, et Polansky**, (2002) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
7. **Anonyme**, (2002) Office de la langue française.
8. **Anonyme**, (2001) *Pharmaceutical Laboratory International*, Atelier production, RE : FT.006.03.
9. **Anonyme**, (2001) “Bioriginal Food & Science Corp :Functional Foods Report”, *Nutrition Business Journal*, disponible en ligne à l'URL <http://www.bioriginal.com>.
10. **Anderson, J.W., Gowri, M.S., Turner, J., Nichols, L., Diwadkar, V.A., Chow, C.K., Oeltgen, P.R.**, (1999) Antioxidant supplementation effects on low-density lipoprotein oxidation for individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*, **18** : 451 - 461.

11. **Anonyme**, (1998) Produits nutraceutiques\aliments fonctionnels et les allégations relatives aux effets des aliments sur la santé.
12. **Anonyme**, « Bureau des sciences de la nutrition de la Direction des aliments de Santé » disponible en ligne à l'URL <http://www.hc-sc.gc.ca>.
13. **Al-Shamaony, L., Al-Khazraji, S.M., Twaij, H.A.**, (1994) Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba alba*. II. Effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals. *Journal of Ethnopharmacology*, **43**: 167–171.
14. **Alkhazraji, S.M., Alshamaony, L.A., Twaij, H.A.A.**, (1993) Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba-alba*: 1. Effect of different parts and influence of the solvent on hypoglycaemic activity. *Journal of Ethnopharmacology*, **40**: 163–166.
15. **Ahmed, A.A., Abou-El-Ela, M., Jakupovic, J., Seif El-Din, A.A., Sabrit, N.**, (1990) Eudesmanolides and other constituents from *Artemisia herba-alba*. *Phytochemistry*, **29** : 3661- 3663.
16. **Akhtar, et al.**, (1990) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
17. **Al-Alami, A.H.H., Farjou, I.B.**, (1990) Effect of feeding of *Artemisia herba-alba* Asso on glucokinase and ATPase activity in normal and diabetic rabbits. *Journal of the Faculty of Medicine (Baghdad)* **32**, 13–25.
18. **Al yahya, M., , Taiq, J.S., Shah, A.H.**, (1989) Preliminary toxicity studies on ethanol extracts of the aerial parts of *Artemisia herba alba* and *inculata* in mice S. Qureshi, A.M. Ageel, M.A. *Journal of Ethnopharmacology*, **28**: 157- 162.
19. **Al-Waili, N.S.D.**, (1986) Treatment of diabetes mellitus by *Artemisia herba-alba* extract: Preliminary study. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* **13**, 569–573.
20. **Azad Khan, et al.**, (1979) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

21. **Anonyme**, les médicaments d'origine naturelle. *UNEF : le syndicat étudiant et associations étudiantes*, disponible en ligne à l'URL <https://www.facebook.com/profile.php?id=100002919429929>
<http://reussitefac.com/groupe/universite-de-versailles-saint-quentin-medecine-paes/>.

B

22. **Bouxi H.**, (2012) Les plantes médicinales et diabète de type 2 (A propos de 199 cas). Thèse de doctorat, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Maroc (FES),106p.
23. **Belhattab R. , Loubna Amor a, Jose´ G. Barroso b, Luis G. Pedro b, A. Cristina Figueiredo** (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* (Algeria),p9.
24. **Bourne C.**, (2008) Les formes galéniques, p12.
25. Bulletin officiel spécial 2007/7 bis 12 février 2008
26. **Belouad**, (1998) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
27. **Battacharya, S.K., Satyan, K.S., Ghosal, S.**, (1997) Antioxidant activity of glycowithanolides from *Withaniasomnifera*. *Indian Journal of Experimental Biology*, **35** : 236 - 239.
28. **Boriky, D., Berrada, M., Talbi, M., Keravis, G., Rouessac, F.**, (1996) Eudesmanolides from *Artemisia herba-alba*. *Phytochemistry*, **43**: 309 - 311.
29. **Bailey, et Day**, (1989) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
30. **Bisse, E., Abraham, E.C.**, (1985) ISO 9001:2000, *Chromatolog*, 344, ed : 2009, 81-91.
31. Bonnes pratiques de préparations en Etablissements de Santé, en Etablissements Médico-Sociaux et en Officines de Pharmacie – AFSSAPS

C

32. **Cheng, et Liu**, (2000) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
33. **Chattopadhyay**, (1999) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

D

34. **Denis WOUESSI DJEWE** (2011) Technologique du Médicament, CODE DE LA SANTE PUBLIQUE (C.S.P.), *Journal officiel de l'Afrique Occidentale française* du 22 octobre 1955.
35. **Dupont, M.A.**, (2007) Le diabète, un défi de santé publique-Montréal et ses CSSS.2003-2004. Direction de santé publique de l'agence de la santé et des services sociaux de Montréal. 12p.
36. **Dob, et Benabdelkader**, (2006)
37. **Did et al.**, (2003) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
38. **Dagogo-Jack, S., Santiago, J.V.**, (1997) Physiopathology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Arch intern med*, **157**:1802 - 1817.
39. **Dimitrakoudis, et al.**, (1992) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

E

40. **Eckel, R.H.**, (2008) The Metabolic Syndrome Chapter 236. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jamson J.L., Loxalzo J: Harrison. 17th edition. Mc Graw-Hill.
41. **EL Rhaffari, L.**, (2008) Catalogue des plantes potentielles pour la conception de tisane, Ed : Movimondo. Empowering the Rural Poor by Strengthening their Identity, Income Opportunities and Nutritional Security Through the Improved Use and Marketing of Neglected and Underutilized Species”

F

42. **Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jamson, J.L., Loxalzo, J., Powers, A.C.**, (2008) Diabetes Mellitus Chapter 338. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th edition. *Mc Graw-Hill*.
43. **Ferrannini, E., Gastaldelli, A., Miyazaki, Y.**, (2005) Betacell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, **90** : 493 - 500.
44. **Féry, F., et Paquot, N.**, (2003). Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *La revue de médecine interne*, **24** : 730 - 737.
45. **Fagot-Campagna, A., Pettitt, D.J., Engelgau, M., et al.** (2000) Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*; **136**:664-672.
46. **Feuerstein, I., Müller, D., Hobert, K., Danin, A., Segal, R., 1986.** The constituents of essential oils from *Artemisia herba-alba* population of Israel and Sinai. *Phytochemistry* **25**, 2343–2347.
47. **Farjou, I.B. and Al-Lami, A.** (1988) Effect of *Artemisia* extract on blood glucose and plasma insulin in normal and diabetic rabbits. *Journal of Faculty of Medicine, Baghdad* **30(2)**, 231-243.
48. **Farjou, I.B, Al-Ani, M. and Guirges, S.Y.** (1987) Lowering of blood glucose in diabetic rabbits by *Artemisia* extract. *Journal of Faculty of Medicine, Baghdad* **29(2)**, 137-141.
49. **Farnsworth, et al.**, (1985) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de

doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

50. **Fenardji, F., Klur, M., Furlon, C., Ferrando, R.,** (1974) White Artemisia (*Artemisia herba-alba L.*). *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.*, **27**(2):6-203.

J

51. **J. G..** (1999) Fondements physiopathologiques du diabète de type II. *La Revue du Praticien*, **49**:9-22.

H

52. **Hamza, N.,** (2011) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

53. **HediMighri, Hajlaoui, H., Akrou, A., Najja, H., Neffati, M.,** (2010) Antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia herba-alba* essential oil cultivated in Tunisian arid zone, *C. R. Chimie*, **13**: 380–386.

54. **Hamza, N., Berke, B., Cheze, C., Agli, A.N., Robinson, P., Gin, H., Moore, N.,** (2010) Prevention of type 2 diabetes induced by high fat diet in the C57BL/6J mouse by two medicinal plants used in traditional treatment of diabetes in the east of Algeria. *Journal of Ethnopharmacology*, **128**, 513–518.

55. **Haouari, et Ferchichi,** (2009)

56. **Hamza, et al.,** (2009) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

57. **Hamliche, et Maiza,** (2006) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

58. **Hou, et al.**, (2003) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
59. **Houhou, F., Al amir A.**, (2001) *Pharmaceutical LaboratoryInternational*, Atelier production, RE :FT.008.02.
60. **Houhou, F., Al amir, A.**, (2001) *Pharmaceutical LaboratoryInternational*, Contrôle qualité, REF : CQ.MEM.009.01.
61. **Hmamouchi, M.**, (1999); plantes alimentaires, aromatiques, condimentaires, médicinales et toxiques au Maroc.
62. **Husnia, I., Marrif, Ali, B.H., Hassan, K.M.**, (1995) Some pharmacological studies on *Artemisia herba-alba* (Asso.)in rabbits and mice, *Journal of Ethnopharmacology*, **49**:51-55.

I

63. **Imelouane, B., EL bachiri A., Amhamedi H., Bouammali B., Benzid, H., Qasmaoui, A., et Khedid, K.**, (2007) Antibiothérapie de l'huile essentielle de l'Armoise blanche, Institut national d'hygiène *INH, Ressources Naturelles et Antibiothérapie*.
64. **Ishikawa, et al.**, (2007) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

G

65. **Ghrabi, Z., Sand, R.L.**, (2008). *Artemisia herba alba* Asso. A Guide to Medicinal Plants inNorth Africa, 49.
66. **Girardin, C., Schwitzgebel, V.**, (2007) Diabète de type 2 en pédiatrie : diagnostic et prise encharge. *Rev Med Suisse*, **3** : 1001 - 1006.
67. **Grimaldi, A.**, (2000) Complications du diabète. In Diabétologie. Questions d'intemat 1999-2000, 9-15.
68. **Gray, et Flatt a,b**, (1999) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2

- expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
69. **Gray, et Flatt**, (1998) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Cnstantine) Algerie, 154p.
70. **Gray, et Flatt**, (1997) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
71. **Guillausseau, P.J., Laloi-Michelin, M.**, (2003) Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Interne*. **24(11):**730-7.

K

72. **Khelifi, D., Sghaier, R.M., Amouri, S., Laouini, D., Hamdi, M., Bouajila, J.**, (2013) Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia herba-alba*, *Ruta chalpensis* L. and *Peganum harmala* L. *Food and Chemical Toxicology*, **55**: 202–208.
73. **Kasabri, V., Afifi, F.U., Hamdan, I.**, (2011) In vitro and in vivo acute antihyperglycemic effects of five selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, **133**: 888–896.
74. **Kohjima, M., Higuchi, N., Kato, M., Kotoh, K., Yoshimoto, T., Fujino, T., et al.**, (2008) SREBP- 1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*. (4):507-11.
75. **Khan, M.I., Weinstock, R.S.**, (2006) Carbohydrates. Chapter 16. Clinical chemistry. Part II. In:McPherson & Pincus. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21st edition. Saunders.
76. **Kusano, et Abe**, (2000) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut

- de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
77. **Kamble, et al.**, (1998) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
78. **King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H.** (1998) Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* **21**:1414-1431.
79. **Khosla, et al.**, (1995) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
80. **Kirtikar, et basu**, (1993) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
81. **Kelsey, et Shafizaden**, (1979) Etude de l'effet antidiabétique de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba* Aso chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine. Thèse de Magister. Département de Biologie Animale. Université Mentouri (Constantine) Algérie, 90p.
82. **Khafagy, SM., Gharbe, S.A. and Sarg, T.M.** (1971) Phytochemical investigation of *Artemisia herba alba*. *PlantaMedica* **20**, 90-97.

L

83. **Lowell, BB.**, (2011) PPARgamma: an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell*. 1999 Oct 29;99(3):239-42.
84. **Long, H.S., Tilney P.M., Van Wyk B.** (2010); the ethnobotany and pharmacognosy of *Olea europaea* subsp. *africana* (Oleaceae). *South African Journal of Botany*, **76**:324-331.
85. **Li, et al.**, (2004) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental

induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

86. **Larousse : encyclopédie des plantes médicinales** (2001).

M

87. **MONTAGNAC E.**, (2011) Galénique : Formes pharmaceutiques.

88. **Meddah, B, Ducroc, R., Faouzi, M., Eto, B., Mahraoui, L., Benhaddou-Andaloussi, A., Martineau, L.C., Cherrah, Y., Haddad, P.S.**, (2009); Nigella sativa inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **121**:419–424.

89. **Mahdavi-Vaez, M., Roghani, M., and Baluchnejadmojara, T.**, (2008); Mechanisms responsible for the vascular effect of aqueous Trigonella foenum-graecum leaf extract in diabetic rats. *Indian Journal of Pharmacology*; **40(2)**:59-63

90. **Mansi, K., Amneh, M., Nasr, H.**, (2007) The hypolipidemic effects of Artemisia sieberi herba-alba) in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharmacology*, **3**: 487–491.

91. **Martin, J.**, (2004) La réponse de la carnitine à un exercice de type aérobie chez des diabétiques de type 2. Mémoire, faculté des études supérieures, Université Laval, 1-133.

92. **Martin, et al.**, (2003) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

93. **Matsui, et al.**, (2002) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Cnstantine) Algerie, 154p.

94. **Moukrani, Houhou, F.**, (2001) *Pharmaceutical Laboratory International*, Contrôle qualité)

95. **Marles, et Farnsworth**, (1995) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2

- expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
96. **Marrif, H.I., Ali, B.H., Hassan, K.M.,** (1995) Some pharmacological studies on *Artemisia herba alba* (Asso.) in rabbits and mice. *J Ethnopharmacol*, **49(1)**: 51 - 55.
97. **Madar, Z., Abel, R., Samish, S., Arad, J.,** (1988) Glucose-lowering effect of fenugreek in non-insulin dependent diabetics. *European Journal of Clinical Nutrition*, **42(1)**:51- 54.
98. **Mahmoudi,** (1986). Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
99. **Mahmoudi,** (1986). Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
100. **Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C.,** (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**: 412–419.

N

101. **N.g., et al.,** (1986) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

O

102. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS),** (2003) disponible en ligne à l'URL <http://www.who.int/diabetes/facts/en/> consulté en janvier 2010.

P

100. **Peter-Riesch, B., Philippe, J., Stalder, H.**, (2002). Découverte d'un diabète sucré. *PrimaryCare*, **2** : 284 - 290.

101. **Proksch**, (1992) Etude de l'effet antidiabétique de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba* Aso chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine. Thèse de Magister. Département de Biologie Animale. Université Mentouri (Constantine) Algérie, 90p.

Q

102. **Quanhong, et al.**, (2005) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

R

103. **Rehecho Sheyla, Hidalgo Oلمان, García-Iñiguez Mikel de Cirano, Navarro Iñigo, Astiasarán Iciar, Ansorena Diana, Yolanda Cavero Rita, Isabel Calvo María** (2011); Chemical composition, mineral content and antioxidant activity of *Verbena officinalis* L. *Food Science and Technology*, **44**: 875-882.

104. **Rates**, (2001) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

105. **Rivard-Gervais N.**, (2001) *Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)* :36.

106. **Rao, et al.**, (1999) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

S

107. **Sudha et al.**, (2011) les plantes médicinales et diabète de type 2. Faculté de médecine et de pharmacie, Thèse de Doctorat. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah (FES) Maroc, 106p.

108. **Sokeng et al.**, 2007 Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
109. **Sam Medhat Salah, Anna Katharina Jager** *Journal of Ethnopharmacology* 99 (2005) 145–146 Ethnopharmacological communication Two flavonoids from *Artemisia herba-alba* Asso with in vitro GABAA-benzodiazepine receptor activity *Department of Medicinal Chemistry, The Danish University of Pharmaceutical Sciences, 2 Universitetsparken, 2100 Copenhagen O, Denmark* Received 9 December 2004; received in revised form 17 January 2005; accepted 17 January 2005.
110. **Stumvoll, M., Goldstein, B.J., van Haefen, T.W.**, (2005) *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. **365(9467)**: 46-1333.
111. **Salah S.M., J'ager A.K.**, (2005) Two flavonoids from *Artemisia herba-alba* Asso with in vitro GABAA-benzodiazepine receptor activity. *Journal of Ethnopharmacology*, **99** : 145–146.
112. **Salido a, Luis R. Valenzuela b, Joaquín Altarejos a, Manuel Nogueras a, Aldolfo Sa´nchez a, Eusebio Cano b a** (2004) Composition and infraspecific variability of *Artemisia herba-alba* from southern Spain. *Biochemical Systematics and Ecology*, **32**: 265–277.
113. **Squires, et al.**, (2004) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
114. **Singh, et al.**, 2003 Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.
115. **Subramoniam, et al.**, (1996) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat,

Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

116. **Stark, A., Madar, Z.** (1993) The effect of an ethanol extract derived from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) on bile acid absorption and cholesterol levels in rats. *British Journal of Nutrition*, **69(1)**:277-87.

117. **Shibibet al.**, (1993). Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algérie, 154p.

118. **Saleh NAM, El-Negoumy SI, Abou-Zaid MM** (1987) Flavonoids of *Artemisia judaica*, *A.monosperma* and *Artemisia herba-alba*. *Phytochemistry*, **26**: 3059 - 3064.

119. **Saleh N A M, El- Negoumy S I, Abd-Alla, M F, Abou- Zaid M M, Dellamonica G, Chopin J** (1985) Flavonoid glycosides of *Artemisia monosperma* and *A. herba alba*. *Phytochemistry*, **24** : 201 - 203.

120. **Segal R.,Breuer A.,Feuerstein I.**,*Phytochemistry* (1980) 19(12): 2761 2762.

121. **Segal R., Eden L., Danin A., Kaiser M., Duddeck H.**, *Phytochemistry* (1985) 24, 1381 – 1382.

T

122. **Tripathi Uma Nath and Deepak Chandra** (2009); the plant extracts of *Momordica charantia* and *Trigonella foenum graecum* have antioxidant and antihyperglycemic properties for cardiac tissue during diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2**: 290-296.

123. The Accord Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 Diabetes. *NEJM* (2008) **358**: 59-2545. LES COMPLICATIONS DE DIABETE

124. **Tahrani, A.A., Varughese, G.I., Scarpello, J.H., Hanna, F.W.**, (2007) Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *British Medical Journal*, **335**, 508–512.

125. **Tahraoui a, J., El-Hilaly a, Z.H. Israili b, B. Lyoussi a**, (2007) Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province), *Journal of Ethnopharmacology*, **110**:105–117.

126. **Tastekin D, Atasever M, Adigüzel G, Keles M, Tastekin A.**, (2006) Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba-alba* in experimental hyperglycaemic rats. *Bull Vet Inst Pulawy*, **50** : 235-238.
127. **Tastekin, D., Atasever, M., Adiguzel, G., Keles, M., Tastekina, A.**, (2006) Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba alba* in experimental hyperglycaemic rats. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, **50**: 235– 238.
128. **Twaij HA, Al-Badr A** (1988). Hypoglycaemic activity of *Artemisia herba-alba*. *J Ethnopharmacol*, **24 (2-3)**: 123 - 126.
129. **Trinder, P.** (1969) Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *ISO 9001:2000, Ann. Clin. Biochem*, ed: 2009, pp.24.

U

130. **Unger J, Current Strategies for Evaluating, Monitoring and Treating Type 2 Diabetes Mellitus. American journal of Medicine** (2008) **121**: S3-S8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. 2008. Diabetes Care.

V

131. **Vessal et al.**, (2003). Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algerie, 154p.
132. **Vernin, G. et al.**, (1995) Etude de l'effet antidiabétique de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Artemisia herba alba* Aso chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par streptozotocine. Thèse de Magister. Département de Biologie Animale. Université Mentouri (Constantine) Algérie, 90p.
133. **Vicien C.** (1989) les modèles de stimulation comme outil pour la construction de fonctions de production : une application à la mesure de l'efficacité de la production agricole, pp. 133

W

134. **Wouessi Djewe D.**, (2011) Formes galéniques et voies d'administration. Université Josef Fourier de Grenoble, p7.
135. **Wouessi Djewe D.**, (2011) Etapes d'élaboration d'un médicament du p.a au produit fini. Université Josef Fourier de Grenoble, p7.

136. **Wild, S., Rolgic, G., Green, A., Sicree, R., King, H.,** (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27, 1047–1053.
137. **Winters *et al.*,** (2003) Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « *high fat* » chez la souris C57BL/6J. Thèse de doctorat, Institut de Nutrition de l'alimentation et des Technologies agroalimentaires, Université Mentouri (Constantine) Algerie, 154p.
138. **World Health Organization. Traditional Medicine Strategy 2002-2005.** WHO. Geneva, 2002. Amsterdam, 2000.

Y

139. **Yashphe, J., Segal, R., Brever, A. and Erdreict ~ Naftali, G.,** (1987) Antibacterial activity of *Arremisia herba alba*. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 68, 924-93. I

Tableau 1. Liste de plantes hypoglycémiantes et leur mécanisme d'action

Nom scientifique de la plante	Nom arabe de la plante	Mécanisme d'action	Effet secondaire
1-Trigonelle foenum graceum	Halba	- Stimulation de la sécrétion d'insuline.	-Allergie (cutanée), mauvaise odeur corporel (1).
2-Momordica charantia	karela	- Action hépatique sur le métabolisme de glucose.	
3-Urtica pilulifera	Harriga		-Allergies, troubles digestifs (3).
4-Corandrum sativum	Kesbour	-Stimulation de la sécrétion d'insuline.	-Bronchospasme chez les enfants(5).
5-Eucalyptus globulus	Kalitous		
6-Ocimum sanctum	Rihane		
7-Syzygium aromaticum	Quroufel	-Action hépatique sur le métabolisme de glucose.	-Allergie (6,7).
8-Spergularia purpurea	Zahrat arrimal		
9-Glyrrhiza uralensis	Arq souss	Amélioration de la sensibilité à l'insuline	-
10-Cinamomon cassia	Karfa	-Amélioration de la sensibilité à l'insuline. -Action insulino-mimétique.	-

Syndrome métabolique

L'un des principaux risques du syndrome métabolique est le développement de l'athérosclérose, puisque tous les facteurs de risque de cette maladie accélèrent le processus de formation de la plaque d'athérome et par conséquent, augmentent le risque de survenue des complications¹⁰.

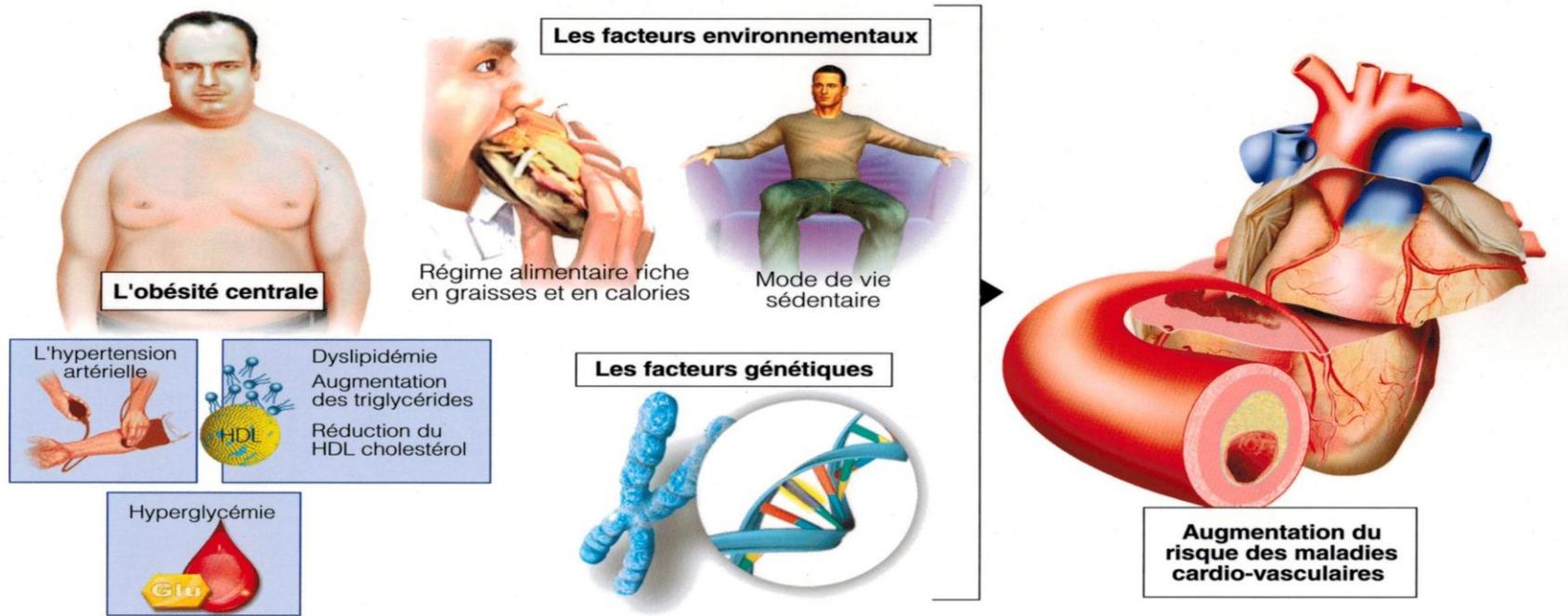


Figure 39. Syndrome métabolique (Eckel, R.H., 2008)

Les complications du diabète sucré de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie. Les personnes atteintes de cette maladie sont exposées à un risque accru de maladies cardio-vasculaires, de mort prématurée, de cécité, d'insuffisance rénale, d'amputations, et d'autres troubles⁷.

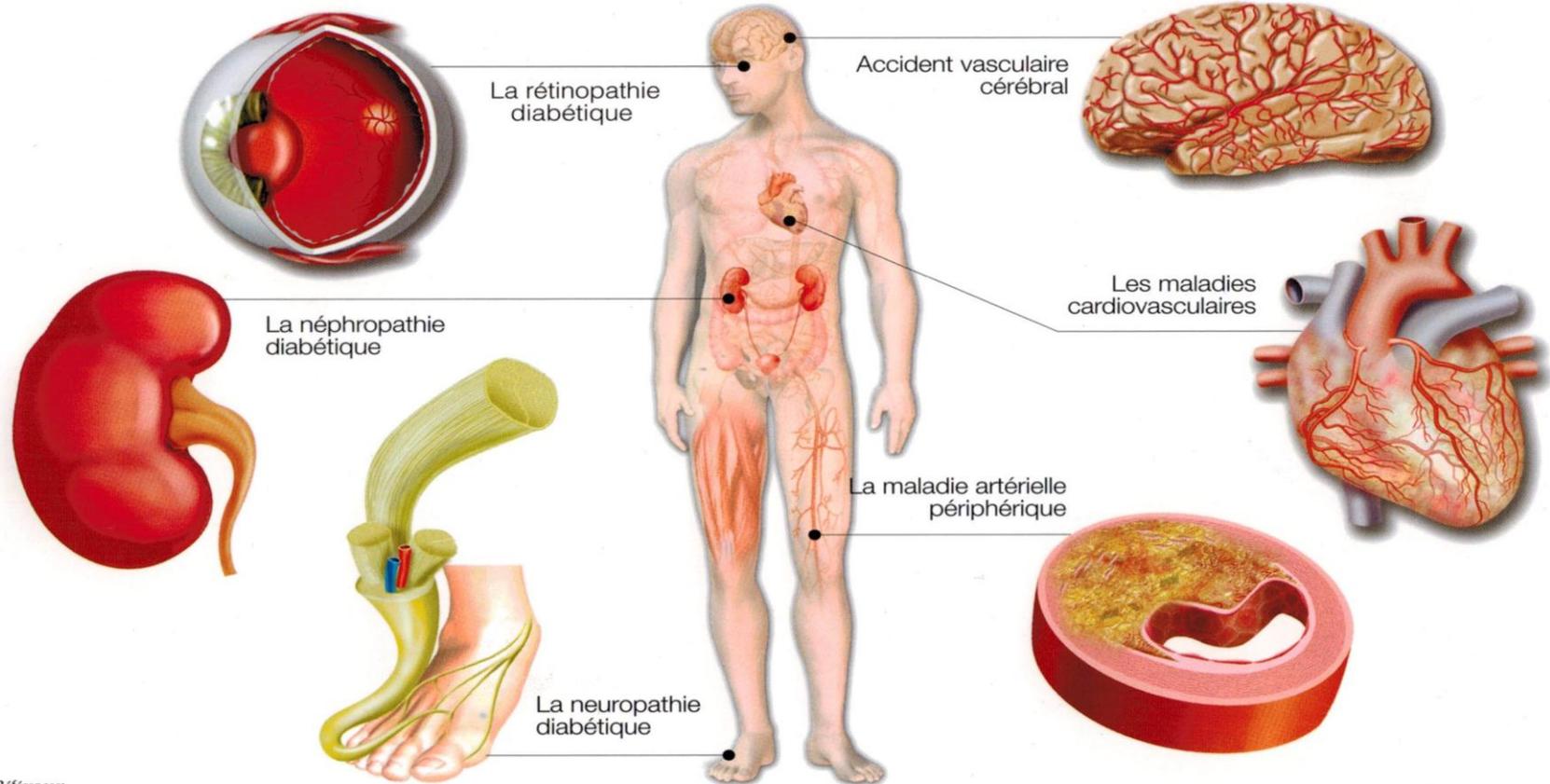
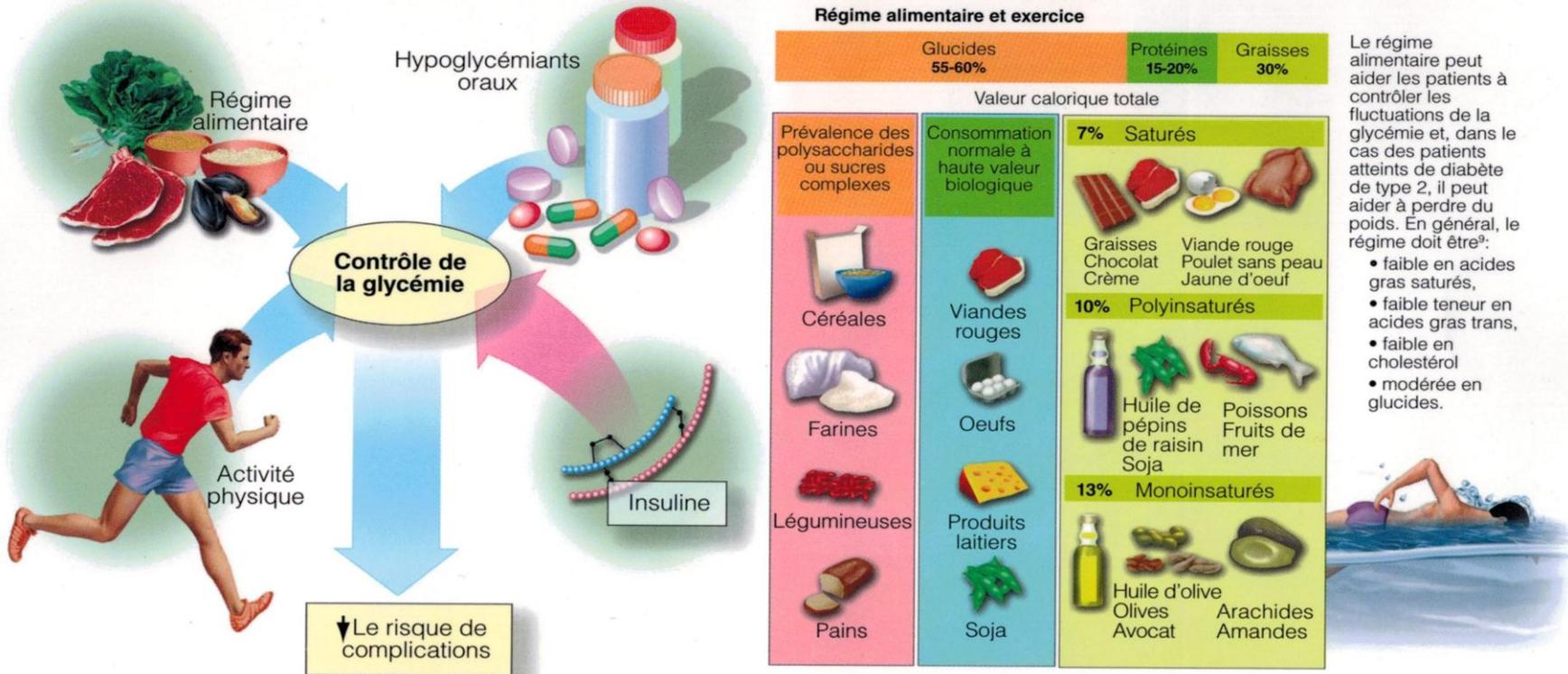


Figure 40. Les complications de diabète sucré de type 2

Le traitement du diabète sucré de type 2

La prise en charge du diabétiques de type 2 est basée sur les règles hygiéno-diététiques et la pharmacothérapie.
 Les personnes atteintes de diabète de type 2 peuvent être encouragées à pratiquer une activité physique en absence de contre indication⁸.



⁸ L'Association Américaine du Diabète recommande aux patients diabétiques la pratique d'au moins 150 minutes par semaine d'activité physique aérobique d'intensité modérée.
⁹ Les personnes atteintes du diabète de type 2 doivent pratiquer un entraînement de résistance au moins trois fois par semaine.

Figure 42. Traitement de diabète sucré de type 2 (. Unger J. et al., 2008)

Avantages / Inconvénients des Formes Pharmaceutiques
(MONTAGNAC E., 2011)**Les poudres**

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• La pulvérisation ne modifie pas la composition chimique des principes actifs• Plus une drogue n'est divisée finement, plus la vitesse de dissolution est forte, ce qui entraîne une forte rapidité d'action• Elle permet de former un film autour de l'estomac	<ul style="list-style-type: none">• Surface accrue de la poudre qui entraîne une altération par l'oxygène, l'humidité, la lumière, les germes• Sensations d'étouffement car les poudres absorbent l'eau, tapissent la muqueuse• Quand on administre une cuillère à café, on administre un « volume » et non un « poids », d'où une absence de précision• Il est impossible de présenter sous forme de poudre en nature les médicaments

Les sachets industriels

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Précision car poids et non volume administré• Forme propre• Léger• Facile à transporter• Conditionnement de poudres, de suspensions buvables, de pâtes• Renseignements imprimés sur chaque sachet pour éviter les confusions• Bonne conservation	<ul style="list-style-type: none">• Forme industrielle, d'où le prix élevé• Sachet s'ouvre difficilement• Adhérence de la poudre sur les parois internes du sachet, donc perte du principe actif.

Les gélules

Avantages

- Permet l'administration de principes actifs à odeur ou saveur désagréable
- Faciles à transporter
- Faciles à administrer
- Protégées de l'air et de la lumière
- Réalisation facile de placebo
- Deux principes actifs incompatibles sont séparés dans deux gélules de taille différente
- Obtention des gélules à action prolongée
- Possibilité d'enrobages gastro-résistants
- Nombres d'adjuvants réduit ce qui facilite les contrôles et la mise au point
- Libération facile des principes actifs dans le tube digestif
- Pour les enfants, les gélules peuvent être ouvertes et la poudre mélangée à une boisson
- A l'officine, la forme gélule est facilement réalisée
- Possibilité d'introduire des liquides grâce à des enveloppes spéciales

Inconvénients

- Ne sont pas fractionnables
- Parfois trop faciles à ouvrir, ce qui a une incidence dans le transport dans l'organisme; on peut aussi ouvrir une gélule et y mettre un autre produit
- Les gélules sont plus chères que les comprimés
- Conservation à l'abri de l'humidité
- Elles se collent plus facilement à la paroi de l'œsophage (douleur sternale et parfois perforation)
- Il faut les absorber avec de l'eau en position assise
- Résistance aux manipulations moins bonnes que pour les comprimés.

E.MONTAGN

Les capsules

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Administration de principes actifs à saveur désagréable• Les principes actifs peuvent être pâteux ou liquides non aqueux• Amélioration de la biodisponibilité• L'administration est facile• Protection contre les chocs; souplesse de la capsule	<ul style="list-style-type: none">• Conservation de ces capsules à l'abri de la chaleur et de l'humidité• Procédé uniquement industriel protégé par un brevet.

Les formes à libération ralentie

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">• Simplification du traitement par diminution du nombre de prises, moins de risque d'erreur de posologie, meilleure observance• Traitement continu sur une longue période, même nocturne• Prolongation des concentrations plasmatiques efficaces pour des principes actifs de demi-vie courte• Suppression des à-coups thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none">• Risque d'accumulation en fonction de la vitesse d'élimination• Impossibilité de maîtriser rapidement les accidents d'intolérance ou d'intoxication• On ne peut ni les broyer ni les croquer (modification de libération du principe actif)• Manque de reproductibilité en fonction de la vidange gastrique : importance du moment de la prise.

Les Dispositifs Transdermiques

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Homogénéité • Par rapport à la voie orale : pas d'altération des principes actifs par l'effet de premier passage hépatique, • Précision suffisante • Pas d'interaction avec la muqueuse gastrique, action prolongée jusqu' à une semaine • Meilleure biodisponibilité donc action plus rapide • Moins de pics thérapeutiques • Pas de problèmes de déglutition • Par rapport à la voie parentérale : • La formule de la préparation comporte peu de composants, donc moins de risques de diminution des doses, donc diminution d'effet notoire • Des effets indésirables systémiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Rares allergies à l'adhésif (1 à 5%) • Conservation limitée par la dégradation plus rapide du principe actif en milieu liquide • Gênant pour l'hygiène corporelle • Pas d'exposition solaire • Conditionnement encombrant, fragile, lourd • Pas d'activité aquatique • Péréemption relativement courte après ouverture du flacon • Inesthétique • Pilosité, sudation qui gêne l'adhésivité • Obligation de masquer une saveur désagréable • Pas de possibilité de taux plasmatique élevé • Utilisation obligatoire d'un verre, cuillère, compte gouttes... • Résorption du principe actif variable en fonction de l'épaississement de la peau.

Les comprimés

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Emploi facile: solidité suffisante pour le transport et le conditionnement, faciles à avaler • Dosage précis • Forme sèche: bonne conservation • Prix de revient bas car fabrication industrielle à grande échelle • Possibilité de masquer complètement la saveur par l'enrobage <p>Possibilité de contrôler la libération du principe actif</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive • La mise au point est délicate • Pas de principe actif liquide <p>Nécessité d'utiliser de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires(EEN).</p>

Les comprimés effervescents

Avantages

- Administration plus facile sous forme liquide
- Action plus rapide car le principe actif est administré déjà dissous (appartient aux formes accélérées)

Inconvénients

- Difficiles à fabriquer
 - Difficiles à conserver : conditionnement étanche sous bande de complexe ou de tube avec gel de silice.
-

Les suppositoires

Avantages

- Permet l'administration de médicaments irritants pour le tube digestif ou altérés par les sucs digestifs
- Facilité d'utilisation pour les nourrissons
- Résorption rapide du principe actif car le rectum est très vascularisé
- Libération lente du principe actif et action durable
- Une partie des principes actifs évite l'effet de premier passage hépatique car les veines hémorroïdales inférieures et moyennes sont reliées à la veine iliaque à la veine porte

Inconvénients

- De très nombreux principes actifs sont peu résorbés au niveau du rectum car la muqueuse est épaisse, la surface de contact faible, et il contient peu de liquide. Pour compenser cela, on utilise des excipients qui fondent à la température du corps et libèrent le principe actif, soit des substances hydrophiles qui entraînent un appel d'eau dans l'ampoule rectale pour favoriser la dissolution des principes actifs; mais ce type de suppositoire provoque un réflexe de vidange rectale. Ils ont un effet laxatif C'est une forme qui plaît peu
 - Conservation au frais
 - Transport et prise difficiles dans la journée.
-

Développement et fabrication d'un produit nutraceutique à base d'Artemisia herba alba pour un usage antidiabétique

Résumé

Le diabète sucré constitue un problème majeur de santé publique notamment le diabète non insulino-dépendant « DNID » ou diabète type2 « DT2 »). Le traitement du diabète de type 2 implique le contrôle adéquat des taux de glucose plasmatiques et de son utilisation par les tissus périphériques. L'armoise blanche « *Artemisia herba alba Asso* » est une plante largement utilisée en médecine traditionnelle en Algérie pour traiter le diabète sucré. L'objectif de cette étude consiste à développer un produit nutraceutique à base d'armoise blanche « *Artemisia herba alba Asso* » et d'évaluer le possible effet hypoglycémiant de ce produit chez des sujets diabétiques de type 2. L'étude a porté sur (4 femmes) des personnes atteintes de diabète non insulino-dépendant « DT2 » âgées entre 30 et 70 ans de la wilaya de Bordj Bou Arreridj. Les résultats obtenus ont démontré clairement que l'administration orale journalière d'*Artemisia herba alba asso* à une dose de 250 mg pendant 30 jours a induit chez les personnes diabétiques une diminution considérable de la glycémie à jeun des valeurs normales (1,02 g/L contre 2,34 g/L) voir inférieures après 28 jours de traitement après une stabilisation à une glycémie de 2g/L avant le 18^{ème} jour. Une réduction maximale de la glycémie post prandiale après trois heures et une réduction considérable de l'hémoglobine glyquée « HbA_{1c} » de 31,124 %. L'ensemble de ces résultats soutiennent le potentiel thérapeutique d'*Artemisia herba alba* et de ses composants actifs dans le traitement et la prévention du diabète de type 2.

Mots clés: Diabète type 2, Armoise blanche « *Artemisia herba alba Asso* », hypoglycémiant, Glycémie à jeun, Glycémie post prandiale, HbA_{1c}.

ملخص

داء السكري يمثل مشكلة صحية عامة رئيسية بما في ذلك مرض السكري غير المعتمد على الأنسولين أو مرض السكري من النوع 2 فعلاج هذا الأخير يستلزم مراقبة مستمرة كافية لمستوى الجلوكوز في الدم لاستخدامه من قبل الأنسجة الطرفية. الشاي الأبيض (*Artemisia herba alba Asso*) هو نبات يستعمل على نطاق واسع في الطب التقليدي في الجزائر لعلاج داء السكري. الهدف من هذه الدراسة هو تطوير مكمل غذائي من الشاي الأبيض (*Artemisia herba alba Asso*) واختبار أثره المخفض للسكر في الدم على أشخاص مصابون بداء السكري. ركزت هذه الدراسة على أشخاص من ولاية برج بوعريريج مصابون بداء السكري غير المعتمد على الأنسولين والذين تتراوح أعمارهم بين 30 و 70 عاما. النتائج المتحصل عليها في هذه الدراسة أظهرت جليا أن اعطاء الشاي الأبيض (*Artemisia herba alba asso*) عن طريق الفم لمدة 30 يوما بجرعة قدرها 250 مغ/ اليوم أدت الى انخفاض في مستوى الجلوكوز عند الصيام الى مستويات معتدلة 1.02 غ/ل بعد 28 يوما من العلاج بعد ما كانت 2.34 غ/ل وهذا كان بعد استقرار مستوى الجلوكوز عند 2 غ/ل في الأيام 18 الاولى للعلاج، نلاحظ انخفاض كبير لمستوى الجلوكوز بعد الأكل بعد 3 ساعات ، أيضا في مستوى الهيموجلوبين السكري "HbA_{1c}" بنسبة 31.124 % . مجموع هذه النتائج تدعم الأثر العلاجي للشاي الأبيض (*Artemisia herba alba asso*) ومركباته الثانوية النشطة في العلاج والوقاية من داء السكري من النوع 2.

مخفض السكري ، *Artemisia herba alba asso*، مرض السكري من النوع 2 ، الشاي الأبيض : الكلمات المفتاحية
"HbA_{1c} السكري" ، الجلوكوز بعد الأكل، الهيموجلوبين ، الجلوكوز عند الصيام