



République algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique Université

Abou Bekr Belkaid-Tlemcen

Faculté des sciences de la nature et de la vie, et sciences de la terre et de l'univers

**Département de biologie**

Laboratoire de recherche LAP SAB : Antibiotiques, Antifongiques :

Physico-chimie, Synthèse et Activité biologique



**Mémoire présenté en vue de l'obtention**

**Du diplôme de Master**

**Filière :** Sciences biologiques

**Spécialité :** Biochimie appliquée

**Thème :**

**Evaluation de l'effet inhibiteur de quelques associations médicament-miel sur l' $\alpha$ -amylase**

**Réalisé par :**

LAID Amel

MOUSSAOUI Meriem

**Le 20/06/2024, devant le jury composé de :**

Présidente :	Pr. BENARIBA Nabila	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrante :	Dr. MEDJDOUB Houria	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice :	Dr. ABBOU Fayza	MAB	Université de Tlemcen

**Année universitaire : 2023/2024**

## *Remerciements*

*En premier lieu, nous remercions sincèrement Allah qui nous avoir donné l'occasion d'être ici et donné la santé d'achever ce travail.*

*Nous adressons à remercier notre parents, famille et nos amis de leur précieuse aide et leur affection.*

*Nous tenons à remercier tout d'abord notre encadreur M<sup>me</sup> Medjdoub Houria. Maitre de conférences A au département de Biologie, université Abou-Bekr Belkaid- Tlemcen d'avoir proposé ce thème, pour sa patience, sa confiance, ses remarques et conseils, son suivi, sa disponibilité, son assistance et sa gentillesse.*

*Nous sommes honorés que M<sup>me</sup> Benariba Nabila. Professeur au département de Biologie, université Abou-Bekr Belkaid- Tlemcen a accepté d'être présidente de jury et nous présentons nos remerciements pour les deux merveilleuses années en tant que la responsable du Master Biochimie Appliquée pour tous ses efforts, son aide et sa sollicitude à notre égard.*

*Nous remercions aussi M<sup>me</sup> Abbou Fayza. Maitre-assistante B au département de Biologie, université Abou-Bekr Belkaid- Tlemcen d'avoir accepté d'examiner ce document.*

*Nous tenons à exprimer notre sincère gratitude et nos remerciements à tous les enseignants du département de Biologie qui ont contribué à notre formation au fil des ans et pour leur grand dévouement.*

*Nous tenons également remercier les ingénieurs de laboratoire de recherche Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité Biologique M<sup>me</sup> Serir Fouzia et M<sup>me</sup> Beladgham Rachida et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.*



## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

*À ma chère mère, Ce qui a eu tout le mérite de mon succès et pour j'ai atteint ce niveau de réussite.*

*À mon père, qui a fait de son mieux et a essayé de me mettre à l'aise dans mon parcours universitaire.*

*À mes chères sœurs : Imane, Sana et Haiba*

*J'offre toute ma gratitude au cher frère ZEHAF Abderezak, qui a laissé sa tâche dans ma vie.*

*À mon beau-frère CHADLI Ayoub*

*À notre compagnon familial et beau supporteur Nabil BOUANANI.*

*À tous les membres de ma famille (LAID et ZEHAF)*

*A mes meilleures amies : MOUSSAOUI.M qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles et quel était mon bras droite dans mes études.*

*BENCHAIIBE.R et BENDJELTI.L pour leurs aides et supports indéfectible.*

*Et finalement à tous les professeurs qui m'ont enseigné et ont veillé à ce que j'atteigne ce jour.*

**AMEL**



## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes chers parents*

*Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, que Dieu leur procure bonne santé et longue vie*

*A mes grand-mères bien-aimées*

*Qui ont toujours à mes côtés, et celle qui nous a quittés mais qui est présente dans mon cœur « Nina »*

*A tous les membres de ma grande famille*

*Qui je souhaite une bonne santé pour leurs supports*

*A ma binôme et copine Amel pour mener à bien ce travail*

*A mes chères amies : Asma, Souheila, Rim et Linda*

*Pour leurs aides, encouragements et leurs soutiens*

*A nos frères et sœurs de Palestine, nous vaincrons.*

*A tous ceux qui utilisent la science pour le bonheur et la prospérité de l'humanité.*

**MERIEM**

## ملخص

داء السكري هو أحد الأمراض الأيضية التي تسبب اضطرابات واختلالات في مستويات السكر في الدم. يمكن لتثبيط إنزيم ألفا-أميلاز أن يقلل من امتصاص الأمعاء للجلوكوز بهدف الحد من ارتفاع السكر في الدم بعد الأكل.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التأثير المثبط على إنزيم ألفا-أميلاز المستخلص من الخنازير لمزيج من العسل وبعض الأدوية مقارنةً بلاريميل، المادة المرجعية.

الأدوية المستخدمة هي: سولوبريد 20 مغ (بريدنيزولون)، ليفوثيروكس 100 ميكروغرام (ليفوثيروكسين الصوديوم)، نوفوفورمين 1000 مغ (ميتفورمين هيدروكلوريد) ولاريميل 50 مغ (أكاربوز).

إن العسل له تأثير مثبط ملحوظ على إنزيم ألفا أميلاز بقيمة  $IC_{50} = 0,25$  ملغم/مل وهو قريب من التأثير المثبط للاريميل بقيمة  $IC_{50} = 0.176$  ملغم/مل، كما أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها تأثير مثبط لسولوبريد بقيمة 0.635 ملغم/مل و ليفوثيروكس بقيمة 3.75 ميكروغرام/مل، ومن ناحية أخرى يقدم نوفوفورمين تثبيطاً ضعيفاً بقيمة 7.746 ملغم/مل. إن الارتباط بين العسل والعقاقير يقلل من تأثير العقاقير بواسطة العسل الملاحظ من خلال قيم عسل-الاريميل  $IC_{50} = 0.26$  ملغم/مل، عسل-نوفوفورمين 12.69 ملغم/مل، عسل-السولوبريد 1.09 ملغم/مل وعسل ليفوثيروكس 5.65 ميكروغرام/مل، ويحسن تأثير العسل بواسطة اللاريميل الموضحة في  $IC_{50}$  التالية عسل-لاريميل 0.21 ملغم/مل، عسل-نوفوفورمين 1.177 ملغم/مل، عسل-سولوبريد 0.741 ملغم/مل، وعسل-ليفوثيروكس 0.95 ملغم/مل.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها وجود تأثير مثبط للعسل على إنزيم ألفا-أميلاز وكذلك تحسين تأثير العسل بواسطة اللاريميل.

**الكلمات المفتاحية:** داء السكري، إنزيم ألفا-أميلاز، العسل، الأدوية، الارتباط بين عسل-عقار.

## Résumé

Le diabète sucré est l'une des maladies métaboliques qui provoquent des troubles et un déséquilibre dans le niveau de la glycémie. L'inhibition de l' $\alpha$ -amylase peut diminuer l'absorption du glucose par l'intestin dans le but de diminuer l'hyperglycémie postprandiale.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase porcine par l'association entre le miel et certains médicaments vis-à-vis de Larimel qui est la molécule de référence.

Les médicaments utilisés sont Solupred 20 mg (Prédnisolone), Levothyrox 100  $\mu$ g (Lévothyroxine sodique), Novoformine 1000 mg (Chlorhydrate de Metformine) et Larimel 50 mg (Acarbose).

Le miel a un effet inhibiteur remarquable sur l' $\alpha$ -amylase avec une  $IC_{50}$  de 0,25 mg/ml qui est proche de l' $IC_{50}$  de Larimel avec une valeur de 0,176 mg/ml, les résultats obtenus montrent aussi un effet inhibiteur de Solupred avec une valeur de 0,635 mg/ml et de Levothyrox avec une valeur de 3,75  $\mu$ g/ml, par contre le Novoformine présente la faible inhibition avec une valeur de 7,746 mg/ml. L'association entre le miel et les médicaments diminue l'effet des médicaments par le miel remarqué par les valeurs de l' $IC_{50}$ : Larimel-miel 0,26 mg/ml, Novoformine-miel 12,69 mg/ml, Solupred-miel 1,09 mg/ml, et Levothyrox-miel 5,65  $\mu$ g/ml, et améliore l'effet du miel par Larimel illustré par les  $IC_{50}$  suivantes : Larimel-miel 0,21 mg/ml, Novoformine-miel 1,177 mg/ml, Solupred-miel 0,741 mg/ml, et Levothyrox-miel 0,95 mg/ml.

Les résultats obtenus montrent un effet inhibiteur du miel sur l' $\alpha$ -amylase et aussi l'amélioration de l'effet du miel par Larimel.

**Mots clés :** Diabète sucré,  $\alpha$ -amylase, miel, médicaments, association médicament-miel.

## Abstract:

Diabetes mellitus is one of the metabolic diseases that cause disorders and imbalances in blood sugar levels. Inhibition of  $\alpha$ -amylase can reduce glucose absorption by the intestine with the aim of reducing postprandial hyperglycaemia.

The aim of this study is to evaluate the inhibitory effect on porcine  $\alpha$ -amylase of the combination of honey and certain drugs compared with Larimel, the reference molecule.

The drugs used are Solupred 20 mg (Prednisolone), Levothyrox 100  $\mu$ g (Levothyroxine sodium), Novoformine 1000 mg (Metformin hydrochloride) and Larimel 50 mg (Acarbose).

The honey has a remarkable inhibitory effect on  $\alpha$ -amylase with an  $IC_{50}$  of 0.25 mg/ml which is close to the  $IC_{50}$  of Larimel with a value of 0.176 mg/ml, the results obtained also show an inhibitory effect of Solupred with a value of 0.635 mg/ml and Levothyrox with a value of 3.75  $\mu$ g/ml, on the other hand Novoformine presents the weak inhibition with a value of 7.746 mg/ml. The association between honey and drugs decreases the effect of drugs by honey noticed by the values of  $IC_{50}$ : Larimel-honey 0.26 mg/ml, Novoformine-honey 12.69 mg/ml, Solupred-honey 1.09 mg/ml, and Levothyrox-honey 5.65  $\mu$ g/ml, and improves the effect of honey by Larimel illustrated by the following  $IC_{50}$ : Larimel-honey 0.21 mg/ml, Novoformin-honey 1.177 mg/ml, Solupred-honey 0.741 mg/ml, and Levothyrox-honey 0.95 mg/ml.

The results obtained show an inhibitory effect of honey on  $\alpha$ -amylase and also the improvement of the effect of honey by Larimel.

**Key words:** Diabetes mellitus,  $\alpha$ -amylase, honey, drugs, association honey-drug.

# Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction général ..... 1

## Revue bibliographique

### Chapitre 1 : Diabète sucré

1. Introduction .....	3
2. Types de diabète .....	3
2.1. Diabète de type 1 .....	3
2.2. Diabète de type 2 .....	3
2.3. Diabète gestationnel .....	3
2.4. Diabète secondaire .....	4
3. Diagnostic et Symptômes .....	4
4. Traitement .....	4
4.1. L'insulinothérapie .....	4
4.2. Médicament oraux .....	6
4.2.1. Les insulino-sensibilisateurs .....	7
4.2.1.1. La métformine .....	7
4.2.1.2. Thiazolidinediones ou Glitazones .....	8
4.2.2. Insulino-sécréteurs .....	8
4.2.2.1. Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonyles .....	8
4.2.2.2. Les glinides ou meglitinide (insuline post prandiale) .....	8
4.2.3. Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase .....	9
4.2.4. Les incrétines .....	9
4.2.4.1. Analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques) .....	9
4.2.4.2. Les inhibiteurs de la DPP-4 (incrétinomodulateurs) .....	9
4.2.5. Les inhibiteurs de la SGLT2 (sodium-glucose de type 2) .....	9
5. Complications .....	10

## Chapitre 2 : $\alpha$ -amylase

1. Introduction .....	12
2. Généralités .....	12
3. Définition et nomenclature .....	13
4. Structure .....	14
5. Mode d'action .....	15
6. Mécanisme d'action .....	16
7. Origine de l' $\alpha$ -amylase .....	17
7.1. Origine végétale .....	17
7.2. Origine animal .....	17
7.3. Origine microbienne .....	18
8. Les activateurs et les inhibiteurs de l' $\alpha$ -amylase .....	18
8.1. Les activateurs .....	18
8.2. Les inhibiteurs .....	18

## Chapitre 3 : le miel

1. Définition .....	19
2. Types de miel .....	19
2.1. Les miels monofloraux .....	19
2.2. Les miels polyfloraux .....	19
2.3. Miellat .....	20
3. Composition et valeur thérapeutique du miel .....	20
4. Caractères physico-chimiques du miel .....	22
5. Propriétés thérapeutiques .....	22
5.1. Activité antimicrobienne .....	22
5.2. Activité antioxydant .....	22
5.3. Activité cicatrisante .....	22
5.4. Activité anticancéreux .....	23
5.5. Activité anti-inflammatoire .....	23

## Partie expérimental

### Matériels et méthode

1. Objectif .....	24
2. Miel .....	24
3. Médicaments testés .....	25
3.1. Larimel .....	25
3.2. Novoformine .....	25
3.3. Solupred .....	26
3.4. Levothyrox .....	26
4. Evaluation de l'effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase.....	27
4.1.Réactif utilisées.....	27
4.1.1. Solution tampon phosphate .....	27
4.1.2. Solution d' $\alpha$ -amylase .....	27
4.1.3. Solution de substrat .....	27
4.1.4. Réactif de DNSA .....	27
4.2.Préparation du miel .....	27
4.3.Préparation des médicaments .....	28
4.3.1. Larimel .....	28
4.3.2. Novoformine .....	28
4.3.3. Solupred .....	28
4.3.4. Levothyrox .....	28
4.4.Préparation des associations médicament-miel .....	28
4.4.1. Larimel-miel .....	28
4.4.2. Novoformine-miel .....	28
4.4.3. Solupred-miel .....	28
4.4.4. Levothyrox-miel .....	28
5. Mode opératoire .....	29

### Résultats et discussions

1. L'effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase .....	31
1.1. Miel .....	31

1.2. Médicaments testés .....	31
1.2.1. Larimel .....	31
1.2.2. Novoformine .....	32
1.2.3. Solupred .....	33
1.2.4. Levothyrox .....	33
1.3. Association médicament-miel .....	34
1.3.1. Larimel-miel .....	34
1.3.2. Novoformine-miel.....	35
1.3.3. Solupred-miel .....	37
1.3.4. Levoyhtrox-miel .....	38
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>41</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>42</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>50</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Les injections d'insuline .....	5
<b>Figure 2</b> : Mécanismes d'action des antidiabétiques oraux .....	7
<b>Figure 3</b> : Schéma des principaux domaines contribuant aux complications diabétiques ...	11
<b>Figure 4</b> : Schéma du mécanisme d'action d'une enzyme.....	12
<b>Figure 5</b> : Structure de l' $\alpha$ -amylase .....	14
<b>Figure 6</b> : Mode d'action d' $\alpha$ - amylase .....	16
<b>Figure 7</b> : Mécanisme catalytique de l' $\alpha$ -amylase .....	17
<b>Figure 8</b> : Les différents couleurs du miel.....	19
<b>Figure 9</b> : Composition moyenne du miel.....	21
<b>Figure 10</b> : Le potentiel thérapeutique du miel .....	23
<b>Figure 11</b> : Pot de miel .....	24
<b>Figure 12</b> : Boîte de médicament Larimel .....	25
<b>Figure 13</b> : Boîte de médicament Novoformine.....	25
<b>Figure 14</b> : Boîte de médicament Solupred .....	26
<b>Figure 15</b> : Boîte de médicament Levothyrox .....	26
<b>Figure 16</b> : une gamme des tubes après l'incubation dans un bain marie .....	29
<b>Figure 17</b> : Effet inhibiteur du miel sur l' $\alpha$ -amylase .....	31
<b>Figure 18</b> : Effet inhibiteur de Larimel sur l' $\alpha$ -amylase .....	32
<b>Figure 19</b> : Effet inhibiteur de Novoformine sur l' $\alpha$ -amylase .....	32
<b>Figure 20</b> : Effet inhibiteur de Solupred sur l' $\alpha$ -amylase.....	33
<b>Figure 21</b> : Effet inhibiteur de Levothyrox sur l' $\alpha$ -amylase.....	34
<b>Figure 22</b> : Effet inhibiteur de l'association Larimel-miel sur l' $\alpha$ -amylase .....	35
<b>Figure 23</b> : Effet inhibiteur de l'association Larimel-miel sur l' $\alpha$ -amylase .....	35
<b>Figure 24</b> : Effet inhibiteur de l'association Novoformine-miel sur l' $\alpha$ -amylase .....	36
<b>Figure 25</b> : Effet inhibiteur de l'association Novoformine-miel sur l' $\alpha$ -amylase .....	36
<b>Figure 26</b> : Effet inhibiteur de l'association Solupred-miel sur l' $\alpha$ -amylase .....	37
<b>Figure 27</b> : Effet inhibiteur de l'association Solupred-miel sur l' $\alpha$ -amylase .....	37
<b>Figure 28</b> : Effet inhibiteur de l'association Levothyrox-miel sur l' $\alpha$ -amylase .....	38
<b>Figure 29</b> : Effet inhibiteur de l'association Levothyrox-miel sur l' $\alpha$ -amylase .....	38

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Insulines prandiales et basales .....	6
<b>Tableau 2</b> : Composition moyenne des miels .....	21
<b>Tableau 3</b> : IC <sub>50</sub> du miel et des médicaments testés séparément .....	34
<b>Tableau 4</b> : Les IC <sub>50</sub> (mg/ml) de l'association médicament-miel calculées de deux .....	39

façons.

# Liste des abréviations

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ADA** : American Diabetes Association

**DT2**: diabète de type 2

**GH** : Glycoside Hydrolase

**IGT (IG)** : Impaired glucose tolerance (intolérance au glucose)

**INH** : hydrazide de l'acide isonicotinique

**HGPO** : hyperglycémie provoquée par voie orale

**HbA1C** : hémoglobine glyquée (hyperglycémie à jeun)

**IFG** : Impaired fasting glucose

**GLP1** : glucagon-like peptide 1

**AMPK** : protéine kinase activée par l'AMP

**PPAR $\gamma$**  : Récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes

**SUR1** : Récepteurs des sulfonylurées –1

**K<sup>+</sup>** : Potassium

**ATP** : adénosine triphosphate

**Kir6.2** : sous-unité majeure du canal K<sup>+</sup> sensible à l'ATP

**DDP-4**: dipeptidyl peptidase-4

**SGLTs**: cotransporteurs glucose sodium dépendant

**SGLT1**: Sodium-glucose de type 1

**SGLT2**: Sodium-glucose de type 2

**ACD**: acidocétose diabétique

**Ca<sup>2+</sup>**: Calcium

**GH-13** : la famille 13 Glycoside Hydrolase

**Asp** : acide aspartique

**Glu** : acide glutamique

**pH** : potentiel hydrogène

**C**: Concentration

**NBS**: N-bromosuccinimide

**PMSF**: fluorure de phénylméthanesulfonyl

**CMC**: 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinyl-4-éthyl) carbodiimide méthyl p-toluènesulfonate

**COX-2**: cyclo-oxygénase 2

**PGE2**: La prostaglandine E2

**NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>**: Sodium dihydrogen phosphate

**PPA**: pancréas du porc

**NaCl**: chlorure de sodium

**NaOH**: hydroxyde de sodium

**DNSA** : Acide 3,5-dinitrosalicylique

**IC<sub>50</sub>** : Concentration inhibiteur de 50% de la population

**A** : Absorbance

**Mg** : Milligramme

**Mmol** : millimol

**µg** : microgramme

**ml** : millilitre

**C°** : degré Celsius

**Mn<sup>2+</sup>**: Manganèse

**Co<sup>2+</sup>**: Cobalt (II)

**Fe<sup>3+</sup>** : Sulfate de fer (III)

**Ba<sup>2+</sup>**: Barium

**NH<sup>4+</sup>** : Ammonium

**Al<sup>3+</sup>** : Aluminium

INTRODUCTION

GÉNÉRALE

# Introduction générale

---

Le diabète sucré est une affection chronique qui impacte la manière dont votre organisme gère le taux de la glycémie. Dans le diabète, l'insuline n'est pas suffisamment produite ou l'insuline produite ne peut pas être utilisée de manière efficace, ce qui entraîne une accumulation de la glycémie. Cela peut engendrer différentes complications à long terme, telles que des problèmes cardiovasculaires, rénaux, nerveux et oculaires. La gestion du diabète demande une attention particulière, incluant fréquemment des modifications de style de vie, des médicaments et un suivi médical régulier afin d'éviter les complications et de maintenir une qualité de vie optimale (**Harteman et Grimaldi, 2013**).

Grand nombre de médicaments sont utilisés pour traiter le diabète sucré dont l'insuline et les antidiabétiques oraux (**ADA, 2020**). Ici, nous citons les inhibiteurs d' $\alpha$ -amylase qui sont en relation avec notre travail et permettent de ralentir la digestion des sucres ce qui diminue l'hyperglycémie postprandiale (**Farooq et al., 2021**).

De nombreuses personnes préfèrent la thérapie naturelle plutôt que les médicaments, et le miel est le remède naturel le plus célèbre pour de nombreuses maladies. Le miel dépasse largement le simple rôle d'édulcorant naturel. Depuis des millénaires, les humains ont utilisé cet aliment précieux en raison de ses propriétés nutritives et médicinales. Il arrive parfois que le miel soit employé pour soigner des affections comme le rhume et la fatigue... Cependant, l'emploi de ce remède naturel peut être combiné avec la prise de médicaments pour d'autres affections (**Lefief-Delcourt, 2010**).

Le miel étant un poids lourd dans le monde de la médecine traditionnelle où de multiples études et recherches sur le miel confirment sa forte activité contre les bactéries résistantes aux antibiotiques (**Kwakman et al., 2010**), propriétés cicatrisantes : l'eau oxygénée résultant de la décomposition du glucose présent dans le miel en présence d'eau et d'oxygène est considérée comme un bon antiseptique pour les plaies (**Descottes, 1997**) ; le miel stimule l'activité du système immunitaire par le contrôle des infections pour mieux protéger l'organisme (**Bergman, 1983**). De plus, le miel est riche en flavonoïdes et en composés phénoliques... ainsi qu'en certaines enzymes, ce qui lui permet d'éliminer les radicaux libres (**Meda et al., 2005**) et améliore la spasmodie (**Ballot-Flurin, 2011**).

De nombreux facteurs, y compris l'origine géographique de la récolte du miel, les sources botaniques du nectar, les circonstances climatiques et environnementales et les procédés de transformation, influencent la composition du miel (**Chepulis et Starkey, 2008**).

# Introduction générale

---

Dans cette étude, nous voulions connaître l'étendue de l'effet du miel et des médicaments sur le rôle (fonction) de l' $\alpha$ -amylase, ce qui affecte l'effet sur le catabolisme et l'absorption des sucres *in vitro*. Ce document sera réparti en deux parties, la première est une étude bibliographique entamant trois sujets : le diabète sucré, l' $\alpha$ -amylase et le miel. La seconde partie concerne l'étude expérimentale et les résultats obtenus.

Cette étude a été réalisée dans laboratoire de recherche Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité biologique « LAPSAB », faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, université de Tlemcen.

REVUE

BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 :  
DIABÈTE SUCRÉ

## 1. Introduction

Le diabète sucré est une affection métabolique chronique due soit à une anomalie génétique ou acquise dans la synthèse d'insuline par le pancréas, soit à une hypoactivité de cette insuline. La glycémie (taux de glucose dans le sang) augmente en raison de cette insuffisance, ce qui cause des dommages à différents appareils ou systèmes, tels que les vaisseaux sanguins et les nerfs (OMS, 2015)

## 2. Types de diabète

### 2.1. Diabète de type 1

Est une affection auto-immune chronique qui se manifeste par une insuffisance d'insuline et une augmentation de la glycémie qui en découle.

La physiopathologie et la prise en charge du diabète de type 1 peuvent sembler simples à première vue ; cependant, à mesure que nous en apprenons davantage sur la maladie, elle semble de moins en moins connue. Une compréhension plus approfondie de la cause de la maladie n'a pas abouti à un postulat unique de Koch pour chaque situation. Ce qui était auparavant considéré comme une maladie auto-immune spécifique, avec ses origines dans l'attaque des lymphocytes T contre les cellules  $\beta$  productrices d'insuline, est désormais reconnu comme le résultat d'une interaction complexe entre des éléments environnementaux, le microbiome, le génome, le métabolisme et le système immunitaire qui diffèrent d'une personne à l'autre (DiMeglio et al., 2018).

### 2.2. Diabète de type 2

Dans sa forme la plus courante, le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle qui se manifeste par la résistance des tissus à l'action de l'insuline, une conséquence néfaste de la civilisation moderne, et l'incapacité, transmise génétiquement ou acquise aux premiers âges de la vie, des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas à compenser l'augmentation des besoins en insuline de l'organisme qui en découlent directement (Monnier et Colette, 2014).

### 2.3. Diabète gestationnel

C'est une affection de la tolérance au glucose qui entraîne une hyperglycémie de différentes gravités, qui se produit ou est identifiée pour la première fois lors la grossesse.

C'est l'apparition réelle d'une anomalie de la tolérance glucidique pendant la grossesse, habituellement en seconde partie, et qui disparaît au moins temporairement après la grossesse (**Vambergue, 2011**).

#### 2.4. Diabète secondaire

Peu courants, tels que les affections génétiques, les infections, les affections du pancréas exocrine, les endocrinopathies et les causes médicamenteuses (**Dehayem, 2011**). Quelques exemples :

- Maladies du pancréas (pancréatite, carcinome du pancréas, pancréatectomie, fibrose kystique).
- Endocrinopathies (associées à un excès de corticostéroïdes, de GH, de catécholamines, de glucagon et de somatostatine).
- Infections (cytomégalovirus, échovirus, coxsackie, entérovirus, rubéole congénitale).
- L'infection par le virus de l'hépatite C est associée à une prévalence plus élevée de DT2.
- Maladies associées au diabète : Dystrophies musculaires, dystrophie myotonique, hyperlipidémie, ataxie de Friedreich, chorée de Huntington et porphyrie.
- Défaut génétique dans la fonction des cellules bêta ou défaut génétique dans l'action de l'insuline (**Haroon et Husnain, 2021**).

### 3. Diagnostic et Symptômes

Le sujet présente des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, polyphagie, fatigue, Acidocétose, perte de poids inexplicables) et une glycémie  $\geq 11,1$  mmol/l (2,00 g/l) ; la glycémie à jeun est  $\geq 7,0$  mmol/l (1,26 g/l) ; ou la glycémie est  $\geq 11,1$  mmol/l (2,00 g/l) deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose lors d'une HGPO, ou une HbA1c  $\geq 6,5\%$  selon une méthode approuvée (**Comité D'experts En Diabétologie D'Algérie, 2015**).

### 4. Traitement

#### 4.1. L'insulinothérapie

En 1922, l'insulinothérapie a été rendue accessible pour traiter le diabète de type 1. Elle a modifié la forme du diabète en type 1 de maladie fatale en maladie chronique (**Hanaire, 2015**). Dès que les antidiabétiques oraux ne parviennent plus à maintenir un équilibre satisfaisant, le traitement insulinique est de plus en plus recommandé dans le diabète de type 2. La majorité des diabètes de type 2 sont traités par l'insulinothérapie classique, qui est administrée sous-cutanée à l'aide de seringues ou de stylos. Il est nécessaire de concilier les

traitements discontinus par multi-injections avec les infusions continues par pompe à insuline portable dans le diabète de type 1 (**Monnier et Colette, 2019**).

Les insulines sont regroupées en deux catégories : les formulations à courte durée d'action et les formulations à longue durée d'action (**Riddle et Ahmann, 2020**).

L'injection répétée d'insuline dans les mêmes sites sous-cutanés peut entraîner une accumulation de graisse, la lipohypertrophie, en raison des effets trophiques locaux de l'insuline. Ce phénomène peut être inesthétique et augmente également la variabilité de l'absorption de l'insuline. Les sites affectés sont souvent indolores et peuvent donc être favorisés. La figure 1 représente les injections d'insuline (**Holt et Hanley, 2021**).



**Figure 1 : les injections d'insuline (Holt et Hanley, 2021).**

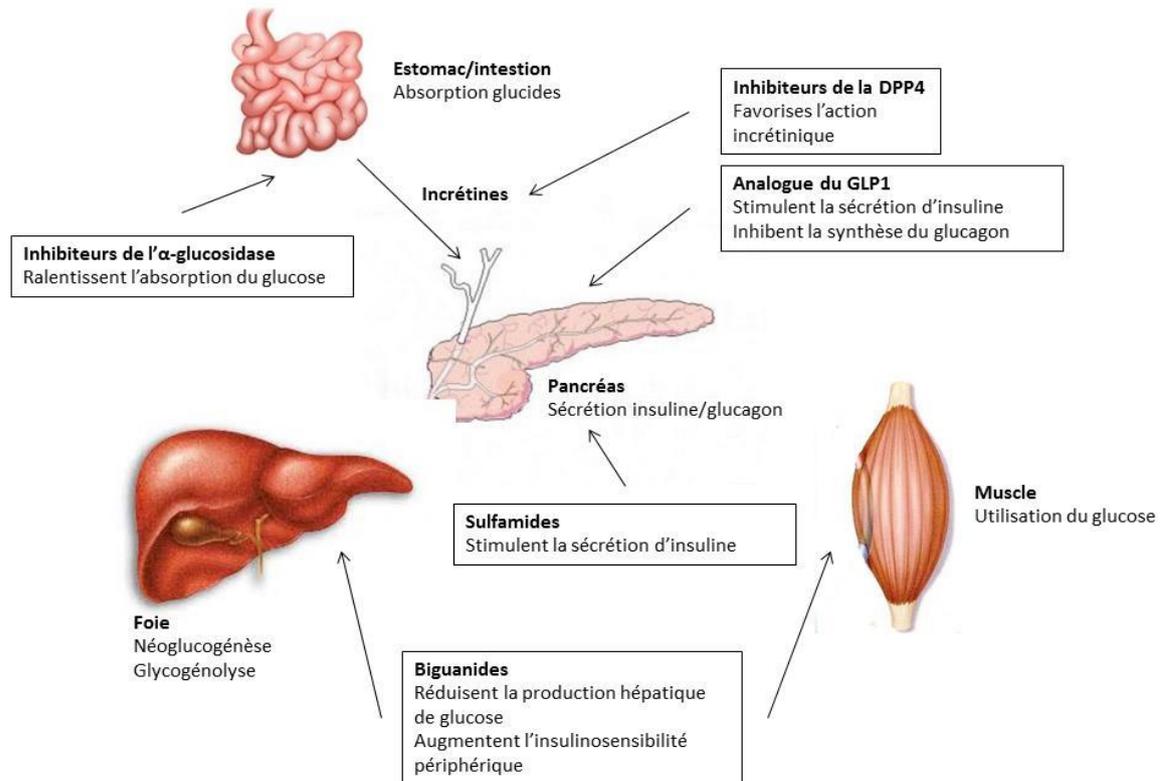
**Tableau 1 : Insulines prandiales et basales (Buyschaert et al., 2021).**

	Début d'action	Pic	Durée d'action
<b>INSULINES PRANDIALES</b>			
<b>Insulines ordinaires humaines</b>			
- Actrapid® - Regular® - Insuman Rapid®	30-60'	2-4 h	5-8 h
<b>Analogues rapides</b>			
-Humalog® (lispro) -NovoRapid® (aspart) -Apidra® (glulisine)	< 15'	1-2h	3-5 h
<b>Analogues ultrarapides</b>			
-Fiasp® (fastaspart) -Lyumjev® (fastlispro)	< 5-10'	≤1.5 h	3-5 h
<b>INSULINES BASALES</b>			
<b>Insulines humaines à durée d'action intermédiaire</b>			
- Insulatard® (NPH) - Humuline® NPH - Insuman basal® (NPH)	1-2 h	4-8 h	8-16 h
<b>Analogues (1<sup>er</sup> génération) à longue durée d'action</b>			
- Lantus® (glargine)  - Abasaglar® (glargine) - Levemir® (detemir)	1-2 h	plat (max.5h) •	20-24h
<b>Analogues (2<sup>ème</sup> génération) à très longue durée d'action</b>			
- Toujeo® (glargine 300)  - Tresiba® (degludec)	1-2 h	plat (max.5h) •	> 24h

#### 4.2.Médicament oraux

Au cours des dix dernières années, on a assisté à une diversification importante dans le traitement oral du diabète de type 2 (DT2). D'abord les glitazones, puis les gliptines et, plus récemment, les gliflozines (SGLT2) ont été commercialisées. Cependant, les deux médicaments oraux les plus vendus sur le marché sont la metformine et les sulfamides. La

figure 2 englobe les mécanismes d'action des principaux antidiabétiques oraux (ADO) (Scheen, 2015).



**Figure 2** : Mécanismes d'action des antidiabétiques oraux (Boulben, 2017).

#### 4.2.1. Les insulino-sensibilisateurs

##### 4.2.1.1. La Metformine

La Metformine est un biguanide composé par deux unités guanidiques. Elle agit sur l'insulinorésistance. Ses effets sont plus marqués sur les hépatocytes que sur les cellules périphériques (Monnier et Colette, 2019).

Il a été suggéré que le principal effet clinique de la Metformine est de réduire la gluconéogenèse hépatique et la production de glucose. Il existe des preuves qu'il peut influencer le microbiome et qu'il augmente la libération du glucagon-like peptide-1 (GLP1). Certaines études suggèrent qu'il active la protéine kinase activée par AMP, un signal dans les cellules qui stimule l'absorption du glucose et inhibe le métabolisme du glucose des hépatocytes. D'autres preuves suggèrent que l'effet de la Metformine est médié par un contact direct avec le mucus

intestinal, provoquant des signaux neuronaux ou hormonaux. En raison de sa durée d'action limitée, il est généralement pris au moins deux fois par jour (**Riddle et Ahmann, 2020**).

#### **4.2.1.2. Thiazolidinediones ou Glitazones**

Les glitazones sont des composés qui activent un facteur de transcription nucléaire qui appartient à la famille des récepteurs PPAR $\gamma$ , jouant un rôle important dans la régulation du métabolisme glucidique, dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline et dans la différenciation des adipocytes. Les glitazones jouent un rôle essentiel en favorisant l'apoptose des gros adipocytes et leur remplacement par des petits adipocytes qui libèrent moins de cytokines et moins d'acides gras libres. Les phénomènes d'insulinorésistance au niveau des tissus périphériques (muscles) et du foie sont donc réduits par la formation de « jeunes » adipocytes, car ces derniers interviennent dans les phénomènes d'insulinorésistance (**Monnier et Colette, 2019**).

#### **4.2.2. Insulino-sécréteurs**

##### **4.2.2.1. Les sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées**

Les sulfonylurées stimulent la sécrétion d'insuline en se liant aux récepteurs de sulfonylurée (SUR 1) sur la membrane plasmique des cellules  $\beta$ , ce qui conduit à la fermeture du canal K<sup>+</sup> sensible à l'ATP (Kir6.2), à la dépolarisation de la membrane, à l'ouverture des canaux calciques, influx calcique et exocytose des granules d'insuline (**Bilous et al., 2021**).

##### **4.2.2.2. Les glinides ou meglitinide (insuline post prandiale)**

Il existe deux libérateurs d'insuline post prandiale : le nateglinide et le repaglinide. Le repaglinide est le composant non sulfonylurée de la glibenclamide, tandis que le nateglinide est dérivé de la D-phénylalanine. Les libérateurs d'insuline prandial stimulent la libération d'insuline en se liant au récepteur SUR1 à un site différent, mais étroitement lié, du site de sulfonylurée fermant le canal K<sup>+</sup>-ATP. Comme ces médicaments sont rapidement métabolisés, ils ont une courte durée d'action de moins de 3h. Ils sont conçus pour restaurer la phase précoce de la libération d'insuline post-prandiale sans stimulation prolongée pendant les périodes ultérieures de jeûne (**Holt et Hanley, 2021**).

### 4.2.3. Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase

La structure des inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases ressemble à celle des saccharides. L'acarbose est un pseudo tétrasaccharide, et le miglitol est un monosaccharide (**Monnier et Colette, 2019**).

Ils inhibent de manière compétitive les  $\alpha$ -glucosidases dans l'intestin qui digèrent l'amidon alimentaire et le saccharose (**Masharani, 2019**).

Ces médicaments inhibent l' $\alpha$ -glucosidase dans la bordure en brosse de l'intestin grêle et réduisent l'absorption du glucose dans l'intestin (**Holt et Hanley, 2021**).

### 4.2.4. Les incrétines

#### 4.2.4.1. Analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques)

Ce sont des polypeptides non dégradables du GLP-1 obtenus par modification de leur structure chimique, ce qui ralentit ou supprime leur dégradation par la DPP-4 (**Monnier et Schlienger, 2018**).

GLP-1 (peptide-1 de type glucagon) est une hormone naturelle sécrétée par le tractus gastro-intestinal en réponse aux repas, stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas et inhibe la production de glucagon, là en abaissant les niveaux de glucose de plasma. Le GLP-1 a une demi-vie très courte car il est métabolisé par les enzymes dipeptidyl peptidase (DPP)-4 et rapidement éliminé de la circulation (**Ajjan, 2009**).

#### 4.2.4.2. Les inhibiteurs de la DPP-4 (incrétinomodulateurs)

Les inhibiteurs de la DPP-4 exercent leur effet hypoglycémiant en inhibant la dégradation des hormones incrétines, en particulier GPL-1 (**Bilous et al., 2021**).

Le GLP1 est sécrété en réponse aux nutriments par les cellules L intestinales. Il stimule la sécrétion d'insuline de manière dépendante du glucose (**Riddle et Ahmann, 2020**).

### 4.2.5. Les inhibiteurs de la SGLT2 (sodium-glucose de type 2)

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose (SGLTs), appelés aussi gliflozines, sont des composés chimiques dérivés de la «vieille phlorizine», connue comme un agent glycosurique (**Monnier et Colette, 2019**).

Diminue efficacement l'HbA1c associé à la perte de poids et à l'effet cardioprotecteur **(Haroon et Husnain, 2021)**.

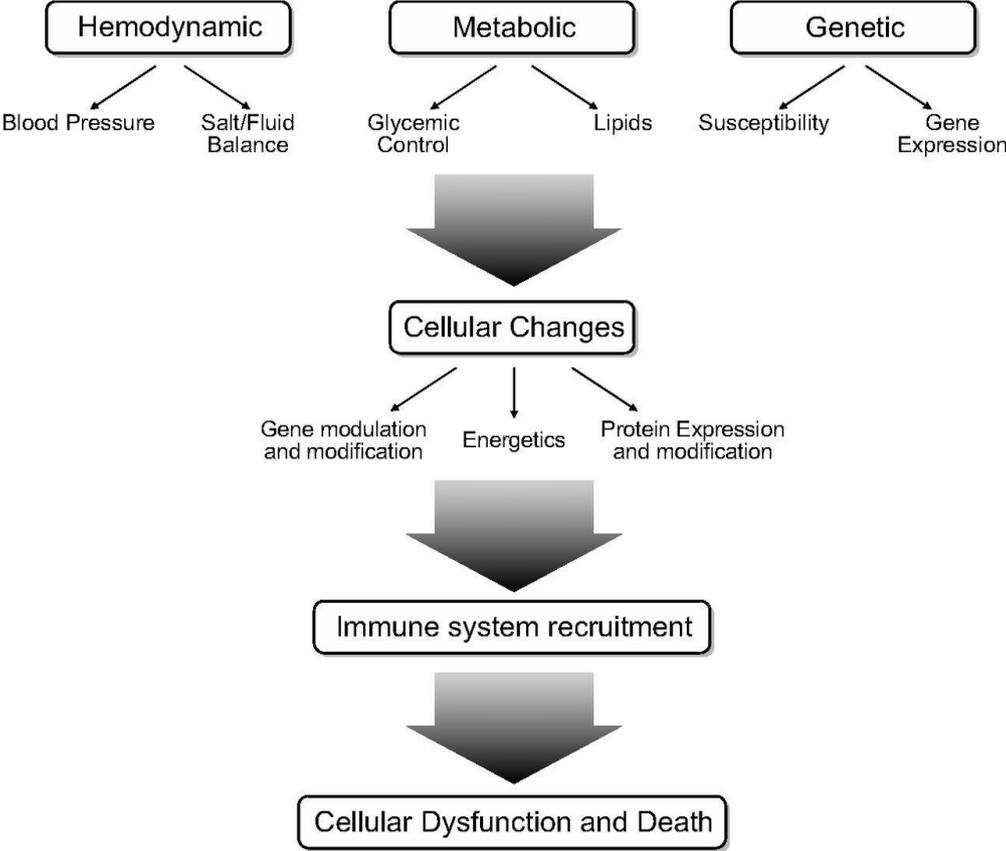
Le traitement par inhibiteur de SGLT2 agit en inhibant la réabsorption du glucose dans la circulation, de sorte qu'à l'hyperglycémie circulante maximale, une grande quantité de glucose (> 60g) est excrétée dans l'urine. L'effet net est la réduction du glucose circulant, la perte simultanée d'énergie (calorie) et l'abaissement de la pression artérielle **(Bilous et al., 2021)**.

## 5. Complications

Il y a deux types des complications du diabète: des complications aiguës et d'autres chroniques **(Capet et al., 1999)**. La figure 3 schématise les principaux domaines contribuant aux complications diabétiques.

Le diabète peut entraîner diverses complications qui menacent la santé et la qualité de vie. Une glycémie élevée peut entraîner de graves problèmes de santé, comme l'acidocétose diabétique (ACD) dans les types 1 et 2, le coma hyperosmolaire dans le type 2 et l'acidose lactique. Un faible taux de la glycémie peut survenir dans tous les types de diabète et causer des convulsions ou une perte de conscience **(Orban et Ichai, 2008)**.

Le diabète peut également endommager le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, et les nerfs, ce qui augmente le risque de maladie cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Le diabète peut également provoquer une cécité due à des dommages à long terme aux vaisseaux sanguins de l'utérus. De tels dommages peuvent résulter en réduction du flux sanguin, ce qui – combiné à des lésions nerveuses (neuropathie) dans les pieds – augmente le risque d'ulcères du pied, d'infection et le besoin éventuel d'amputation d'un membre. Le diabète pendant la grossesse non contrôlé peut avoir des effets dévastateurs sur la mère et l'enfant, augmentant le risque de perte fœtale, de malformations congénitales, de mortalité maternelle, de complications périnatales, complications obstétricales, de morbidité et de mortalités maternelles **(OMS, 2016)**.



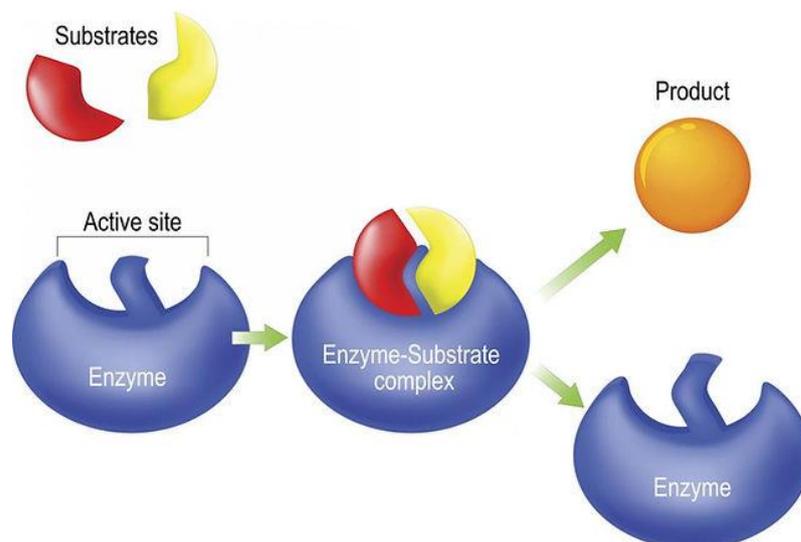
**Figure 3** : Schéma des principaux domaines contribuant aux complications diabétiques (Forbes et Cooper, 2013).

# CHAPITRE 2 :

## $\alpha$ -AMYLASE

## 1. Introduction

Les enzymes agissent en tant que catalyseurs biologiques possédant des caractéristiques assez spécifiques, agissant sur un substrat ou des substrats spécifiques afin de générer un produit ou des produits spécifiques. Toutefois, sans l'existence d'un cofacteur, un composant non protéique, de nombreuses protéines enzymatiques ne possèdent pas d'activité catalytique. Dans ce cas, l'apoenzyme est le composant protéique inactif d'une enzyme, tandis que l'holoenzyme est l'enzyme active, incluant le cofacteur. Le cofacteur peut se présenter sous la forme d'une molécule organique, appelée coenzyme, ou d'un ion métallique. Les cofacteurs sont plus étroitement liés par certaines enzymes que par d'autres (**Palmer et Bonner, 2007**).



**Figure 4:** Schéma du mécanisme d'action d'une enzyme (**Smith et Pharm, 2019**).

## 2. Généralités

Les amylases catalysent l'hydrolyse de l'amidon en sucres tels que le glucose et maltose (**Sundarram et Murthy, 2014**). L'amylase présente deux fonctions à la fois une fonction endocrine et une fonction exocrine (**Des Gachons et Breslin, 2016**).

Les amylases sont divisées en trois sous-classes ( $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) selon le type de liaison qu'ils peuvent cliver.

- ❖ **L' $\alpha$ -amylase** (EC 3.2.1.1) catalyse l'hydrolyse de la liaison  $\alpha$ -1,4-O-glycosidiques dans les polysaccharides avec rétention de configuration  $\alpha$ -anomérique dans les produits. La plupart des  $\alpha$ -amylases sont des métalloenzymes, qui nécessitent des ions calcium

(Ca<sup>2+</sup>) pour leur activité, leur intégrité structurale et leur stabilité. Ils appartiennent à la famille 13 (GH-13) du groupe glycoside hydrolase (GH) des enzymes.

- ❖ **Le  $\beta$ -amylase** (EC 3.2.1.2) est un enzyme exo-hydrolase qui agit à partir de l'extrémité non réductrice d'une chaîne de polysaccharides en hydrolysant les liaisons  $\alpha$ -1,4-glucane pour produire des unités de maltose successives. Comme il ne peut pas fendre les liens ramifiés présents dans les polysaccharides ramifiés tels que le glycogène ou l'amylopectine ; l'hydrolyse est incomplète et les unités de dextrine restent.
- ❖ **Le  $\gamma$ - amylase** (EC 3.2.1.3) clive les liaisons glycosidiques  $\alpha$  (1-6), en plus de cliver les dernières liaisons glycosidiques  $\alpha$  (1-4) à l'extrémité non réductrice de l'amylose et de l'amylopectine, contrairement aux autres formes d'amylase, ce qui donne du glucose (Liu et Korare, 2017).

### 3. Définition et nomenclature

Les  $\alpha$ -amylases (E.C.3.2.1.1) sont des enzymes appartenant à une famille d'endo-amylases qui catalysent l'hydrolyse initiale de l'amidon en oligosaccharides à faible produits de poids moléculaire, tels que le glucose, le maltose et unités de maltotriose par le clivage des liaisons 1,4-glycosidiques internes (De Souza et al., 2010).

La nomenclature de l'enzyme selon l'union internationale de biochimie et de biologie moléculaire est le suivant :

- **Nom codifié** : EC 3.2.1.1
- **Nom recommandé** :  $\alpha$ -amylase
- **Nom systématique** : 1,4- $\alpha$ -D-glucane glucanohydrolase
- **Autre nom** : Glycogénase
- **Réaction** : Endohydrolyse des liaisons 1,4- $\alpha$ -D-glucosidiques dans les polysaccharides contenant trois ou plus d'unités D-glucose liées au 1,4- $\alpha$  ;
- **Substrats** : Agit de manière aléatoire sur l'amidon, le glycogène et les polysaccharides et oligosaccharides apparentés ; les groupes réducteurs sont libérés dans la configuration  $\alpha$  (Olempska, 2004).

#### 4. Structure

L' $\alpha$ -amylase a une structure tridimensionnelle capable de se lier au substrat et, par l'action de groupes catalytiques très spécifiques, de favoriser la rupture des liaisons glycosidiques. L' $\alpha$ -amylase humaine est une enzyme composée de 512 acides aminés contenant du calcium. La protéine contient 3 domaines : A, B et C (Figure 5).

- **Domaine A** est le plus grand, présentant une superstructure typique en forme de tonneau ( $\beta/\alpha$ )<sub>8</sub>,
- **Domaine B** est inséré entre les domaines A et C et est attaché au domaine A par liaison disulfure,
- **Domaine C** a une structure en feuillet  $\beta$  lié au domaine A par une simple chaîne polypeptidique et semble être un domaine indépendant avec une fonction inconnue.

Le site actif (liaison au substrat) de l' $\alpha$ -amylase est situé dans une longue fente située entre l'extrémité carboxyle des domaines A et B. Le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) est situé entre les domaines A et B et peut agir dans la stabilisation de la structure tridimensionnelle et comme activateur allostérique. La liaison des analogues du substrat suggère qu'Asp206, Glu230 et Asp297 participent à la catalyse (De Souza *et al.*, 2010).

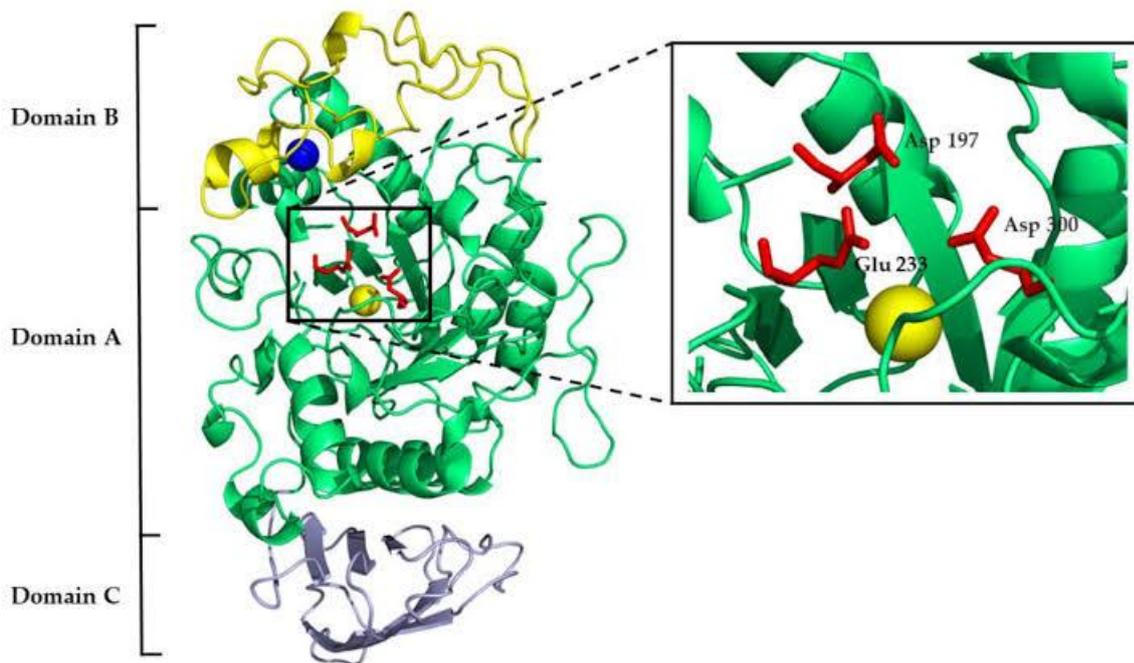


Figure 5 : Structure de l' $\alpha$ -amylase (Kalinovskii, 2023).

### 5. Mode d'action

En général, les  $\alpha$ -amylases peuvent agir par différents modes d'action. Selon les conditions (température, pH, taille et structure du substrat), l'enzyme peut utiliser l'un ou l'autre mécanisme et même une combinaison entre plusieurs mécanismes (Nielsen *et al.*, 2001).

- ❖ **Attaque aléatoire ou au hasard** : n'importe quelle liaison  $\alpha$ -(1-4) peut être Hydrolysée à partir de l'extrémité réductrice. Elle provoque la formation de Glucose, maltose et surtout du D-dextrine (Scriban, 1999).
- ❖ **Attaque préférée** : l' $\alpha$ -amylase montre une préférence pour certaines liaisons glucosidiques dans le substrat (Berry et Paterson, 1990).
- ❖ **Attaque multiple ou répétitive** : elle implique le déplacement de l'enzyme tout au long de la chaîne du substrat et l'enzyme hydrolyse les liaisons glucosidiques sans se dissocier du substrat (Kandra *et al.*, 1997).
- ❖ **Attaque uni-chaîne** : l'enzyme dégrade une chaîne avant de passer à l'autre. Une fois que l'enzyme forme le complexe actif avec le premier substrat, elle catalyse la réaction et ne forme pas un autre complexe actif avec d'autres substrats jusqu'à l'achèvement de la dégradation de la première chaîne (Berry & Paterson, 1990).
- ❖ **Attaque multi-chaîne** : toutes les chaînes sont dégradées parallèlement (Figure 6) (Pazur et Marchetti, 1992).

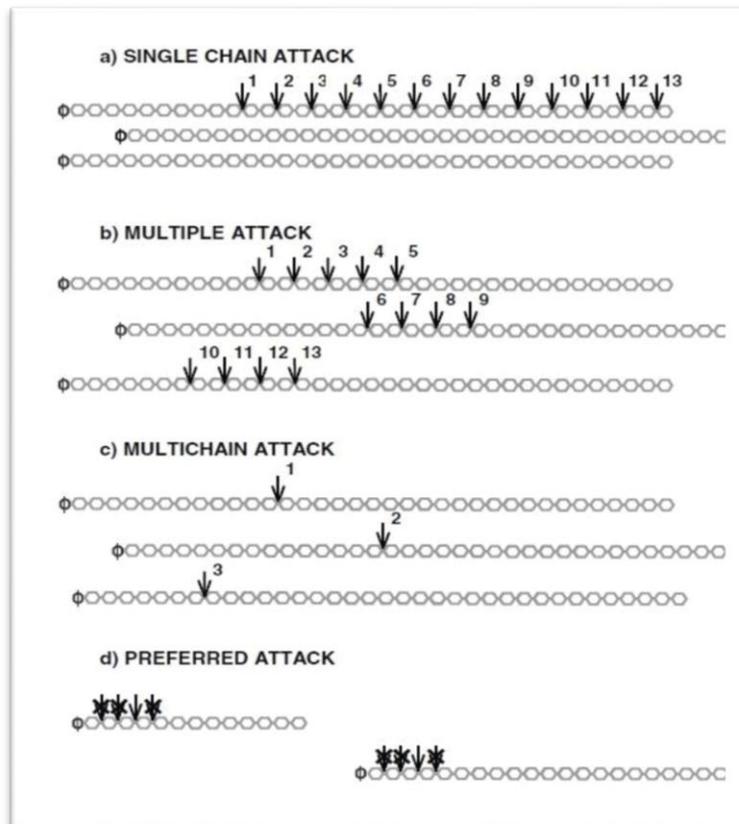


Figure 6 : Mode d'action d' $\alpha$ - amylase (Bijttebier et al., 2008).

## 6. Mécanisme d'action

Le mécanisme catalytique le plus reconnu des  $\alpha$ -amylases est le double déplacement de la rétention  $\alpha$ , qui comprend deux résidus catalytiques dans le site actif de l'enzyme : un aspartate et un glutamate (Figure 7). Ce mécanisme comporte cinq étapes :

- la liaison du substrat et le don de protons du glutamate, sous sa forme acide, à l'oxygène de liaison glycosidique et l'attaque nucléophile de l'aspartate au C1 d'un glucose ;
- l'assemblage d'un état de transition de type ion oxocarbonium suivi du développement d'un intermédiaire covalent ;
- la libération du glucose protoné du site actif et l'insertion d'une nouvelle molécule d'eau ou de glucose dans le site actif, qui attaque la liaison covalente entre l'aspartate et la molécule de glucose ;
- la formation d'autres états de transition de type ion oxocarbonium ;
- Le glutamate, dans sa forme de base, obtient un hydrogène de la nouvelle molécule d'eau ou de glucose, tandis que l'oxygène de la nouvelle molécule supplante la liaison oxocarbonium entre un glucose et l'aspartate. L'autre aspartate dans le site actif, cependant ne participant pas directement à la catalyse, forme des liaisons hydrogène

avec les groupes OH-2 et OH-3 du substrat, contribuant fortement à la distorsion du substrat (Vandenberghe, 2020).

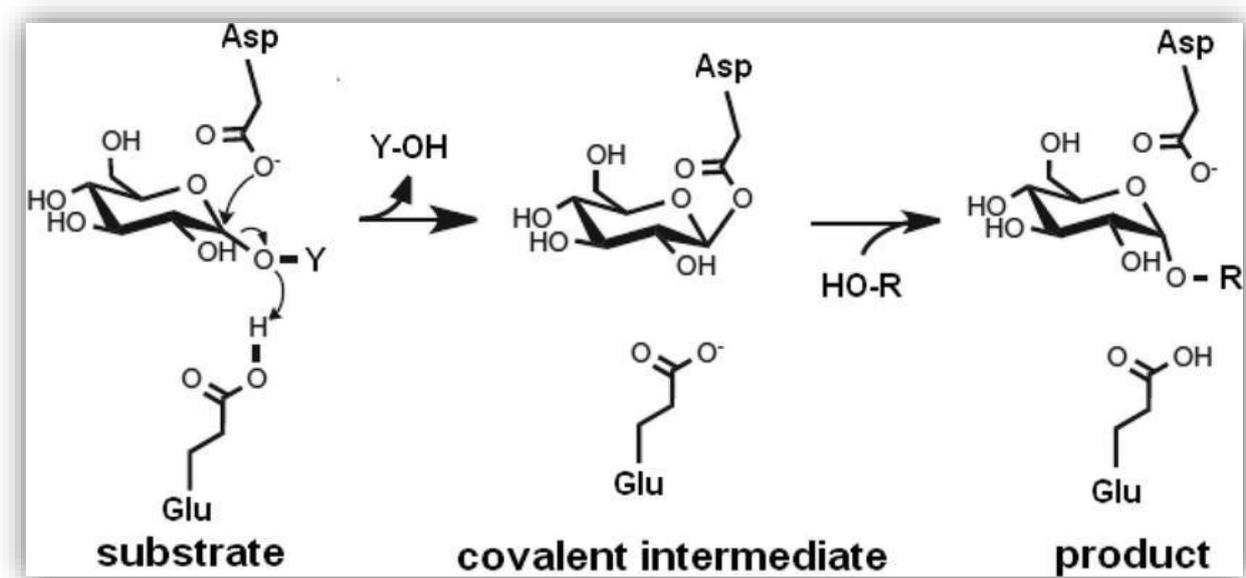


Figure 7 : Mécanisme catalytique de l' $\alpha$ -amylase (Miao *et al.*, 2018).

## 7. Origines de l' $\alpha$ -amylases

Les  $\alpha$ -amylases sont présentes en abondance dans tous les règnes, qui ont été extraites à partir des tissus végétaux et animaux ou par fermentation des cellules microbiennes (Ashraf *et al.*, 2003 ; Rao *et al.*, 2005).

### 7.1. Origine végétale

Les  $\alpha$ -amylases végétales jouent un rôle essentiel dans le métabolisme glucidique en contribuant à la conversion de l'amidon en sucres réducteurs qui sont la source énergétique nécessaire à la germination et elles sont généralement incapables d'hydrolyser le maltose (Franco *et al.*, 2000).

Au cours de la germination des graines, ces enzymes végétales sont produites grâce à un mécanisme cellulaire complexe qui nécessite une activité enzymatique très importante pour mobiliser les réserves et favoriser le développement de l'embryon. (Brown et Kelly, 1993).

### 7.2. Origine animale

En général, l' $\alpha$ -amylase animale extraite de la salive humaine et du pancréas des mammifères tels que les porcs et les veaux (Chatterton *et al.*, 1996).

### 7.3. Origine microbienne

Les amylases de sources microbiennes sont les plus utilisées dans l'industrie, principalement en raison de leur capacité de production en vrac économique, facilité de manipulation génétique et stabilité accrue des enzymes. Parmi les sources bactériennes, la plupart des amylases commerciales proviennent du genre *Bacillus*, tandis que les amylases fongiques sont principalement du genre *Aspergillus*. Les amylases thermostables sont obtenues à partir de microorganismes thermophiles et retiennent de nombreuses applications commerciales en raison de leur stabilité à hautes températures (**Vandenberghé, 2020**).

Les  $\alpha$ -amylases fongiques diffèrent des amylases bactériennes par une stabilité thermique assez faible et un pH optimal faible (4-5) (**Duochuan et al., 1997**).

Le niveau de production de  $\alpha$ -amylase varie selon le genre, l'espèce et la souche microbienne (**Farooq et al., 2021**).

## 8. Les activateurs et les inhibiteurs de l' $\alpha$ -amylase

**8.1. Les activateurs :** l'enzyme est activée par les ions suivants :  $Mn^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Ba^{2+}$ ,  $NH_4^+$  et  $Al^{3+}$ .

**8.2. Les inhibiteurs :** L'activité enzymatique est inhibée en présence de fluorure de phénylméthanesulfonyl (PMSF), de N-bromosuccinimide (NBS) et de 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinyl-4-éthyl) carbodiimide méthyl p-toluènesulfonate (CMC) (**Metin et al., 2010**).

# CHAPITRE 3 :

## LE MIEL

### 1. Définition

Les abeilles produisent du miel en utilisant le nectar, une substance naturelle. L'origine géographique, les sources botaniques du nectar, les conditions environnementales et climatiques, ainsi que les techniques de transformation, sont parmi les divers éléments qui impactent la composition du miel (Ahmed et al, 2015).



Figure 8 : Les différents couleurs du miel (Adobe Firefly, s. d.).

### 2. Types de miel

Trois catégories de miel existent :

**2.1. Les miels monofloraux :** sont fabriqués à partir d'une seule espèce végétale, que ce soit pour le nectar ou le miellat. Afin de qualifier un miel de monofloral, il est nécessaire qu'il soit constitué à 80 % d'une même espèce végétale. Seule une analyse en laboratoire peut confirmer la nature monoflorale d'un miel (Cardinault, 2016).

**2.2. Les miels polyfloraux :** sont issus de diverses espèces végétales, ce qui les différencie habituellement en fonction de leur origine géographique ou de leur type de paysage floral. La provenance des fleurs d'un miel joue un rôle crucial car elle impacte les caractéristiques gustatives de celui-ci (couleur, goût, texture) (Clément, 2002).

**2.3. Miellat :** Le miellat est une autre source de miel. Il est plus sucré que le nectar, plus riche en azote, en acides organiques, en minéraux et en sucres plus complexes tels que le mélézitose ou les maltoses, il a une apparence plus proche de la sève végétale que du nectar. La base du miel de sapin ou de forêt est le miellat (**Clément, 2013**).

### 3. Composition et valeur thérapeutique du miel

La composition du miel est influencée par plusieurs facteurs, tels que les variétés de végétaux butinés, la race des abeilles, l'état de la colonie, et bien d'autres. La couleur du miel peut fluctuer en fonction des espèces végétales visitées par les abeilles, allant du blanc au noir, en passant par toutes les teintes de jaune et d'orangé. Le miel est habituellement constitué de (Figure 9) :

- 17 % d'eau (au-delà de la limite légale de 21 %, à l'exception du miel de callune, qui est de 23 %) ;
- Un taux de glucose de 31 % ;
- Un taux de lévulose de 38% ;
- Un taux maltose de 7,5%.
- Un taux de saccharose de 1,5% (jusqu'à 10 % et même plus dans le miel de lavande).
- Pollen, protéines et vitamines : 2% (**Lebon, 2014**).

Le miel renferme aussi des acides organiques, des acides aminés, des protéines, des enzymes (glucose invertase, glucose oxydase, amylases  $16 \alpha$  et  $\beta$ ), des vitamines solubles dans l'eau (B et C, en très faible quantité), des inhibines et autres facteurs antibiotiques, ainsi que des pigments caroténoïdes (rouges) et flavonoïdes (jaunes), dont les proportions varient en fonction de l'espèce végétale d'origine. Chaque élément de ces composants confère au miel des propriétés nutritionnelles et thérapeutiques (Tableau 2) (**Bonté et al., 2011 ; Essatara et Tantaoui Elaraki, 2021**).

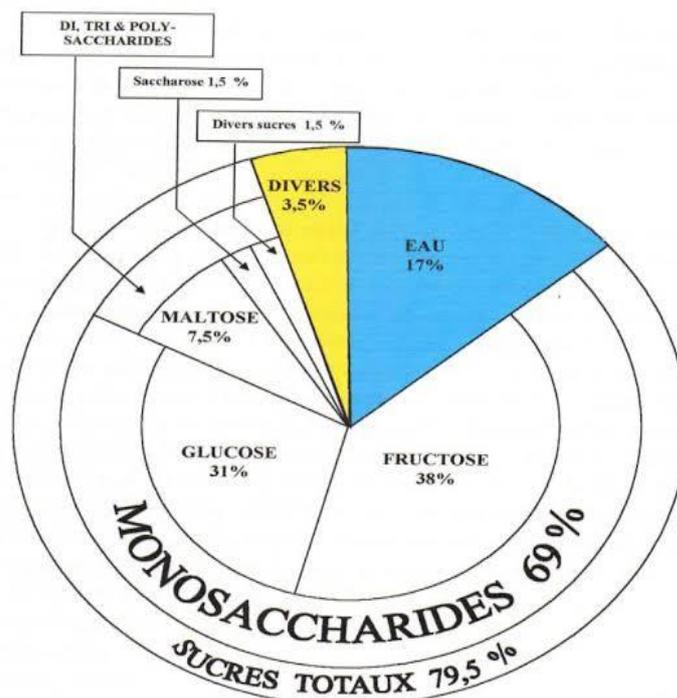


Figure 9 : Composition moyenne du miel (Gonnet, 1982).

Tableau 2 : Composition moyenne des miels (Cardinault, 2016).

TYPE DE COMPOSÉ	TENEUR	DÉTAILS
Eau	18-20%	
Glucides	78-80%	Monosaccharides : glucose, fructose Disaccharides : maltose, isomaltose, saccharose Polysaccharides : erlose, raffinose, mélezitose
Acides organiques	traces	Acides gluconique, formique, malique, citrique, succinique, oxalique, acétique
Protéines et acides aminés	0-0,18%	Défensine, albumine, globuline et proline, tyrosine, leucine, histidine, glycine, méthionine, acide aspartique
Lipides	traces	Acides palmitique, oléique, linoléique, butyrique, caprique, caproïque, valérique
Minéraux et oligoéléments	0,3%	Potassium, fer, calcium, zinc, chrome, sodium, manganèse, magnésium, cuivre, nickel, cobalt
Enzymes		Gluco-oxydase, catalase, diastases, phosphatase, amylases $\alpha$ et $\beta$ , $\alpha$ -glucosidase, invertase
Vitamines	traces	B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, et parfois C, A, E, D, K
Pigments		Caroténoïdes, polyphénols
Substances Aromatiques		Alcools, aldéhydes, acétones et esters
Divers		Peroxyde d'hydrogène, HMF, résidus médicamenteux (antibiotiques), pesticides (chloramphénicol), métaux lourds (plomb, cadmium, arsenic)

#### 4. Caractères physico-chimiques du miel

Les propriétés physico-chimiques des miels jouent un rôle crucial. Certains contribuent à déterminer l'origine florale d'un miel, tandis que d'autres influencent sa qualité et sa durabilité dans le temps (Cimpoiu et al., 2013).

#### 5. Propriétés thérapeutiques

Le miel est perçu non seulement comme un produit sucré, savoureux, mais aussi comme une composante de la médecine traditionnelle (Figure 10) (Gómez-caravaca et al., 2006).

##### 5.1. Activité antimicrobienne

L'un des composants antibactériens du miel est une enzyme qui produit du peroxyde d'hydrogène. Cette enzyme est appelée glucose oxydase. Elle est considérée comme la principale raison des puissantes propriétés antibactériennes du miel. Lorsque le peroxyde d'hydrogène est produit, il cherche à détruire la membrane bactérienne et finit par la tuer. (Lebon, 2014).

##### 5.2. Activité antioxydante

Les antioxydants présents dans le miel comme une source naturelle, jouant un rôle crucial dans la diminution des risques de maladies cardiaques, de cancer, du système immunitaire et de divers processus inflammatoires (Bertoncelj et al., 2007).

Deux types d'antioxydants sont présents dans le miel: enzymatique (catalase, glucose-oxydase, peroxydase) et non enzymatique (caroténoïdes, acides aminés, protéines, acides organiques, flavonoïdes et polyphénols) (Al-Mamary et al., 2002 ; Al et al., 2009).

##### 5.3. Activité cicatrisante

Le miel possède aussi des propriétés de nettoyage et de désinfectations. Son effet énergétique est bénéfique pour les cellules jeunes et favorise leur croissance. Il peut être administré localement ou par voie orale pour traiter les brûlures et les plaies nécrosées. En raison de sa forte osmose dans les plaies, le miel absorbe les exsudats et contribue à réduire l'œdème lésionnel, ce qui améliore indirectement la microcirculation locale des plaies (Couquet et al., 2013).

#### 5.4. Activité anti cancéreuse

Le risque de cancer est accru dans une population carencée en vitamines, oligo-éléments et certains nutriments essentiels au métabolisme cellulaire et à la production d'enzymes et d'hormones. Le miel contient donc ces éléments efficaces ayant une action inhibitrice sur le processus cancérigène de plusieurs types de cancers humains, par l'inhibition de la prolifération cellulaire, l'induction de l'apoptose cellulaire, l'arrêt du cycle cellulaire et la modulation du stress oxydatif (Nabti et Lazhari, 2022).

Le cancer est également traité par le miel en raison de sa capacité de protection et de modulation immunitaire. Il y a un sucre présent dans le miel rapporté pour stimuler le système immunitaire (Shamala et al., 2000).

#### 5.5. Activité anti-inflammatoire

Le miel est considéré comme un agent anti-inflammatoire qui joue deux rôles. D'une part, il réduit la production de cytokines pro-inflammatoires et régule les facteurs de transcription de l'inflammation, à savoir MAPK et le facteur nucléaire kappa B. D'autre part, il contribue à la fabrication de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et de la prostaglandine E2 (PGE2), qui sont des médiateurs de l'inflammation (Schieber et Chandel, 2014).

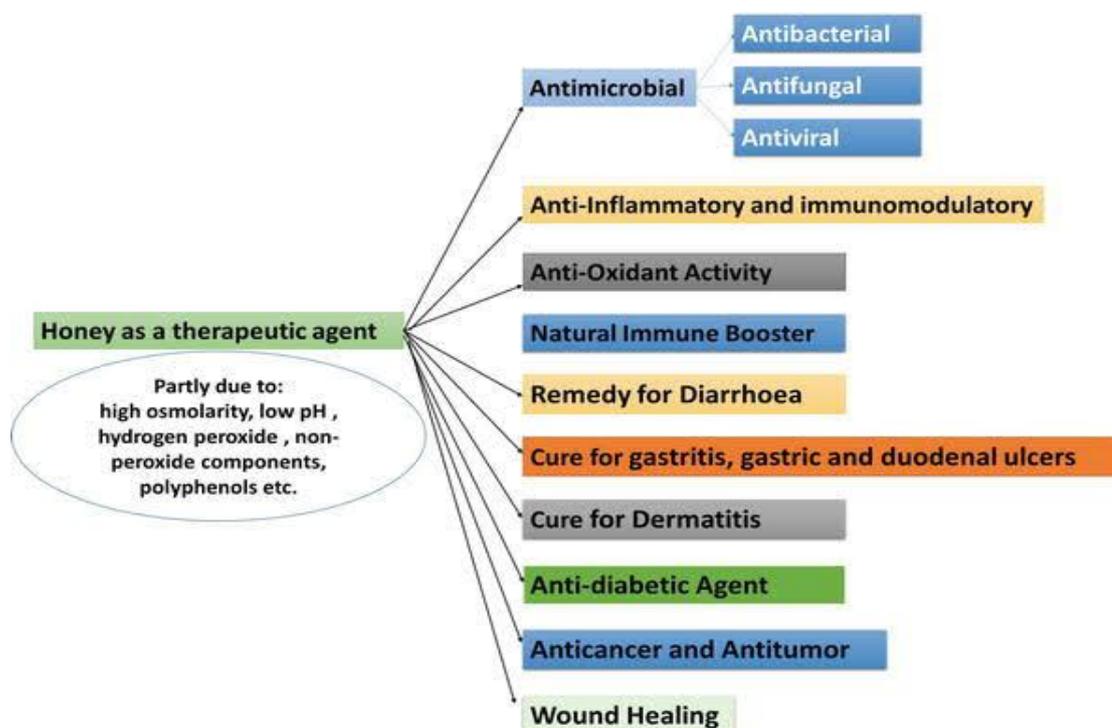


Figure 10 : Le potentiel thérapeutique du miel (Nweze et al., 2020).

PARTIE

EXPÉRIMENTALE

MATÉRIEL

ET

MÉTHODES

# Matériel et méthodes

---

## 1. Objectif

Dans cette étude, nous voulions connaître l'étendue de l'effet du miel et des médicaments sur l'activité de l' $\alpha$ -amylase, ce qui affecte l'effet sur le catabolisme et l'absorption des aliments *in vitro*. Le protocole regroupe deux parties, la première consistait à vérifier séparément les effets du miel et de quelques médicaments à large utilisation. La deuxième série vérifiait l'effet de la combinaison de chaque médicament avec le miel dans le but de connaître d'éventuel impact d'une telle association.

Cette étude a été réalisée dans le laboratoire de recherche: Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité biologique « LAP SAB », Faculté SNV-STU, Université de Tlemcen.

## 2. Miel

Le miel utilisé dans cette étude c'est un miel multifloral, récolté en Juin 2022 dans la région d'Ain Fezza, Wilaya de Tlemcen.



**Figure 11** : Pot de miel

# Matériel et méthodes

## 3. Médicaments testés

Quatre médicaments ont été utilisés dans cette étude, dont deux antidiabétiques, un anti-inflammatoire et un autre médicament utilisé pour traiter l'hypothyroïdie.

### 3.1. Larimel 50 mg

Larimel (Figure 12) est le nom générique de médicaments d'acarbose qui est un médicament obtenu pour traiter le diabète de type 2. Il retarde la digestion et l'absorption des sucres par l'intestin par l'inhibition de l' $\alpha$ -glucosidase (diminue la digestion des carbohydrates). Son action retarde le passage de sucres dans le sang diminuant ainsi l'élévation de la glycémie. Ce médicament a été pris comme molécule de référence (**Anonyme**).



Figure 12 : Boîte de médicament Larimel

### 3.2. Novoformine 1000 mg

C'est le nom générique du chlorhydrate de metformine. La metformine est la molécule active de la classe des biguanides qui diminue le taux de la glycémie par l'augmentation de la sensibilité des cellules à l'insuline (**METFORMINE EG - VIDAL, 2024**).

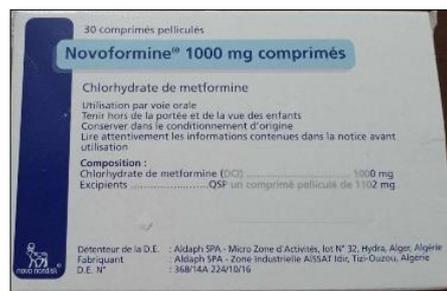


Figure 13 : Boîte de médicament Novoformine

# Matériel et méthodes

---

### 3.3. Solupred 20 mg

Ce médicament est un anti-inflammatoire stéroïdien qui appartient à la famille de la prédnisolone des corticoïdes de synthèse (dérivés chimiques de la cortisone naturelle). Les propriétés de la cortisone sont nombreuses, mais ce produit est surtout utilisé pour son effet anti-inflammatoire puissant. Ces propriétés sont utiles dans le traitement de nombreuses affections comportant une composante inflammatoire ou allergique, mais aussi de certains cancers où ce médicament permet de lutter contre la prolifération cellulaire. Il diminue les réactions immunitaires et est donc utilisé pour prévenir le rejet des greffes d'organes (SOLUPRED - VIDAL, 2024).



Figure 14 : Boîte de médicament Solupred

### 3.4. Levothyrox 100 µg

Ce médicament contient une hormone qui appartient à la famille des hormones thyroïdiennes (Thyroxine 4). Il est principalement utilisé comme traitement substitutif pour remplacer la thyroxine naturelle préconisé lors d'une hypothyroïdie ou pour freiner la sécrétion de TSH (LEVOTHYROX - VIDAL, 2024).

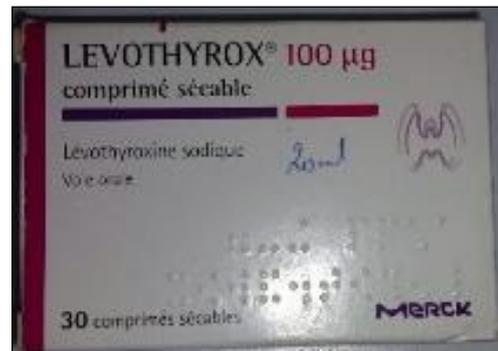


Figure 15 : Boîte de médicament Levothyrox

# Matériel et méthodes

---

## 4. Évaluation de l'effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase

### 4.1. Réactifs utilisés

#### 4.1.1. Solution tampon phosphate (0,02M ; pH=6,9)

La solution tampon se prépare en mélangeant deux solutions, acide (A) et base (B), La solution A est monobasique ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) ( $M=119,98\text{g/mol}$ ) et B dibasique ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) ( $M=141,96\text{ g/mol}$ ) à 0,02 M et pH final de 6,9.

#### 4.1.2. Solution d' $\alpha$ -amylase

L'enzyme utilisée est  $\alpha$ -amylase (E.C.3.2.1.1) du pancréas du porc (PPA) sous forme lyophilisée (Fluka), son poids moléculaire est de 13000 Da, avec une activité spécifique de 13 UI/mg, conservée à + 4°C. 6 mg de PPA sont solubilisés dans 20 ml de solution tampon phosphate (0,02 M ; pH= 6,9), la solution obtenue contient une activité  $\alpha$ -amylasique de 3,9 UI/ml, L'optimum de l'activité  $\alpha$ -amylasique d'origine porcine est à pH=6,9 pour une température de 37°C°.

#### 4.1.3. Solution de substrat

Le substrat de cette catalyse est l'amidon soluble. 1 g d'amidon est solubilisé dans 100ml de tampon phosphate additionné de NaCl à 6mM. Le tout est chauffé jusqu'à ébullition sur plaque chauffante agitatrice. Après 10 min, la solution est refroidie et le volume est de nouveau ajusté à 100ml.

#### 4.1.4. Réactif de DNSA (acide 3,5-dinitrosalicylique)

1g de DNSA est dispersé dans 40 ml d'eau distillée, à cette solution 30g de tartrate double de sodium et potassium sont ajoutés sous agitation. La solution obtenue est de couleur jaune opaque. L'addition de 20 ml d'une solution de NaOH 2 N rend le réactif limpide avec une couleur orange. Le volume obtenu est ajusté à 100 ml avec l'eau distillée. Le réactif obtenu est conservé à l'abri de la lumière et à 4°C°.

### 4.2. Préparation du miel

40 mg de miel sont solubilisés dans 50 ml de solution tampon phosphate, afin d'avoir une concentration de 0,8 mg/ml de miel.

# Matériel et méthodes

---

## **4.3. Préparation des médicaments**

### **4.3.1. Larimel**

L'acarbose « LARIMAL®50 » est utilisé dans cette expérience comme molécule de référence, afin de comparer son activité vis-à-vis d' $\alpha$ -amylase par rapport à celle des autres médicaments. Un comprimé de 50 mg est solubilisé dans 50 ml de solution tampon phosphate, pour avoir une concentration de 1 mg /ml d'acarbose.

### **4.3.2. Novoformine**

Un comprimé de 1000 mg est solubilisé dans 100 ml de solution tampon phosphate, pour avoir une concentration de 10 mg/ml de Metformine.

### **4.3.3. Solupred**

Un comprimé de 20 mg est solubilisé dans 20 ml de solution tampon phosphate, pour avoir une concentration de 1 mg/ml de prédnisolone.

### **4.3.4. Levothyrox**

Un comprimé de 100  $\mu$ g est solubilisé dans 20 ml de solution tampon phosphate, pour avoir une concentration de 0,005 mg/ml (5  $\mu$ g/ml) de thyroxine 4.

## **4.4. Préparation des associations médicament-miel**

### **4.4.1. Larimel/miel**

Un comprimé de 50 mg + 40 mg de miel dissoudre dans 50ml de solution tampon phosphate.

### **4.4.2. Novoformine/miel**

Un comprimé de 500 mg + 40 mg de miel dissoudre dans 50 ml de solution tampon phosphate.

### **4.4.3. Solupred/miel**

Un comprimé de 20 mg + 16 mg de miel dissoudre dans 20 ml de solution tampon phosphate.

### **4.4.4. Levothyrox/miel**

Un comprimé de 100 $\mu$ g + 16 mg de miel dissoudre dans 20 ml de solution tampon phosphate.

# Matériel et méthodes

---

## 5. Mode opératoire :

Cette méthode est réalisée selon le protocole de **Thalapaneni et al., 2008** :

On prépare une gamme de concentration (dilution en cascade), et on teste l'effet de chaque concentration de l'extrait sur l'activité d' $\alpha$ -amylase. Chaque concentration répéter 3 fois (Figure 16).

- **Tube blanc (pour le contrôle)** : 1 ml solution tampon +0,5ml solution d'amidon.
- **Tube blanc (pour les extraits)** : 0,5 ml solution tampon +0,5ml solution d'extrait +0,5 ml solution d'amidon.
- **Tube contrôle** : 0,5 ml solution tampon +0,5 ml d'amidon + 0,5 ml de solution enzymatique.
- **Tube essai** : 0,5 ml solution d'amidon +0,5 ml solution d'extrait +0,5 solution enzymatique.
- Agiter les tubes et incuber pendant 15 minutes à 37C°.



**Figure 16** : une gamme des tubes après incubation dans un bain marie.

- Après incubation, on ajoute 1 ml de DNSA et on place les tubes dans un bain marie bouillant pendant 8 minutes à 100 C°, pour stopper les réactions enzymatiques.

## Matériel et méthodes

---

- Afin de stopper la réaction entre le produit et DNSA on possède à un choc thermique en déposant les tubes dans un bain d'eau glacée.

- Mesure les densités optiques au spectrophotomètre à une longueur d'onde de 540 nm (Figure 16).

- Le calcul du pourcentage d'inhibition de chaque concentration d'extrait par rapport au contrôle (sans inhibition) se fait selon la forme suivante :

$$\% \text{ d'inhibition d}'\alpha\text{-amylase} = [(A \text{ contrôle} - A \text{ échantillon}) / A \text{ contrôle}] \times 100$$

- **A contrôle** : absorbance de contrôle ; **A échantillon** : absorbance d'échantillon

- En détermine l'**IC<sub>50</sub>** (la concentration qui inhibe 50% de l'activité enzymatique) graphiquement.

RESULTATS

ET

DISCUSSION

# Résultats et Discussion

## 1. L'effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase

Après avoir suivi le protocole expérimental, nous avons obtenu les résultats présentés dans les tableaux et les courbes graphiques ci-dessous.

### 1.1.Miel

Après la diversité de ces propriétés thérapeutiques nous avons utilisé le miel pour déterminer l'effet antidiabétique de cette molécule. Les résultats obtenus sont supérieurs à 50% dans la linéarité de la courbe avec une  $IC_{50}=0,255$  mg/ml (figure 21).

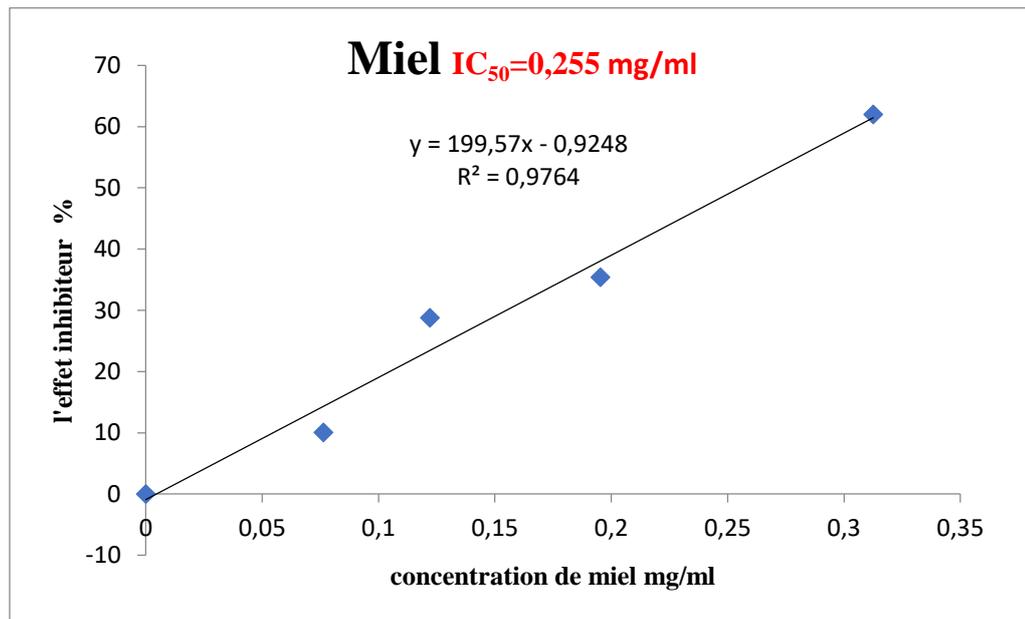
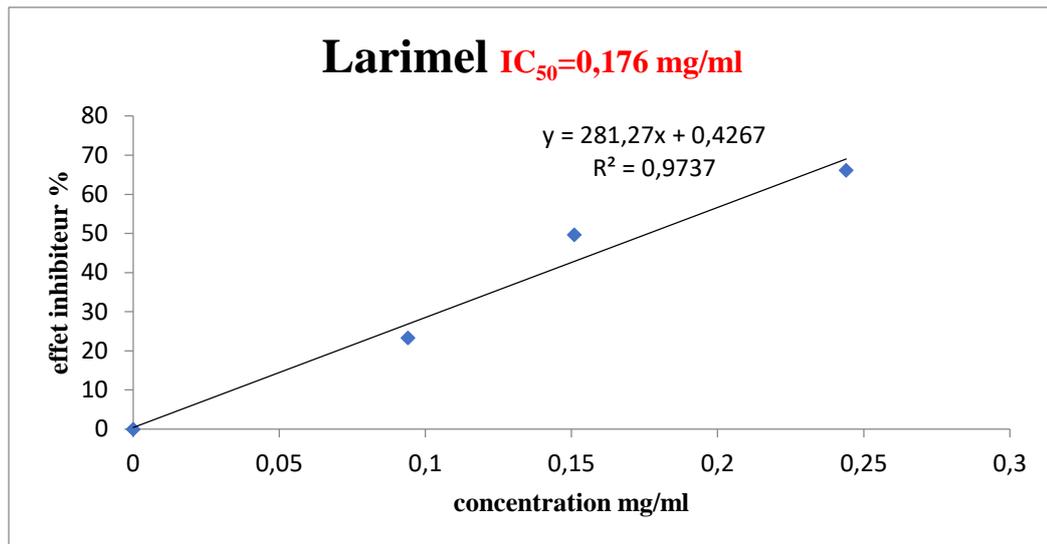


Figure 17 : Effet inhibiteur du miel sur l' $\alpha$ -amylase.

### 1.2. Médicaments testés

#### 1.2.1. Larimel

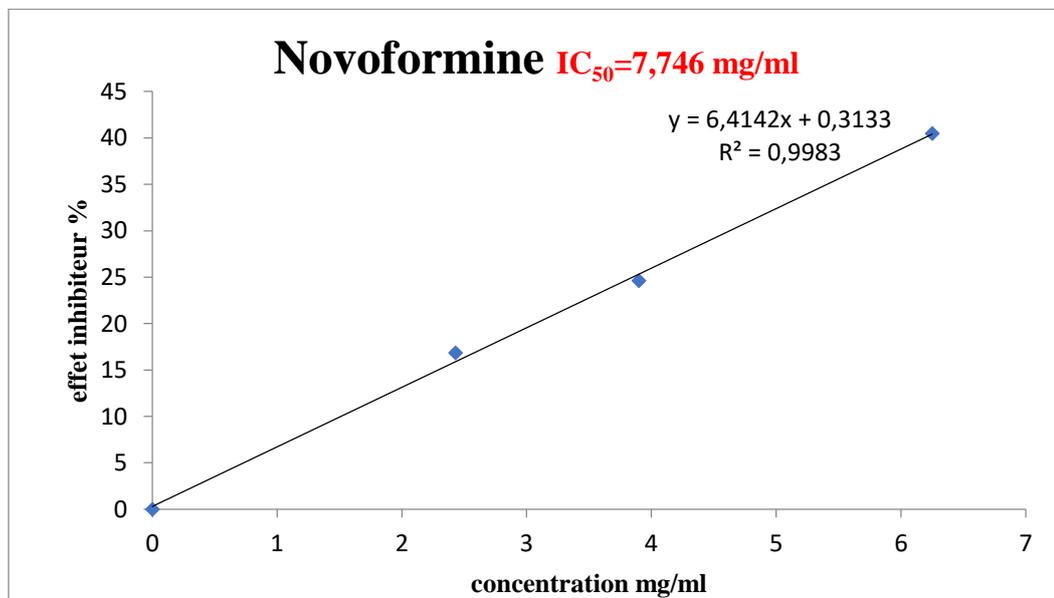
Larimel est utilisé comme molécule de référence en cette expérience pour évaluer l'effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase. Les résultats obtenus dans la figure 18 montrent une linéarité entre les pourcentages d'inhibition qui dépasse les 70% et les concentrations avec un  $IC_{50}=0,176$  mg/ml confirme l'efficacité de Larimel sur l'activité de l' $\alpha$ -amylase.



**Figure 18 :** Effet inhibiteur de Larimel sur l' $\alpha$ -amylase.

### 1.2.2. Novoformine

Les résultats obtenus ont montré que le Novoformine a un effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase, car il existe une relation directe entre la concentration de médicament et l'inhibition de l'enzyme  $\alpha$ -amylase, où nous avons obtenu un  $IC_{50}=7,746$  mg/ml, mais les pourcentages d'inhibition ne dépassent pas les 45% (figure 19).

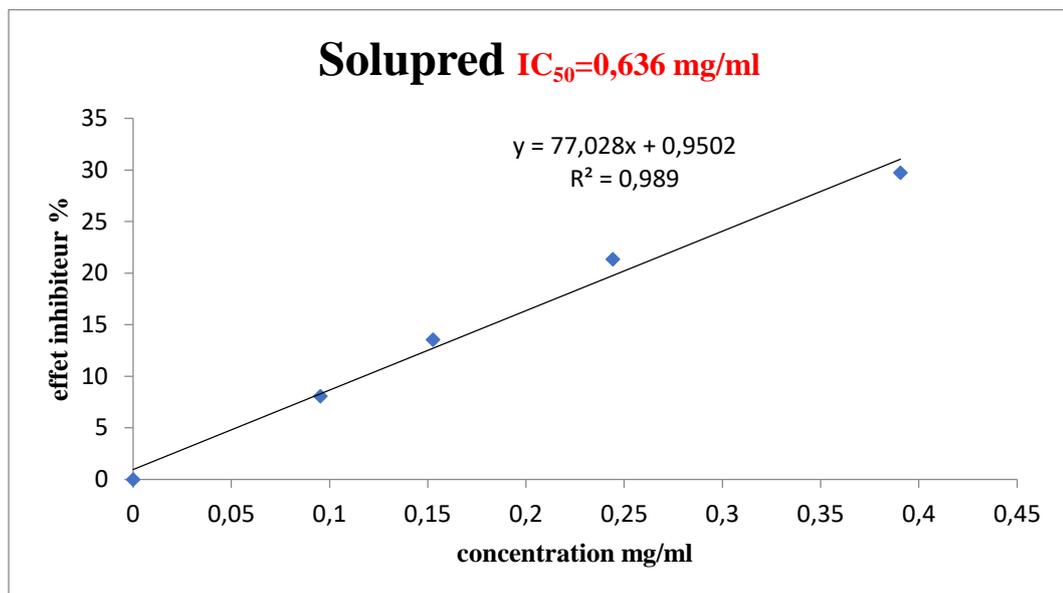


**Figure 19 :** Effet inhibiteur de Novoformine sur l' $\alpha$ -amylase

# Résultats et Discussion

## 1.2.3. Solupred

Pour le médicament Solupred nous observons un effet majeur sur l' $\alpha$ -amylase, car il existe une relation proportionnelle entre la concentration de médicament et l'inhibition de l'enzyme  $\alpha$ -amylase ; plus la concentration du médicament est élevée, plus l'inhibition de l'enzyme est importante, où nous avons obtenu une  $IC_{50} = 0,636$  mg/ml. La figure 20 montre une linéarité mais à un pourcentage d'inhibition ne dépasse pas les 30% pour la concentration 0,39 mg/ml.



**Figure 20 :** Effet inhibiteur de Solupred sur l' $\alpha$ -amylase

## 1.2.4. Levothyrox

Levothyrox est un anti-hypothyroïdien. Les pourcentages schématisés dans le graphe de la figure 21 montre une linéarité avec une  $IC_{50}=3,75$   $\mu$ g/ml qui montre une forte inhibition.

## Résultats et Discussion

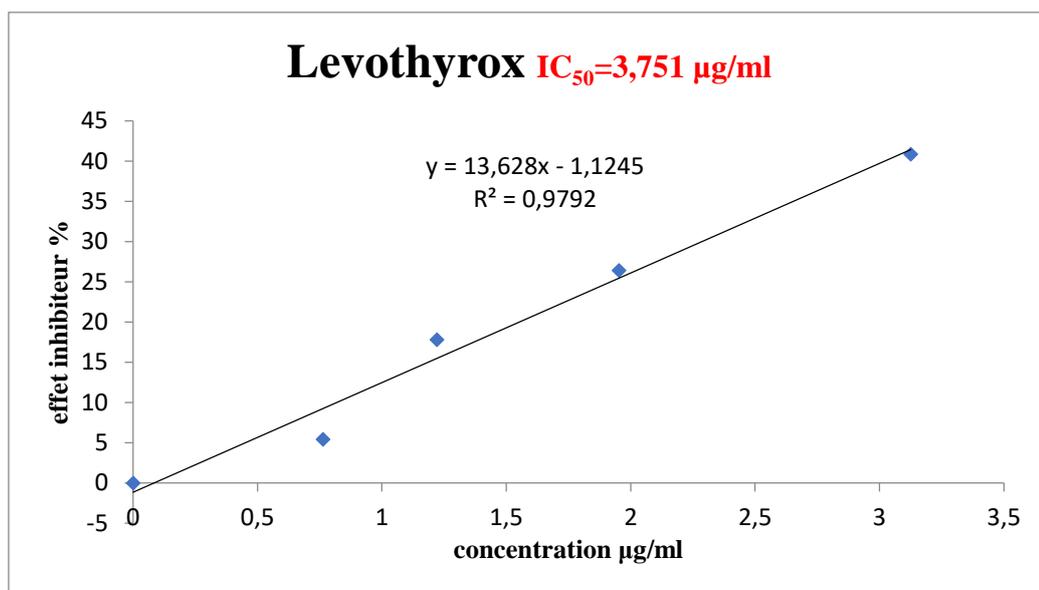


Figure 21 : Effet inhibiteur de Levothyrox sur l'α-amylase.

Tableau 3 :  $IC_{50}$  du miel et des médicaments testés séparément

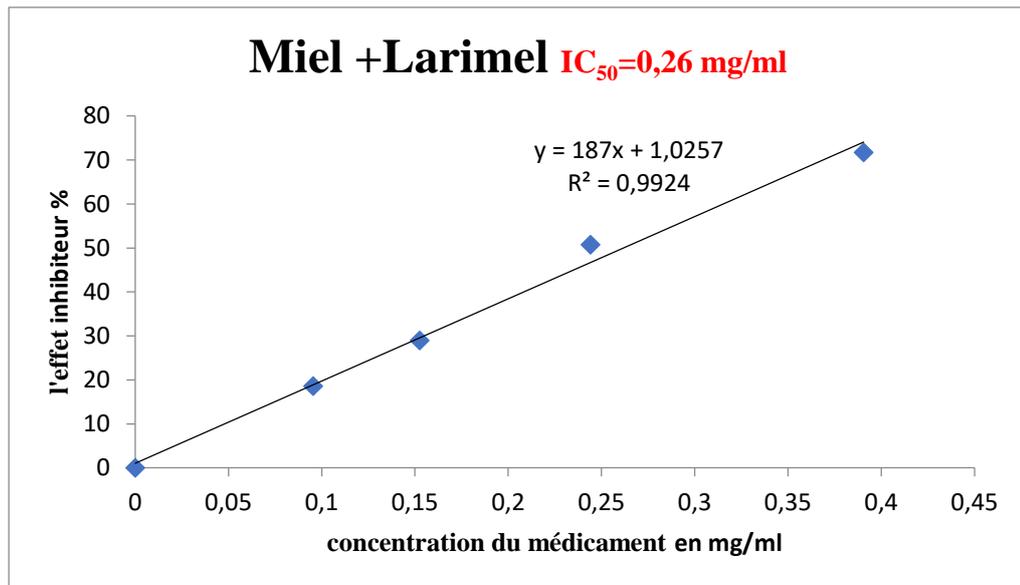
Molécules	Larimel	Novoformine	Solupred	Levothyrox	Miel
$IC_{50}$ (mg/ml)	$0,176 \pm 0,015$	$7,746 \pm 1,08$	$0,635 \pm 0,64$	$0,0037 \pm 0,000$	$0,255 \pm 0,01$

Après l'analyse des résultats regroupés sur le tableau 3, il est remarquable que Levothyrox à base de thyroxine 4 est plus puissant que les autres médicaments y compris Larimel (Acarbose). D'autre part, le miel exerce une efficacité moyenne, proche du Larimel et plus importante que Solupred et Novoformine. Toutes les différences observées sont statistiquement significatives ( $p < 0,01$ ).

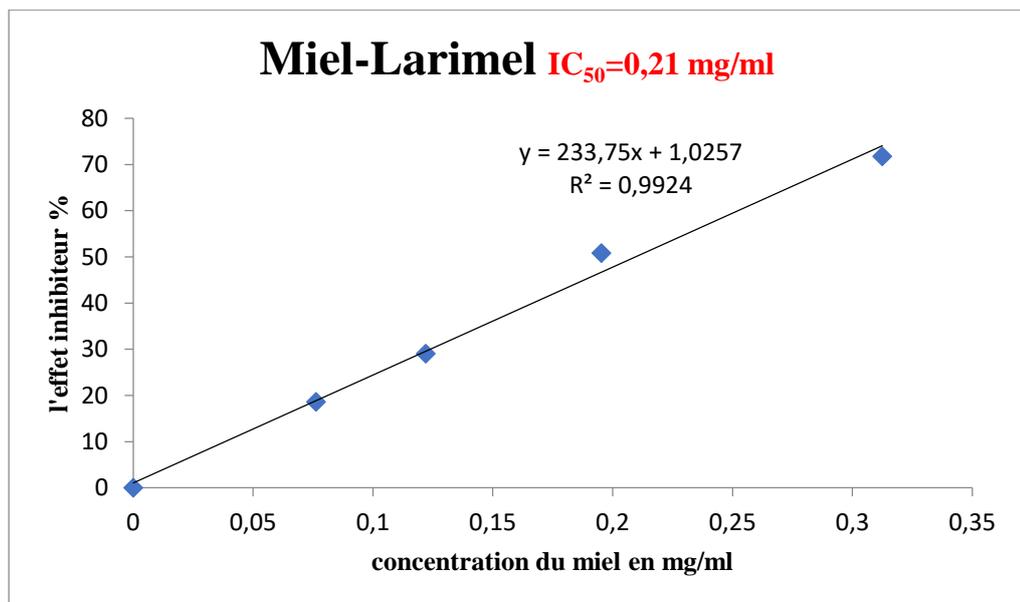
### 1.3. Association médicament-miel

#### 1.3.1. Larimel-miel

Dans la suite les résultats de chaque association sont représentés sous deux courbes présentant l'effet inhibiteur de l'association médicament-miel sur l'α-amylase. La première courbe montre la variation en fonction de la concentration du médicament alors que la deuxième en fonction de la concentration du miel.



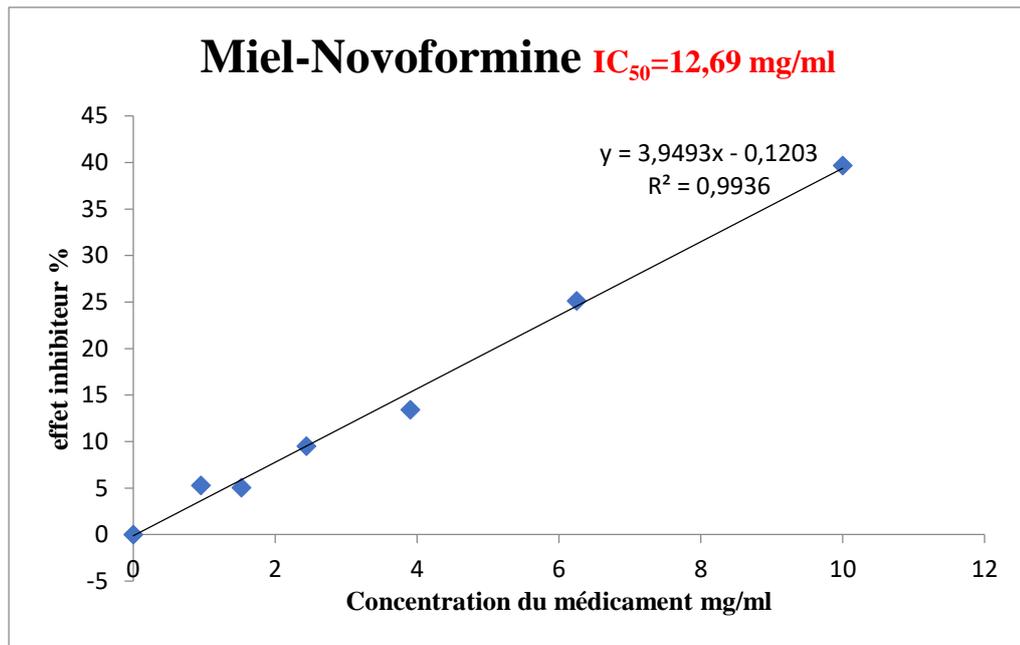
**Figure 22** : Effet inhibiteur de l'association Larimel-miel sur l' $\alpha$ -amylase



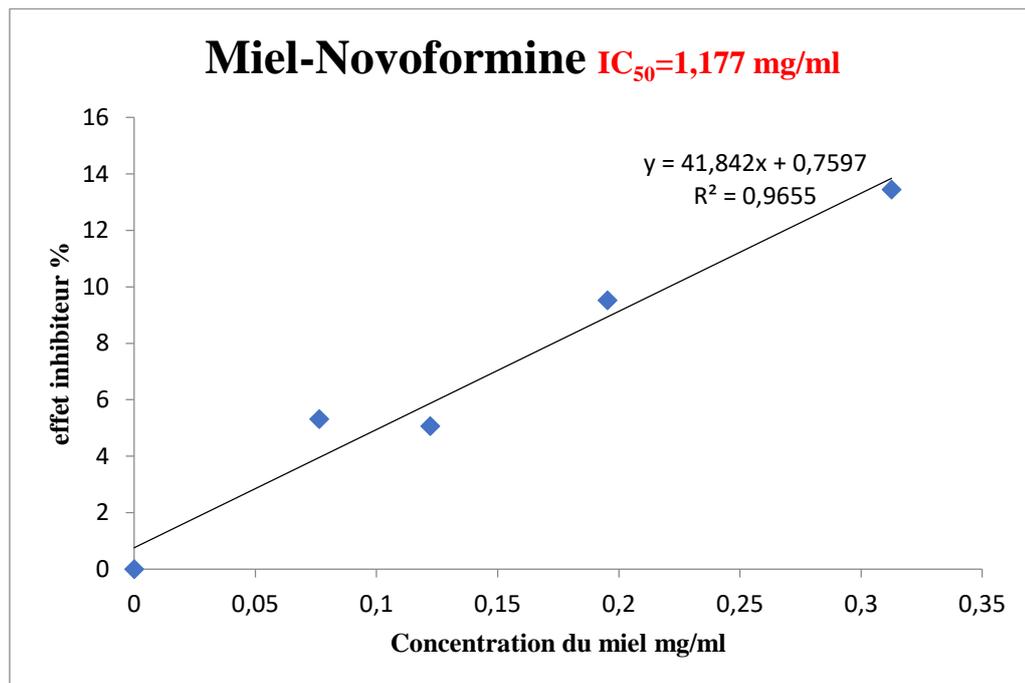
**Figure 23** : Effet inhibiteur de l'association Larimel-miel sur l' $\alpha$ -amylase

Les deux courbes de Larimel-miel des figures 22 et 23, montrent une linéarité donc un effet inhibiteur mais avec une intensité variable et deux différents effets remarquables par l' $IC_{50}$  (tableau 4).

### 1.3.2. Novoformine-miel



**Figure 24 :** Effet inhibiteur de l'association Novoformine-miel sur l' $\alpha$ -amylase

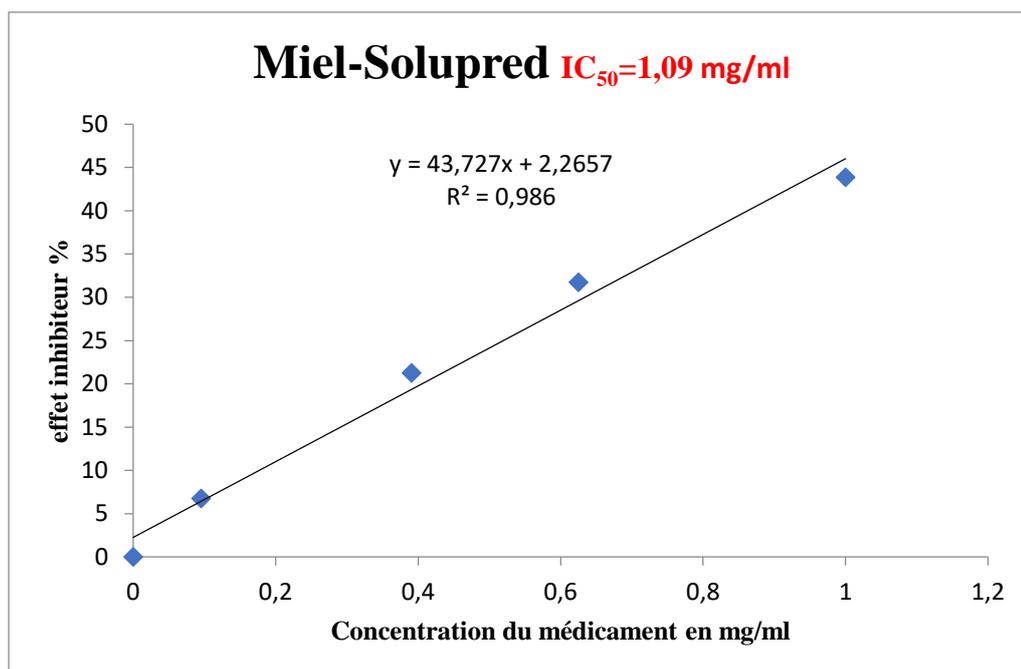


**Figure 25 :** Effet inhibiteur de l'association Novoformine-miel sur l' $\alpha$ -amylase

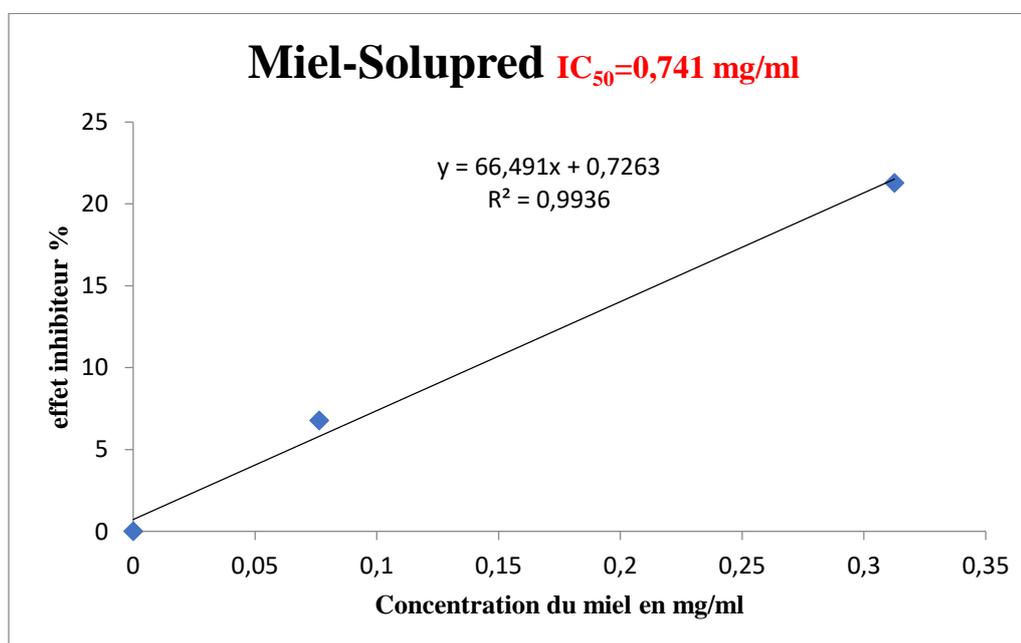
Dans ces deux graphes les figures 24 et 25 nous remarquons une linéarité entre les pourcentages d'inhibition et les concentrations, l' $IC_{50}$  de ces deux courbes est complètement différents,  $IC_{50} = 12,69$  mg/ml (Courbe 24) supérieure à celle de  $IC_{50} = 1,177$  mg/ml (courbe 25).

# Résultats et Discussion

## 1.3.3. Solupred-miel



**Figure 26 :** Effet inhibiteur de l'association Solupred-miel sur l' $\alpha$ -amylase



**Figure 27 :** Effet inhibiteur de l'association Solupred-miel sur l' $\alpha$ -amylase

Après avoir tracé les courbes des figures 26 et 27, nous remarquons que les  $IC_{50}$  sont proches l'une à l'autre par rapport à l' $IC_{50}$  de la courbe 26 (1,09 mg/ml) est supérieure à celle de la courbe 27 (0,74 mg /ml).

# Résultats et Discussion

## 1.3.4. Levothyrox-miel

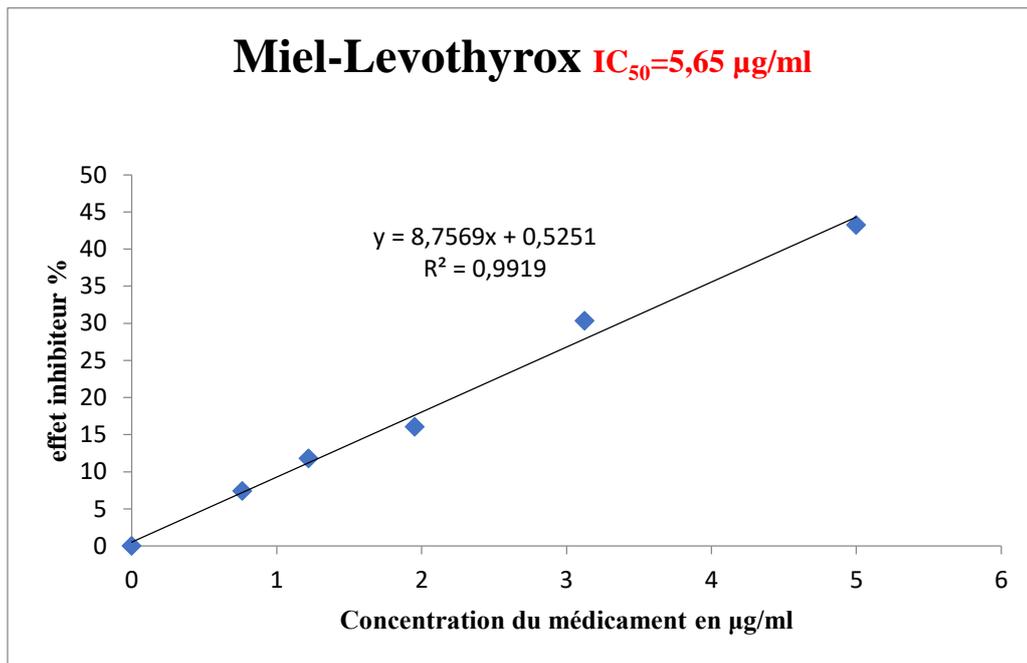


Figure 28 : Effet inhibiteur de l'association Levothyrox-miel sur l' $\alpha$ -amylase

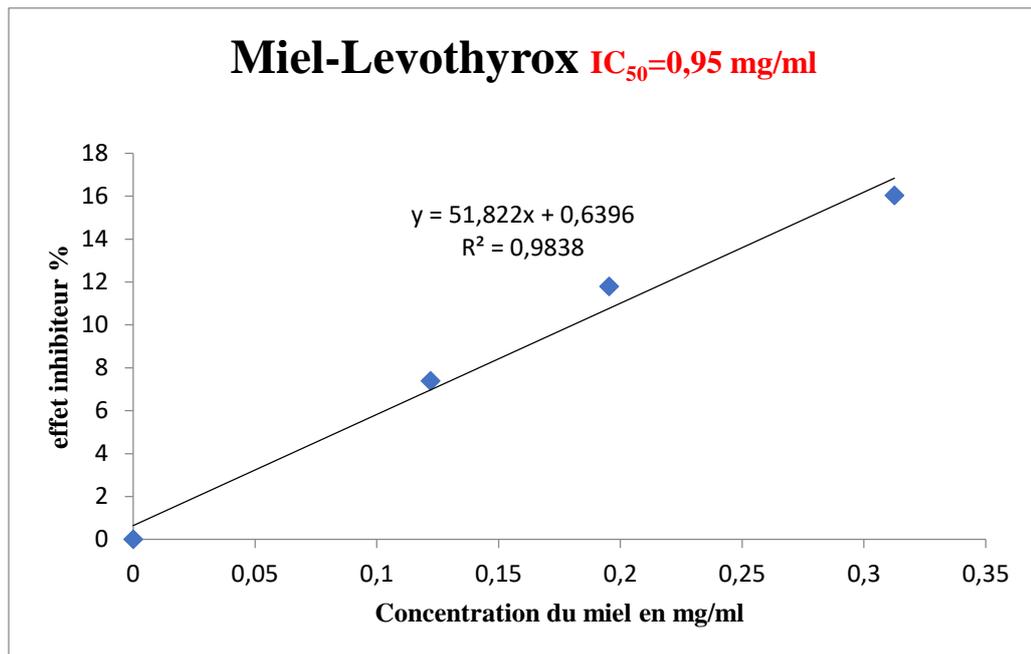


Figure 29 : Effet inhibiteur de l'association Levothyrox-miel sur l' $\alpha$ -amylase

Les résultats obtenus dans les courbes des figures 28 et 29, montrent une variabilité entre les  $IC_{50}$  ( $5,65 \mu\text{g/ml}$  courbe 28 et  $0,95 \text{ mg/ml}$  calculée à partir de la courbe 29).

## Résultats et Discussion

**Tableau 4 :** Les IC<sub>50</sub> (mg/ml) de l'association médicament-miel calculées de deux façons.

Association	Larimel-miel	Novoformine-miel	Solupred-miel	Levothyrox-miel
IC <sub>50</sub> (calculée par rapport à la concentration du médicament)	0,26±0,016	12,69 ±0,97	1,09 ±0,019	0,00565 ±0,00069
IC <sub>50</sub> (calculée par rapport à la concentration du miel)	0,21 ±0,013	1,177 ±0,078	0,741 ±0,22	0,95 ±0,00011

En examinant ces résultats obtenus après association des médicaments avec le miel, nous avons remarqués deux résultats des deux graphes :

- Le premier c'est l'inhibition de l'effet des médicaments remarqué par l'augmentation des IC<sub>50</sub> donc diminution de l'effet inhibiteur des médicaments sur l' $\alpha$ -amylase (tableau 4).

- Le deuxième est un effet positif de Larimel sur le miel observé par la diminution de l'IC<sub>50</sub> ce qui augmente l'effet inhibiteur du miel sur l' $\alpha$ -amylase. Dans ce cas, nous pouvons dire que le médicament a un effet positif sur le miel, améliorant encore plus son effet inhibiteur.

Nous pouvons dire que Larimel, le miel et Levothyrox ont montré des résultats intéressants sur l'inhibition de l' $\alpha$ -amylase.

Bien que le miel contienne des sucres, notre étude montre qu'il possède une activité antidiabétique, liée à son inhibition de l'activité de l'enzyme alpha-amylase.

**Zakaria et al., (2020)** comparées les activités antioxydantes, antibactériennes et antidiabétiques du miel d'abeille à 3 régions différents de Malaisie obtenus une plus forte inhibition sur l' $\alpha$ -amylase de l'échantillon 3 avec une valeur d'IC<sub>50</sub> de 15,80  $\mu$ g/ml contre un contrôle positive (l'acarbose) a une IC<sub>50</sub> de 14,56  $\mu$ g/ml. C'est un résultat très intéressant et inférieure que les résultats obtenus : IC<sub>50</sub> de l'effet inhibitrice du miel sur l' $\alpha$ -amylase est de 0,25 mg/ml contre un contrôle positive (l'acarbose) à un IC<sub>50</sub> de 0,176 mg/ml.

Selon **Touzani et al., (2023)**, le miel possède une forte inhibition sur l' $\alpha$ -amylase et la glucosidase par rapport au propolis, et montre que la combinaison entre le miel et le propolis améliore le changement histopathologique induit par le D-glucose ce qui traite l'hyperglycémie et autres problèmes induit par le D-glucose. Ce mécanisme peut être comparé avec la

## Résultats et Discussion

---

combinaison entre le miel et Larimel qui dans notre étude améliore l'effet inhibiteur du miel sur l' $\alpha$ -amylase.

Selon l'étude de **Krishnasree et Mary Ukkuru (2017)** le miel de *Trigona* montre le pourcentage le plus élevé d'inhibition contre l' $\alpha$ -amylase et l' $\alpha$ -glucosidase par le pourcentage de l'extrait brut (78,29% et 80,64% à 500  $\mu$ g/ml) et l'extrait traité (64,84% et 78,29% à 500  $\mu$ g/ml) respectivement. Les miels analysés avaient un indice glycémique et une charge glycémique modérés qui ouvre la voie pour les personnes diabétiques pour consommer le miel. D'autre part, **Olufunso et al. (2022)**, étudiaient l'effet inhibiteur du miel Nigérian sucré et amer sur l' $\alpha$ -amylase. Les résultats montrent une inhibition significativement élevée du miel sucré (94,73%) que le miel amer (92,06%). Cet effet inhibiteur provenir par les propriétés phytochimiques du miel. Les deux miels présente un fort potentiel inhibiteur de l' $\alpha$ -amylase ce qui offrant une alternative naturelle pour la régulation de la glycémie post prandial chez les personnes diabétiques.

**Okechukwu et al., (2020)** ont étudié l'effet du Metformine et Acarbose sur l' $\alpha$ -amylase. Les résultats obtenus montrent une efficacité très remarquable du Metformine. Ce dernier est significativement plus puissant que l'acarbose. Ce résultat ne concorde pas avec le nôtre ou l'acarbose est plus efficace.

Cependant, la metformine est connu par son effet potentialisateur d'insuline dont les mécanismes restent très diversifiés et en continuelle investigation (**Arbouche, 2022**). De plus, il peut inhiber l'absorption du glucose au niveau du tube digestif (**Ikeda et al., 2000**). Ce mécanisme est à l'échelle de la cellule intestinale où il réduit du coté apical l'expression des transporteurs au glucose (**Zubiaga et al., 2023**). Récemment, **Kelly et al., (2023)** ont montré que la metformine inhibe les protéases chez la souris.

Il reste difficile de confirmer et/ou d'expliquer ces résultats qui montrent un nouveau mécanisme d'action de quelques médicaments et du miel engendrant un effet qui peut être qualifié comme toxique ou bénéfique. Pour cela, d'autres études sont nécessaires pour la bonne lecture des résultats obtenus.

CONCLUSION

ET

PERSPECTIVES

## Conclusion et Perspectives

---

L'évaluation de l'effet antidiabétique a été réalisée en laboratoire par l'étude de l'inhibition de l'enzyme  $\alpha$ -amylase et des médicaments et le miel *in vitro*.

Les résultats obtenus ont montré que l'association de certains médicaments de différentes classifications (antidiabétiques, anti-inflammatoires...) qui sont Larimel, Novoformine, Solupred, et Levothyrox avec du miel par rapport à Larimel, qui a été pris comme molécule de référence donnaient les résultats les plus efficaces dans l'inhibition de l'enzyme  $\alpha$ -amylase, qui réduit les processus de démolition.

Notamment Levothyrox seul ou en association au miel montre l'efficacité la plus significative alors que c'est un médicament très prescrit et à large chronique utilisation.

A la lumière de ces résultats, nous proposant en perspective d'autres travaux de recherche complémentaire s'intéressent à :

- Faire une étude pour prédire la structure par un docking moléculaire.
- Faire une étude sur l'interaction ligand-enzyme et leurs stabilités par une dynamique moléculaire.
- Recherche de la ou les molécules du miel responsable(s) de l'activité antidiabétique.
- Vérifier les effets trouvés sur la cellule intestinale isolée.
- Tester les activités du miel monofloral.
- Confirmer les effets trouvés avec l'association miel-médicament.
- Etudier l'interaction entre les médicaments et le miel.

# RÉFÉRENCES

# BIBLIOGRAPHIQUES

## Références Bibliographiques

---

1. **Adobe Firefly.** (s. d.).  
[https://firefly.adobe.com/?ff\\_channel=adobe\\_com&ff\\_campaign=ffly\\_homepage&ff\\_source=firefly\\_seo](https://firefly.adobe.com/?ff_channel=adobe_com&ff_campaign=ffly_homepage&ff_source=firefly_seo)
2. **Ahmed, A. A., Fadi-almawla, W. A., Gasm-el-bari, A. A., & Osman, Z. (2015).** Clinical interactions of honey with antidiabetic drugs among some Sudanese diabetic patients in Khartoum, 2013. *Sudan Medical Monitor*, 10(3), 81.
3. **Ajjan, R. (2009).** *Endocrinology and Diabetes: Clinical Cases Uncovered. Royaume-Uni: Wiley.*
4. **Al, M. L., Daniel, D., Moise, A., Bobis, O., Laslo, L., & Bogdanov, S. (2009).** Physico-chemical and bioactive properties of different floral origin honeys from Romania. *Food chemistry*, 112(4), 863-867.
5. **Al-Mamary, M., Al-Meeri, A., & Al-Habori, M. (2002).** Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. *Nutrition research*, 22(9), 1041-1047.
6. **American Diabetes Association. (2020).** 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement\_1), S32-S36.
7. **Anonyme.** Notice patient - ACARBOSE BIOGARAN 50 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments. (s. d.). <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=69116854>.
8. **Arbouche, N. (2022).** *Aspects analytiques, cliniques et médico-judiciaires liés à l'identification de molécules à pouvoir hypoglycémiant dans les intoxications par antidiabétiques* (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).
9. **Ashraf, H., Iqbal, J., & Qadeer, M. A. (2003).** Production of alpha amylase by *Bacillus licheniformis* using an economical medium. *Bioresource technology*, 87(1), 57-61.
10. **Ballot-Flurin, C. (2011).** *Les bienfaits de l'apithérapie*. Editions Eyrolles.
11. **Bergman, A., Yanai, J., Weiss, J., Bell, D., & David, M. P. (1983).** Acceleration of wound healing by topical application of honey: an animal model. *The American journal of surgery*, 145(3), 374-376.

## Références Bibliographiques

---

12. **Berry, D. R., & Paterson, A. (1990).** Enzymes in the food industry. In *Enzyme Chemistry: Impact and Applications* (pp. 306-351). Dordrecht: Springer Netherlands.
13. **Bertoncelj, J., Doberšek, U., Jamnik, M., & Golob, T. (2007).** Evaluation of the phenolic content, antioxidant activity and colour of Slovenian honey. *Food chemistry*, 105(2), 822-828.
14. **Bijttebier, A., Goesaert, H., & DEICouR, J. A. (2008).** Amylase action pattern on starch polymers. *Biologia*, 63(6), 989-999.
15. **Bilous, R., Donnelly, R., & Idris, I. (2021).** *Handbook of diabetes*. John Wiley & Sons.
16. **Bonté, F., Rossant, A., Archambault, J. C., & Desmoulière, A. (2011).** Miels et plantes: De la thérapeutique à la cosmétique. *La Phytothérapie Européenne*, 63, 22-28.
17. **Boulben, M. (2017).** *Problématique médico-économique du diabète de type 2 dans le cadre de la potentielle entrée sur le marché des inhibiteurs de la SGLT2, nouvelle classe médicamenteuse anti-diabétique* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
18. **Brown, S. H., & Kelly, R. M. (1993).** Characterization of amyolytic enzymes, having both  $\alpha$ -1, 4 and  $\alpha$ -1, 6 hydrolytic activity, from the thermophilic archaea *Pyrococcus furiosus* and *Thermococcus litoralis*. *Applied and environmental microbiology*, 59(8), 2614-2621.
19. **Buysschaert, M., Preumont, V., & Maiter, D. (2021).** L'insulinothérapie en 2021. *Louvain Médical*, 140, 2-7.
20. **Cardinault, N. (2016).** *Soignez-vous avec les produits de la ruche*. Thierry Souccar Éditions.
21. **Chatterton Jr, R. T., Vogelsong, K. M., Lu, Y. C., Ellman, A. B., & Hudgens, G. A. (1996).** Salivary  $\alpha$ -amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clinical physiology*, 16(4), 433-448.
22. **Chepulis, L., & Starkey, N. (2008).** The long-term effects of feeding honey compared with sucrose and a sugar-free diet on weight gain, lipid profiles, and DEXA measurements in rats. *Journal of food science*, 73(1), H1-H7.
23. **Cimpoi, C., Hosu, A., Miclaus, V., & Puscas, A. (2013).** Determination of the floral origin of some Romanian honeys on the basis of physical and biochemical

## Références Bibliographiques

---

- properties. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 100, 149-154.
24. Clément, H. (2013). *Abeilles et Fleurs-Hors-série Les trésors de la ruche : tous les bienfaits des abeilles*. Paris : UNAF.
25. Clément, H. (2002). *Guide des miels: 40 miels à découvrir*. France: Rustica.
26. Colette, C., Monnier, L. (2014). *Diabétologie*. France: Elsevier Health Sciences France.
27. Comité D'experts En Diabétologie d'ALGÉRIE, (2015). Guide de bonnes pratiques en diabétologie à l'usage des praticiens.
28. Couquet, Y., Desmoulière, A., & Rigal, M. L. (2013). Les propriétés antibactériennes et cicatrisantes du miel. *Actualités pharmaceutiques*, 52(531), 22-25.
29. De Souza Vandenberghe, L. P., Karp, S. G., Pagnoncelli, M. G. B., von Linsingen Tavares, M., Junior, N. L., Diestra, K. V., ... & Soccol, C. R. (2020). Classification of enzymes and catalytic properties. In *Biomass, biofuels, biochemicals* (pp. 11-30). Elsevier.
30. De Souza, P. M., & de Oliveira Magalhães, P. (2010). Application of microbial  $\alpha$ -amylase in industry—A review. *Brazilian journal of microbiology*, 41(4), 850-861.
31. Dehayem, M. (2011). Définition, classification et physiopathologie des diabètes. *Service d'Endocrinologie Endocrinologie Diabétologie. Centre National de l'Obésité. Hôpital Central Yaoundé*.
32. Descottes, B. (1997). Miel et cicatrisation. *Apithérapie: la science de l'abeille pour l'énergie et le bien-être*, (57950), 33-40.
33. DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449-2462.
34. Duochuan, L., Yijun, Y., Youliang, P., Chongyao, S., Peijin, Z., & Yicun, H. (1997). Purification and properties of a thermostable alpha-amylase from the thermophilic fungus *Thermomyces lanuginosus*. *Wei Sheng wu xue bao= Acta Microbiologica Sinica*, 32(2), 107-114.
35. Essatara, M., & Tantaoui Elaraki, A. (2021). Alimentation – Nutrition. *Edition Hassan II Academy press*.
36. Farooq, M. A., Ali, S., Hassan, A., Tahir, H. M., Mumtaz, S., & Mumtaz, S. (2021). Biosynthesis and industrial applications of  $\alpha$ -amylase: A review. *Archives of Microbiology*, 203, 1281-1292.

## Références Bibliographiques

---

37. Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*, 93(1), 137-188.
38. Franco, O. L., Rigden, D. J., R. Melo, F., Bloch Jr, C., Silva, C. P., & Grossi de Sá, M. F. (2000). Activity of wheat  $\alpha$ -amylase inhibitors towards bruchid  $\alpha$ -amylases and structural explanation of observed specificities. *European Journal of Biochemistry*, 267(8), 2166-2173.
39. Gómez-Caravaca, A. M., Gómez-Romero, M., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A., & Fernández-Gutiérrez, A. (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 41(4), 1220-1234.
40. Gonnet, M. (1982). Le miel. Composition propriétés et conservation. 2eme éd. *Opida. France. 31p.*
41. Grimaldi, A., & Hartemann, A. (2013). *Guide pratique du diabète*. Elsevier Health Sciences.
42. Hanaire, H. (2015). Diabète de type 1: les leçons du DCCT et d'EDIC (20 ans après). *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète*, 74, 1-6.
43. Haroon, M., & Husnain, S. M. (2021). *Diabetes and Endocrinology: Essentials of Clinical Practice*. Momentum Press.
44. Holt, R. I., & Hanley, N. A. (2021). *Essential endocrinology and diabetes*. John Wiley & Sons.
45. Ikeda, T., Iwata, K., & Murakami, H. (2000). Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine. *Biochemical pharmacology*, 59(7), 887-890.
46. Kalinovskii, A. P., Sintsova, O. V., Gladkikh, I. N., & Leychenko, E. V. (2023). Natural inhibitors of mammalian  $\alpha$ -Amylases as promising drugs for the treatment of metabolic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16514.
47. Kandra, L., Gyémánt, G., Farkas, E., & Lipták, A. (1997). Action pattern of porcine pancreatic alpha-amylase on three different series of  $\beta$ -maltooligosaccharide glycosides. *Carbohydrate research*, 298(3), 237-242.
48. Kelly, C. J., Verdegaal, A. A., Anderson, B. W., Shaw, W. L., Bencivenga-Barry, N. A., Folta-Stogniew, E., & Goodman, A. L. (2023). Metformin inhibits digestive

## Références Bibliographiques

---

- proteases and impairs protein digestion in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 299(12).
49. Krishnasree, V., & Ukkuru, M. P. (2017). *In vitro* antidiabetic activity and glycemic index of bee honeys.
50. Kwakman, P. H., Velde, A. A. T., de Boer, L., Speijer, D., Christina Vandebroucke-Grauls, M. J., & Zaat, S. A. (2010). How honey kills bacteria. *The FASEB Journal*, 24(7), 2576-2582;
51. Lebon, D. (2014). *The Ultimate Honey Cure: 31 Amazing Health Benefits, Secrets And Uses of Honey Natural Cures Revealed. All about honey.*
52. Lefief-Delcourt, A. (2010). Le miel malin: Tous les bienfaits pour cet ingrédient délicieux et 100% naturel. *Editions Leduc, Paris P*, 177.
53. LEVOTHYROX - VIDAL. (2024, 19 mars). VIDAL.  
<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/levothyrox-5507.html>
54. Liu, X., & Kokare, C. (2017). Microbial enzymes of use in industry. *Biotechnology of Microbial enzyme.*
55. Lobreau-Callen, D., & Clement, M. C. (2000). Les miels. *Techniques de l'Ingénieur. Agroalimentaire (France)*, (7000).
56. Masharani, U. (2019). Diabetes Mellitus & Hypoglycemia. *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*, 1220-1266.
57. Meda, A., Lamien, C. E., Romito, M., Millogo, J., & Nacoulma, O. G. (2005). Determination of the total phenolic, flavonoid and proline contents in Burkina Fasan honey, as well as their radical scavenging activity. *Food chemistry*, 91(3), 571-577.
58. METFORMINE EG - VIDAL. (2024, mars 19). VIDAL.  
<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/metformine-eg-6072.html>
59. Metin, K., Koc, O., Ateşlier, B. B., & Biyik, H. H. (2010). Purification and characterization of  $\alpha$ -amylase produced by *Penicillium citrinum* HBF62. *Afr. J. Biotechnol.*, 9(45), 7692-7701.
60. Miao, M., Jiang, B., Jin, Z., & BeMiller, J. N. (2018). Microbial starch-converting enzymes: Recent insights and perspectives. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(5), 1238-1260.
61. mondiale de la Santé, O. (2016). Rapport mondiale sur le diabète.
62. mondiale de la santé, O. (OMS), (2015). Aide-mémoire No° 138.

## Références Bibliographiques

---

- 63. Monnier, L., & Colette, C. (2019).** *Diabétologie*. Elsevier Health Sciences.
- 64. Monnier, L., & Schlienger, J. L. (2018).** *Manuel de nutrition pour le patient diabétique: + Fiches repas téléchargeables*. Elsevier Health Sciences.
- 65. Nabti, D., & Lazhari, T. (2022).** Chemical composition, biological activity and factors influencing the quality of Algerian bee-honey. *South Asian Journal of Experimental Biology*, 12(1).
- 66. Nielsen, J. E., Borchert, T. V., & Vriend, G. (2001).** The determinants of  $\alpha$ -amylase pH-activity profiles. *Protein engineering*, 14(7), 505-512.
- 67. Nweze, A. J., Olovo, C. V., Nweze, E. I., John, O. O., & Paul, C. (2020).** Therapeutic properties of honey. *Honey Anal. New Adv. Chall*, 332, 1-21.
- 68. Okechukwu, P., Sharma, M., Tan, W. H., Chan, H. K., Chirara, K., Gaurav, A., & Al-Nema, M. (2020).** In-vitro anti-diabetic activity and in-silico studies of binding energies of palmatine with alpha-amylase, alpha-glucosidase and DPP-IV enzymes. *Pharmacia*, 67(4), 363-371.
- 69. Olempska-Beer, Z. (2004).** Alpha-Amylase from *Bacillus Licheniformis* Containing a Genetically Engineered Alpha-Amylase Gene from *B. Licheniformis* (thermostable), *Chemical and Technical Assessment (CTA)*, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), 61.
- 70. Olufunso, A. B., Ayobola, I. A., Michael, O. A., Oyebimpe, O. I., & Olayinka, F. B. (2022).** Inhibitory effects of Nigerian sweet and bitter honey on pancreatic alpha amylase activity. *Nigerian Journal of Nutritional Sciences*, 43(2), 27-32.
- 71. Orban, J. C., Ichai, C. (2008).** Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation*, 17, 761-767.
- 72. Palmer, T., & Bonner, P. L. (2007).** *Enzymes: biochemistry, biotechnology, clinical chemistry*. Elsevier.
- 73. Pazur, J. H., & Marchetti, N. T. (1992).** Action patterns of amylolytic enzymes as determined by the [1-14C] malto-oligosaccharide mapping method. *Carbohydrate research*, 227, 215-225.
- 74. Peyrot des Gachons, C., & Breslin, P. A. (2016).** Salivary amylase: digestion and metabolic syndrome. *Current diabetes reports*, 16, 1-7.

## Références Bibliographiques

---

- 75. Rao, M. S., Reddy, N. S., Rao, G. V., & Rao, K. S. (2005).** Studies on the extraction and characterization of thermostable  $\alpha$ -amylase from pericarp of *Borassus indica*. *African Journal of Biotechnology*, 4(3), 288-291.
- 76. Riddle, M. C., & Ahmann, A. J. (2020).** Therapeutics of type 2 diabetes mellitus. *Williams textbook of endocrinology. 14th ed. Philadelphia, PA: Elsevier*, 1371-1402.
- 77. Scheen, A. J. (2015).** Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2), 186-197.
- 78. Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014).** ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current biology*, 24(10), R453-R462.
- 79. Scriban, R. (1999).** Biotechnologie. In *Techniques Et Documentation-Lavoisier*, 149-157.
- 80. Shamala, T. R., Shri Jyothi, Y., & Saibaba, P. (2000).** Stimulatory effect of honey on multiplication of lactic acid bacteria under *in vitro* and *in vivo* conditions. *Letters in applied microbiology*, 30(6), 453-455.
- 81. Smith, Y., & Pharm, B. (2019).** Enzymes mecanism. *News Medical Life Science*.
- 82. SOLUPRED - VIDAL. (2024, 19 mars).** VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/solupred-9548.html>.
- 83. Sundarram, A., & Murthy, T. P. K. (2014).**  $\alpha$ -amylase production and applications: a review. *Journal of Applied & Environmental Microbiology*, 2(4), 166-175.
- 84. Thalapaneni, N. R., Chidambaram, K. A., Ellappan, T., Sabapathi, M. L., & Mandal, S. C. (2008).** Inhibition of carbohydrate digestive enzymes by *Talinum portulacifolium* (Forssk) leaf extract. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 5(1).
- 85. Touzani, S., Al-Waili, N., Laaroussi, H., Aboulghazi, A., Hamas, N., Imtara, H., & Lyoussi, B. (2023).** The effect of propolis and honey on oxidant and antioxidant parameters and D-glucose induced hyperglycemia, acute kidney injury and proteinuria in rats.
- 86. Vambergue, A. (2011).** Grossesse et pathologies endocriniennes : le diabète gestationnel. *Médecine Clinique endocrinologie et diabète*, 50, 26-32.

## Références Bibliographiques

---

- 87. Zakaria, N. N. A., Jaafar, N. M., & Mohamad, A. Z. (2020, December).** Antioxidant, antibacterial and anti-diabetic activities of stingless bee honey from selected areas in Peninsular Malaysia. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 596, No. 1, p. 012093). IOP Publishing.
- 88. Zubiaga, L., Briand, O., Auger, F., Touche, V., Hubert, T., Thevenet, J., ... & Pattou, F. (2023).** Oral metformin transiently lowers post-prandial glucose response by reducing the apical expression of sodium-glucose co-transporter 1 in enterocytes. *Iscience*, 26(4).

# ANNEXES

## Larimel® 50mg

Acarbose  
Comprimé

### COMPOSITION ET PRESENTATION :

Acarbose.....50 mg  
**Excipients:** cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre.  
Boîtes de 30 et 90 comprimés.

### INDICATION :

Traitement du diabète non insulino-dépendant, en complément du régime alimentaire, en monothérapie comme en association aux autres thérapeutiques antidiabétiques.

**Larimel®** est un médicament réservé aux adultes.

### POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

#### Posologie :

La posologie initiale recommandée est de 1 comprimé de **Larimel®** 50 mg, 3 fois par jour. Selon l'effet observé sur la glycémie, la posologie pourra être portée à 2 comprimés de **Larimel®** 50 mg, 3 fois par jour, parfois, jusqu'à 4 comprimés de **Larimel®** 50 mg, 3 fois par jour.

#### Mode d'administration:

Les comprimés doivent être avalés avec un peu d'eau, au début des repas ou croqués avec les premières bouchées.

### CONTRE-INDICATIONS :

- Allergie à l'acarbose ou à l'un des constituants du médicament.
- Maladies chroniques associant des troubles de la digestion et de l'absorption, maladies inflammatoires de l'intestin, hernie intestinale majeure, obstruction intestinale partielle ou prédisposition à une obstruction intestinale (arrêt des matières et des gaz au niveau de l'intestin), ulcérations du colon.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.

### MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

- Prévenez votre médecin en cas de troubles digestifs ou d'antécédents de chirurgie abdominale.
- Le régime alimentaire prescrit par votre médecin doit être suivi rigoureusement.
- Un suivi des enzymes hépatiques (transaminases) doit être considéré au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement en particulier chez l'insuffisant hépatique.

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

- Une hypoglycémie peut être observée en cas de prise concomitante d'un autre traitement antidiabétique (sulfamides hypoglycémifiants, metformine, insuline), une adaptation de la posologie du traitement associé peut être nécessaire.
- L'administration simultanée de la colestyramine (utilisée pour traiter un taux élevé de cholestérol dans le

sang), d'absorbants intestinaux (utilisés pour traiter les diarrhées et les ballonnements) ou de médicaments à base d'enzymes digestives (utilisés pour faciliter la digestion) doit être évitée.

- La prise concomitante de néomycine orale pourrait augmenter la sévérité des troubles digestifs.
  - Une adaptation de la posologie de la digoxine peut être nécessaire en cas de prise simultanée des deux traitements.
- Il faut signaler systématiquement tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien.**

### GROSSESSE ET ALLAITEMENT:

**Grossesse:** Il est recommandé d'arrêter ce médicament en cas de grossesse, un diabète doit nécessairement être traité par l'insuline durant toute la période de grossesse.  
**Allaitement:** l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée au cours de l'allaitement.

### EFFETS SUR LA CONDUITE DES VEHICULES ET L'UTILISATION DES MACHINES :

Absence d'effets rapportés sur la vigilance.

### EFFETS INDÉSIRABLES :

**Très fréquents :** ballonnements abdominaux.  
**Fréquents :** diarrhées, douleurs abdominales.  
**Peu fréquents :** nausées, vomissements, digestion difficile, augmentation des enzymes du foie.  
**Rares :** ictère (jaunisse), œdèmes.  
Les effets indésirables gastro-intestinaux dépendent de la posologie et du régime alimentaire. Ils sont moins fréquents lorsque la dose est augmentée progressivement jusqu'à la dose souhaitée, ils diminuent généralement au cours du traitement et lorsque le régime hypoglycémique prescrit est respecté.

### SURDOSAGE :

En cas de surdosage, consultez votre médecin.

### CONSERVATION :

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**NE JAMAIS LAISSER CE MEDICAMENT À LA PORTÉE DES ENFANTS.**

### Liste I.

#### Date de révision de la notice:

Janvier 2019.

#### D.E. Algérie:

**Larimel® 50 mg:** 16/14A 136/035.

#### Fabricant, détenteur de D.E et conditionneur:

**Pharmalliance.**

Domaine Kouchi Idir, Ouled Fayet-Alger, Algérie

 Pharmalliance



Nom du produit pharmaceutique

**Novoformine® 500 mg**  
**Novoformine® 850 mg**  
**Novoformine® 1000 mg**  
 Comprimé pelliculé

### Composition

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg ou 850 mg ou 1000 mg de Metformine sous forme de chlorhydrate, correspondant respectivement à 390 mg ou 662,9 mg ou 780 mg de Metformine base.

Les excipients sont : Povidone, macrogol 6000, sorbitol (E420), stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), et paraffine spéciale.

**Classe pharmaco-thérapeutique**  
 La metformine est un antidiabétique oral de la classe des biguanides.

**Titulaire : Aldaph SPA**, Coopérative Immobilière El bouroudj Section N° 2 Ilot 428 Ain Allah - Dély Brahim, Alger, Algérie.

**Fabricant : Aldaph SPA**, Zone Industrielle Aïssat Idr, Tizi Ouzou, Algérie.

### Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de type 2 chez les adultes en particulier chez les patients en surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat. La metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres agents anti-diabétiques oraux ou avec de l'insuline. Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités avec la metformine en première intention après échec du régime alimentaire.

### Posologie et Mode d'administration

*En monothérapie et en association avec d'autres agents hypoglycémiantes*  
 - La posologie initiale habituelle est de 1 comprimé 2 à 3 fois par jour pendant ou après les repas. Après 10 à 15 jours, la posologie devra être réajustée sur la base des valeurs de la glycémie.

Une légère augmentation de la dose peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

La dose maximale recommandée de metformine est de 3 g par jour.

- En cas de transfert d'un autre agent anti-diabétique, arrêter ce dernier et initier la metformine à la dose indiquée précédemment.

**Association avec l'insuline**  
 La metformine et l'insuline peuvent être utilisées en association pour assurer un meilleur contrôle glycémique.

La metformine est donnée habituellement à la posologie initiale de 1 comprimé 2 à 3 fois par jour, alors que le dosage de l'insuline est ajusté en fonction de la glycémie.

**Personnes âgées**  
 Compte-tenu de l'altération potentielle de la fonction rénale chez les personnes âgées, la posologie de la metformine doit être adaptée à la fonction rénale et une évaluation régulière de celle-ci est nécessaire.

### Enfants

En l'absence de données, la metformine ne doit pas être utilisée chez l'enfant.

### Contre-indications

- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients
- Acidocétose diabétique, pré-coma diabétique
- Insuffisance rénale ou dysfonctionnement rénal (ex: niveau de créatinémie > 135 µmol/L chez les hommes et > 110 µmol/L chez les femmes)
- Affections aiguës pouvant altérer la fonction rénale comme:
  - Déshydratation
  - Infection grave
  - Choc
  - Administration intra-vasculaire de produits de contraste iodés
- **Maladie aiguë ou chronique** pouvant entraîner une hypoxie tissulaire telle que :
  - Insuffisance respiratoire ou cardiaque
  - Infarctus du myocarde récent
  - Choc
- Insuffisance hépatique, intoxication aiguë à l'alcool, alcoolisme
- Allaitement

### Mises en garde et précautions d'emploi

#### Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave (mortalité élevée en l'absence de traitement précoce), qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale grave. L'incidence de l'acidose lactique peut être réduite par une bonne surveillance des autres facteurs de risque tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, un éthylisme, une insuffisance hépatique ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

#### Diagnostic :

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un état comateux. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/L et une augmentation du rapport lactates/pyruvates.

Si une acidose métabolique est suspectée, la metformine doit être arrêtée et le patient devra être hospitalisé immédiatement.

#### Fonction rénale

La metformine étant excrétée par voie rénale, les niveaux de créatinémie doivent être déterminés avant d'initier le traitement et régulièrement par la suite:

- Au moins une fois par an chez les patients avec une fonction rénale normale
- Au moins deux à quatre fois par an chez les patients avec une créatininémie à la limite supérieure de la normale et chez les sujets âgés.

Une fonction rénale réduite est une condition fréquente et asymptomatique chez les personnes âgées. Une élévation de la créatinémie, par exemple au début d'un traitement antihypertenseur avec un diurétique ou autre agent, ou d'un traitement avec un AINS, impose la prudence.

### Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'examen radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale; en conséquence, le traitement par la metformine doit être arrêté avant l'examen (48 heures avant dans le cas d'une créatinémie > 130 µmol/L). En cas d'un examen d'urgence, un autre produit de contraste devra être choisi.

Le traitement par la metformine ne doit reprendre que 48 heures après l'examen et une fois que la fonction rénale a été contrôlée et trouvée normale.

### Chirurgie

La metformine doit être interrompue 48 heures avant une intervention chirurgicale avec anesthésie générale et ne doit être reprise que 48 heures après l'intervention.

### Autres précautions

Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire avec répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée.

Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

Les analyses biologiques pour le contrôle glycémique doivent être effectuées régulièrement. La metformine administrée seule ne provoque jamais d'hypoglycémie, cependant des précautions sont conseillées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiantes.

### Interactions médicamenteuses

#### Associations déconseillées

##### • Alcool

Augmentation du risque d'acidose lactique dans l'intoxication alcoolique aiguë, surtout en cas de :
 

- Jeûne ou malnutrition
- Insuffisance hépatique

Eviter la consommation d'alcool et des médicaments contenant de l'alcool.

##### • Produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale, résultant en une accumulation de metformine et un risque d'acidose lactique. Le traitement à la metformine doit être arrêté avant l'examen et ne doit reprendre que 48 heures après, une fois que la fonction rénale a été contrôlée et trouvée normale.

#### Associations nécessitant des précautions particulières

Certains médicaments (glucocorticoïdes systémiques et locaux, bêta-2-agonistes, diurétiques) ont une activité hyperglycémiant intrinsèque. Le patient doit être informé et la glycémie doit être contrôlée plus fréquemment surtout au début du traitement. Si nécessaire, le dosage de la metformine doit être ajusté pendant l'administration et au moment de l'arrêt du médicament concomitant.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent diminuer la glycémie. Si nécessaire, le dosage de la metformine doit être ajusté pendant l'administration et au moment de l'arrêt du médicament concomitant.

Une interaction entre la metformine et les anticoagulants coumariniques a été observée. L'ajustement de la dose de l'anticoagulant doit donc être pris en considération.

#### Grossesse et Allaitement

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, le diabète

ne doit pas être traité par la metformine mais avec de l'insuline pour maintenir le niveau de la glycémie aussi proche que possible de la normale et pour diminuer le risque de malformations fœtales associé à des niveaux de glycémie anormaux.

Il n'est pas connu si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. La metformine est contre-indiquée en période d'allaitement. Demandez conseil à votre médecin qui décidera d'une interruption du traitement par la metformine ou de l'allaitement.

### Conduite et utilisation de machines

La metformine en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie et n'a donc pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Par contre, le patient doit être averti du risque d'hypoglycémie lorsque la metformine est associée avec d'autres antidiabétiques hypoglycémiantes (sulfamides, insuline, repaglinide).

### Effets indésirables

Novoformine® pelliculé est susceptible d'entraîner les effets indésirables suivants:

- Symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces troubles apparaissent le plus fréquemment pendant l'initiation de la thérapie et disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces symptômes gastro-intestinaux, il est recommandé de prendre la metformine en 2 ou 3 prises dans la journée pendant ou à la fin des repas.
- Goût métallique
- Des érythèmes légers ont été rapportés chez des individus hypersensibles.
- Sans signification clinique réelle, une diminution de l'absorption de la vitamine B12 a été observée chez des patients traités à long terme avec la metformine.
- Une acidose lactique peut se produire très rarement.

### Surdosage

Aucune hypoglycémie n'a été constatée avec une dose jusqu'à 85 g, bien qu'une acidose lactique s'est produite dans de telles circonstances.

Un surdosage à la metformine ou des facteurs de risque concomitants peut entraîner une acidose lactique.

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine est l'hémodialyse.

### Conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

### Liste I

Novoformine® est une marque déposée, propriété de Novo Nordisk A/S, Danemark

© 2013 Novo Nordisk A/S



solupred<sup>®</sup>cro

Prednisolone

Comprimé orodispersible

20 mg

SANOFI



Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### 1. QU'EST-CE QUE SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

#### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Que contient SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible ?

#### La substance active est :

Métasulfo benzolate sodique de prednisolone.....	31,44 mg
Quantité correspondant à prednisolone.....	20,00 mg

Pour un comprimé orodispersible.

#### Les Excipients sont :

Dispersion de polyacrylate à 30 % (EUDRAGIT NE 30 D), silice colloïdale hydrophobe (AEROSIL R972), mannitol (granule), mannitol (poudre), crospovidone, aspartam, stéarate de magnésium.

Liste des excipients à effet notoire: aspartam.

#### Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé orodispersibles. Boîte de 20

#### Classe pharmacothérapeutique

GLUCOCORTICOIDES - USAGE SYSTEMIQUE.

(H: Hormones systémiques non sexuelles).

Indications thérapeutiques.

Ce médicament est un corticoïde.

Il est indiqué dans certaines maladies, où il est utilisé pour son effet anti-inflammatoire.

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible ?

#### Contre-indications

N'utilisez jamais SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible dans les cas suivants :

- la plupart des infections,
- certaines maladies virales en évolution (hépatites virales, herpès, varicelle, zona),
- certains troubles mentaux non traités,
- vaccination par des vaccins vivants,
- si vous êtes allergique à la prednisolone ou à l'un des autres composants,
- phénylétoumie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

#### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible :

#### Mises en garde spéciales

Ce médicament doit être pris sous stricte surveillance médicale.

#### AVANT LE TRAITEMENT :

Prévenir votre médecin en cas de vaccination récente, en cas d'ulcère digestif, de maladies du colon, d'intervention chirurgicale récente au niveau de l'intestin, de diabète, d'hypertension artérielle, d'infection (notamment antécédents de tuberculose), d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale, d'ostéoporose et de myasthénie grave (maladie des muscles avec fatigue musculaire).

Prévenir votre médecin en cas de séjour dans les régions tropicale, subtropicale ou le sud de l'Europe, en raison du risque de maladie parasitaire.

La prise de ce médicament en association avec un vaccin vivant atténué ou avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour) est à éviter (voir « Prise ou utilisation d'autres médicaments »).

#### PENDANT ET APRES LE TRAITEMENT :

Eviter le contact avec les sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

En cas de traitement prolongé, ne jamais arrêter brutalement le traitement mais suivre les recommandations de votre médecin pour la diminution des doses.

Sous traitement et au cours de l'année suivant l'arrêt du traitement, prévenir le médecin de la prise de corticoïde, en cas d'intervention chirurgicale ou de situation de stress (fièvre, maladie).

Les corticoïdes oraux ou injectables peuvent favoriser l'apparition de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle). Prévenir votre médecin en cas d'apparition de douleur tendineuse.

#### Précautions d'emploi

Pendant le traitement, votre médecin pourra vous conseiller de suivre un régime, pauvre en sel, en sucre et riche en protéines.

En cas de traitement prolongé, un apport en calcium et vitamine D vous sera prescrit.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

#### Interactions avec d'autres médicaments

##### Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Ce médicament DOIT ETRE EVITE en association avec un vaccin vivant atténué ou avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ( $\geq 1$  g par prise et/ou  $\geq 3$  g par jour) (voir rubrique « Faites attention avec SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible »).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

##### Grossesse

Ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de poursuivre ce traitement.

##### Allaitement

L'allaitement est à éviter pendant le traitement en raison du passage dans le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

##### Sportifs

Cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

#### Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Sans objet.

### 3. COMMENT PRENDRE SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible ?

#### Posologie

##### RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT DE PLUS DE 10 KG.

SOLUPRED 20 mg est adapté aux traitements d'attaque ou aux traitements de courte durée nécessitant des doses moyennes ou fortes chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 kg. La dose à utiliser est déterminée par votre médecin, en fonction de votre poids et de la maladie traitée.

Elle est strictement individuelle.

Il est très important de suivre régulièrement le traitement et de ne pas le modifier, ni l'arrêter brutalement sans l'avis de votre médecin.

#### Mode d'administration

Sans objet.

Le comprimé orodispersible est un comprimé qui se délite rapidement dans la bouche grâce à la salive. Mettre le comprimé orodispersible dans la bouche, laisser fondre, avaler et boire un verre d'eau.

#### Durée de traitement

Elle est déterminée par votre médecin.

En cas de traitement prolongé, ne pas arrêter brutalement le traitement mais suivre les recommandations de votre médecin pour la diminution des doses.

#### Symptômes et instructions en cas de surdosage

Sans objet.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible :

Pour être efficace, ce médicament doit être utilisé régulièrement. Cependant, si vous omettez de prendre une dose, continuez le traitement normalement.

### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

#### Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Ce médicament, indispensable, est le plus souvent bien toléré lorsque l'on suit les recommandations et notamment le régime (voir rubrique « Faites attention avec SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible »). Il peut néanmoins entraîner, selon la dose et la durée du traitement, des effets plus ou moins gênants.

#### Les plus fréquemment rencontrés sont :

- Modification de certains paramètres biologiques (sel, sucre, potassium) pouvant nécessiter un régime ou un traitement complémentaire.
- Apparition de bleus.
- Élévation de la tension artérielle, rétention d'eau et de sel pouvant entraîner une insuffisance cardiaque.
- Troubles de l'humeur: excitation, euphorie, troubles du sommeil.
- Syndrome de Cushing: une prise de corticoïdes peut se manifester par une prise de poids, un gonflement et une rougeur du visage, une poussée excessive des poils.
- Fragilité osseuse: ostéoporose, fractures.
- Atteintes douloureuses des os au niveau de l'articulation de la hanche (ostéonécrose).

#### D'autres effets beaucoup plus rares, ont été observés :

- Risque d'insuffisance de sécrétion de la glande surrénale.
- Retard de croissance chez l'enfant.
- Troubles des règles.
- Faiblesse musculaire, rupture des tendons surtout en association avec les fluoroquinolones (antibiotiques).
- Troubles digestifs: ulcère digestif, hémorragies et perforations digestives, pancréatites surtout chez l'enfant.
- Fragilisation de la peau, retard de cicatrisation, acné.
- Confusion, convulsion, état dépressif à l'arrêt du traitement.
- Certaines formes de glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil) et de cataracte (opacification du cristallin).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

### 5. COMMENT CONSERVER SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Date de péremption

Ne pas utiliser SOLUPRED ORO 20 mg, comprimé orodispersible après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

#### Conditions de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

#### Mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

#### Détenteur de la DE

SANOFI-AVENTIS ALGERIE

Micro zone d'activités Hydra

Bt B lots 31\_30\_29 Hydra

Alger Algérie.

Fabricant

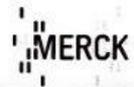
PRODIGAL PRODUCTION

Zone industrielle de Rouiba

Alger Algérie

Date de mise à jour de la notice :11/02/2011

Merck Serono



## Levothyrox® comprimé sécable Lévothyroxine sodique

Voie orale

**Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que LEVOTHYROX, comprimé sécable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LEVOTHYROX, comprimé sécable ?
3. Comment prendre LEVOTHYROX, comprimé sécable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LEVOTHYROX, comprimé sécable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que LEVOTHYROX, comprimé sécable et dans quels cas est-il utilisé ?

Classe pharmacothérapeutique

Ce médicament est une hormone thyroïdienne.

Indications thérapeutiques

Il est préconisé dans les situations suivantes :

- les hypothyroïdies (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde),
- circonstances associées ou non à une hypothyroïdie où il est nécessaire de freiner la sécrétion de TSH (hormone qui stimule la glande thyroïde).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LEVOTHYROX, comprimé sécable ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Contre-indications

Ne prenez jamais LEVOTHYROX, comprimé sécable dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous souffrez d'hyperthyroïdie (ensemble des troubles provoqués par une activité exagérée de la glande thyroïde), en dehors des hyperthyroïdies traitées avec hypothyroïdie induite par des médicaments antithyroïdiens de synthèse, de l'iode 131 ou une chirurgie et nécessitant un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes (par exemple dans le cas du traitement au long cours de la maladie de Basedow par l'association antithyroïdienne de synthèse + lévothyroxine).
- en cas de syndrome coronarien aigu ou de myocardite aiguë (inflammation du muscle cardiaque).

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ, sauf avis contraire de votre médecin, dans certaines maladies cardiaques lorsqu'elles ne sont pas stabilisées : coronaropathies (maladies des vaisseaux irriguant le cœur), troubles du rythme cardiaque.

Durant la grossesse, l'association de la lévothyroxine à un antithyroïdien de synthèse dans le traitement d'une hyperthyroïdie n'est pas indiquée.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Avertissements et précautions

En règle générale, le traitement doit faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique par votre médecin. Signalez lui toute maladie ancienne ou survenant en cours de traitement, notamment :

- en cas de maladie cardio-vasculaire, en particulier coronarienne (infarctus du myocarde, angine de poitrine, troubles du rythme cardiaque), ou d'hypertension,
- en cas d'insuffisance de fonctionnement des glandes surrénales (baisse de production de certaines hormones).

Dans toutes ces situations, la prescription du traitement par hormones

### Posologie

Veuillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. La dose recommandée varie suivant le degré de la maladie, l'âge et la tolérance de chaque individu au traitement. Les comprimés sont sécables : ils peuvent être coupés en deux si besoin pour adapter la dose à la prescription.

Ce médicament doit être donné uniquement aux enfants pouvant avaler des comprimés.

### Mode et fréquence d'administration

Ce médicament est à prendre, de préférence le matin à jeun avec un verre d'eau.

### Durée du traitement

L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas, une maladie définitive, le traitement doit être poursuivi indéfiniment. Dans tous les cas, conformez-vous strictement à l'ordonnance de votre médecin.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de LEVOTHYROX, comprimé sécable que vous n'auriez dû :

En cas de surdosage ou d'intoxication accidentelle y compris chez l'enfant, il est impératif de prévenir rapidement votre médecin qui pourra envisager un arrêt ou une suspension de traitement ou toute autre mesure qu'il jugera nécessaire. Les signes ou symptômes liés au surdosage, en particulier une augmentation du rythme cardiaque ou tout autre signe d'hyperthyroïdie (voir section 4), peuvent survenir en quelques heures ou être retardés de quelques jours.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre LEVOTHYROX, comprimé sécable :

Si une dose a été omise, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si plusieurs doses ont été omises, contactez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, LEVOTHYROX, comprimé sécable peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- aggravation d'une maladie cardiaque (angine de poitrine, insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque),
- signes d'hyperthyroïdie (palpitations, insomnie, excitabilité, tremblements, élévation de la température, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée) : dans ce cas, consultez votre médecin,
- chez l'enfant, possibilité d'hypercalciurie (taux de calcium trop élevé dans les urines),
- Possibles réactions allergiques (hypersensibilité) Les signes et symptômes les plus courants sont : urticaire, démangeaisons, gonflement du cou et du visage, gêne respiratoire et rougeurs.

Déclaration des effets secondaires :

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### 5. Comment conserver LEVOTHYROX, comprimé sécable ?

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Date de péremption

thyroïdiennes se fera au cas par cas et la surveillance des sujets sera particulièrement attentive.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Si vous changez de marque pendant votre traitement par la lévothyroxine, princeps ou générique, votre médecin pourra vous demander d'effectuer certaines analyses biologiques supplémentaires (dosage de la TSH) ; en particulier si vous avez un cancer thyroïdien, si vous êtes atteint de troubles cardiovasculaires, si vous êtes enceinte, si vous êtes âgé ou si le patient est un enfant.

Chez les femmes ménopausées présentant une hypothyroïdie associée à un risque accru d'ostéoporose (fragilisation des os), une surveillance étroite de la thyroïde est recommandée.

Ce médicament pris seul ou avec d'autres médicaments, n'est pas un traitement de l'obésité sauf si cette obésité est associée à une hypothyroïdie vraie ; des doses importantes peuvent être dangereuses, surtout si le traitement est associé à des anorexigènes (médicaments "coupe faim").

L'efficacité du traitement et les signes d'intolérance peuvent n'apparaître qu'après un délai de 15 jours à un mois après le début du traitement.

#### Interactions avec d'autres médicaments

#### Autres médicaments et Levothyrox

Informez votre médecin, votre dentiste ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament y compris un médicament obtenu sans ordonnance. Certains médicaments peuvent modifier l'efficacité de Levothyrox.

Il est recommandé de prendre à distance de Levothyrox (plus de 2 heures si possible) les médicaments suivants :

- médicaments administrés par voie orale pouvant contenir des sels de fer, de calcium, ou d'aluminium,
- médicaments traitant les troubles gastro-intestinaux (résines échangeuses d'ions, le sucralfate, les topiques gastro-intestinaux, les antiacides et les adsorbants),
- Le sevelamer, médicament utilisé afin de prévenir l'hyperphosphorémie chez l'hémodialysé.

Une surveillance clinique et biologique et une adaptation si besoin de la posologie de votre traitement, peuvent être nécessaires pendant le traitement par certains médicaments :

- médicaments anticoagulants oraux,
- médicaments anticonvulsifs traitant l'épilepsie,
- médicaments traitant la tuberculose,
- médicaments traitant le paludisme (chloroquine/proguanil),
- médicaments antidiabétiques,
- médicaments contenant des œstrogènes, utilisés dans un but non-contraceptif,
- médicaments traitant une infection par le virus du SIDA,
- D'autres substances telles que les salicylés, furosémide, clofibrate, sertraline, imatinib, sunitinib, propylthiouracil, glucocorticoïdes, amiodarone, orlistat, bêta sympatholytiques et produits de contraste iodés.

Si vous prenez un de ces médicaments alors que vous êtes traités par Levothyrox, veuillez informer votre médecin.

#### Interactions avec les aliments et les boissons

#### Aliments et boissons

Le soja peut diminuer l'efficacité de ce médicament. Votre médecin pourra donc être amené à modifier la posologie de votre traitement au début ou à la fin d'une supplémentation en soja.

#### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

#### Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ce traitement doit être poursuivi pendant la grossesse, sous la surveillance de votre médecin. Votre médecin pourra être amené à modifier la posologie au début ou au cours de votre grossesse.

L'association de Lévothyrox à des antithyroïdiens dans le traitement de l'hyperthyroïdie n'est pas indiquée au cours de la grossesse. En effet, Lévothyrox passe très peu la barrière placentaire, alors que les antithyroïdiens passent facilement celle-ci. Il en résulterait un risque d'hypothyroïdie chez le fœtus.

L'allaitement est possible pendant le traitement.

L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'altérer la fertilité. Le traitement d'une hypothyroïdie par Lévothyrox doit donc être adapté sur la base d'une surveillance biologique car un sous-dosage est susceptible de ne pas améliorer l'hypothyroïdie et un surdosage peut entraîner une hyperthyroïdie.

#### Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Levothyrox n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### 3. Comment prendre LEVOTHYROX, comprimé sécable ?

#### Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

#### Conditions de conservation

Ce médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

#### Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### 6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient Levothyrox 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg ou 200 µg comprimé sécable ?

La substance active est :

Lévothyroxine sodique	25 µg
	50 µg
	75 µg
	100 µg
	125 µg
	150 µg
	175 µg
ou	200 µg
	pour un comprimé sécable.

Les excipients sont : lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

#### Liste des excipients à effet notoire

Lactose.

#### Forme pharmaceutique et contenu

#### Aspect de Levothyrox et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé sécable blanc.

Chaque boîte contient 28, 30, 50, 90 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### Détenteur de la Décision d'enregistrement:

Merck Santé s.a.s. - 37 rue Saint-Romain - 69379 LYON CEDEX 08

#### N° des Décisions d'enregistrement :

Levothyrox 25mcg,	D.E N° : 14/07/09K 150/062
Levothyrox 50mcg,	D.E N° : 14/99/09K 056/062
Levothyrox 75mcg,	D.E N° : 14/07/09K 151/062
Levothyrox 100mcg,	D.E N° : 14/99/09K 057/062

#### Fabricant et Conditionneur:

Merck KGaA - Frankfurter Strasse 250 - 64293 Darmstadt - Allemagne

#### Conditions de prescription et de délivrance

#### Liste II

#### Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est octobre 2014.

## ملخص

داء السكري هو أحد الأمراض الأيضية التي تسبب اضطرابات واختلالات في مستويات السكر في الدم. يمكن لتثبيط إنزيم ألفا-أميلاز أن يقلل من امتصاص الأمعاء للجلوكوز بهدف الحد من ارتفاع السكر في الدم بعد الأكل.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التأثير المثبط على إنزيم ألفا-أميلاز المستخلص من الخنازير لمزيج من العسل وبعض الأدوية مقارنةً بلاريميل، المادة المرجعية.

الأدوية المستخدمة هي: سولوبريد 20 مغ (بريدنيزولون)، ليفوثيروكس 100 ميكروغرام (ليفوثيروكسين الصوديوم)، نوفوفورمين 1000 مغ (ميتفورمين هيدروكلوريد) ولاريميل 50 مغ (أكاربوز).

إن العسل له تأثير مثبط ملحوظ على إنزيم ألفا أميلاز بقيمة  $IC_{50} = 0,25$  ملغم/مل وهو قريب من التأثير المثبط للاريميل بقيمة  $IC_{50} = 0,176$  ملغم/مل، كما أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها تأثير مثبط لسولوبريد بقيمة 0.635 ملغم/مل وليفوثيروكس بقيمة 3.75 ميكروغرام/مل، ومن ناحية أخرى يقدم نوفوفورمين تثبيطاً ضعيفاً بقيمة 7.746 ملغم/مل. إن الارتباط بين العسل والعقاقير يقلل من تأثير العقاقير بواسطة العسل الملاحظ من خلال قيم عسل-الاريميل  $IC_{50} = 0,26$  ملغم/مل، عسل-نوفوفورمين 12.69 ملغم/مل، عسل-السولوبريد 1.09 ملغم/مل وعسل ليفوثيروكس 5.65 ميكروغرام/مل، ويحسن تأثير العسل بواسطة اللاريميل الموضحة في  $IC_{50}$  التالية عسل-لاريميل 0.21 ملغم/مل، عسل-نوفوفورمين 1.177 ملغم/مل، عسل-سولوبريد 0.741 ملغم/مل، وعسل-ليفوثيروكس 0.95 ملغم/مل.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها وجود تأثير مثبط للعسل على إنزيم ألفا-أميلاز وكذلك تحسين تأثير العسل بواسطة اللاريميل.

**الكلمات المفتاحية:** داء السكري، إنزيم ألفا-أميلاز، العسل، الأدوية، الارتباط بين عسل-عقار

## Résumé

Le diabète sucré est l'une des maladies métaboliques qui provoquent des troubles et un déséquilibre dans le niveau de la glycémie. L'inhibition de l' $\alpha$ -amylase peut diminuer l'absorption du glucose par l'intestin dans le but de diminuer l'hyperglycémie postprandiale.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet inhibiteur sur l' $\alpha$ -amylase porcine par l'association entre le miel et certains médicaments vis-à-vis de Larimel qui est la molécule de référence.

Les médicaments utilisés sont Solupred 20 mg (Prédnisolone), Levothyrox 100  $\mu$ g (Lévothyroxine sodique), Novoformine 1000 mg (Chlorhydrate de Metformine) et Larimel 50 mg (Acarbose).

Le miel a un effet inhibiteur remarquable sur l' $\alpha$ -amylase avec une  $IC_{50}$  de 0,25 mg/ml qui est proche de l' $IC_{50}$  de Larimel avec une valeur de 0,176 mg/ml, les résultats obtenus montrent aussi un effet inhibiteur de Solupred avec une valeur de 0,635 mg/ml et de Levothyrox avec une valeur de 3,75  $\mu$ g/ml, par contre le Novoformine présente la faible inhibition avec une valeur de 7,746 mg/ml. L'association entre le miel et les médicaments diminue l'effet des médicaments par le miel remarqué par les valeurs de l' $IC_{50}$ : Larimel-miel 0,26 mg/ml, Novoformine-miel 12,69 mg/ml, Solupred-miel 1,09 mg/ml, et Levothyrox-miel 5,65  $\mu$ g/ml, et améliore l'effet du miel par Larimel illustré par les  $IC_{50}$  suivantes: Larimel-miel 0,21 mg/ml, Novoformine-miel 1,177 mg/ml, Solupred-miel 0,741 mg/ml, et Levothyrox-miel 0,95 mg/ml.

Les résultats obtenus montrent un effet inhibiteur du miel sur l' $\alpha$ -amylase et aussi l'amélioration de l'effet du miel par Larimel.

**Mots clés :** Diabète sucré,  $\alpha$ -amylase, miel, médicaments, association médicament-miel.

## Abstract:

Diabetes mellitus is one of the metabolic diseases that cause disorders and imbalances in blood sugar levels. Inhibition of  $\alpha$ -amylase can reduce glucose absorption by the intestine with the aim of reducing postprandial hyperglycaemia.

The aim of this study is to evaluate the inhibitory effect on porcine  $\alpha$ -amylase of the combination of honey and certain drugs compared with Larimel, the reference molecule.

The drugs used are Solupred 20 mg (Prednisolone), Levothyrox 100  $\mu$ g (Levothyroxine sodium), Novoformine 1000 mg (Metformin hydrochloride) and Larimel 50 mg (Acarbose).

The honey has a remarkable inhibitory effect on  $\alpha$ -amylase with an  $IC_{50}$  of 0.25 mg/ml which is close to the  $IC_{50}$  of Larimel with a value of 0.176 mg/ml, the results obtained also show an inhibitory effect of Solupred with a value of 0.635 mg/ml and Levothyrox with a value of 3.75  $\mu$ g/ml, on the other hand Novoformine presents the weak inhibition with a value of 7.746 mg/ml. The association between honey and drugs decreases the effect of drugs by honey noticed by the values of  $IC_{50}$ : Larimel-honey 0.26 mg/ml, Novoformine-honey 12.69 mg/ml, Solupred-honey 1.09 mg/ml, and Levothyrox-honey 5.65  $\mu$ g/ml, and improves the effect of honey by Larimal illustrated by the following  $IC_{50}$ : Larimel-honey 0.21 mg/ml, Novoformin-honey 1.177 mg/ml, Solupred-honey 0.741 mg/ml, and Levothyrox-honey 0.95 mg/ml.

The results obtained show an inhibitory effect of honey on  $\alpha$ -amylase and also the improvement of the effect of honey by Larimel.

**Key words:** Diabetes mellitus,  $\alpha$ -amylase, honey, drugs, association honey-drug.