

2017-2018

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**DIABETE DE TYPE II : PLACE DE LA
PHYTOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT ET
LA PREVENTION DES COMPLICATIONS**

--

**TYPE II DIABETES : THE ROLE OF
PHYTOTHERAPY IN ITS TREATMENT AND
PREVENTION OF COMPLICATIONS**

Terrien Noémie ■

Né le 17 Janvier 1990 à Angers (49)

Sous la direction de Mme Séverine DERBRE ■

Membres du jury

Dr Anne LANDREAU | Président

Dr Séverine DERBRE | Directeur

Dr Jean-Louis LAFFILHE | Membre

Soutenu publiquement le :
Mercredi 15 novembre 2017



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Noémie Terrien
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **16/10/2017**



LISTE DES ENSEIGNANTS de la Faculté de SANTÉ D'ANGERS

Directeur de la Faculté de Santé : Pr Nicolas Lerolle
Directeur adjoint de la Faculté de Santé
et directeur du département pharmacie : Pr Frédéric Lagarce
Directeur du département médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine

GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie

TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
<u>AUTRES ENSEIGNANTS</u>		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie Clinique	Pharmacie
ATER		
FOUDI Nabil	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIÈRE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	
WAKIM Jamal	Biochimie et biomoléculaire	Médecine
AHU		
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacotechnie	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
CONTRACTUEL		
VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Madame Séverine DERBRE, Maître de conférences en Pharmacognosie à la faculté de pharmacie d'Angers, Pour avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour vos connaissances, vos conseils pertinents et pour le temps passé sur ce travail.

A Madame Anne LANDREAU, Maître de conférences en Botanique et Mycologie, Pour me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci pour vos connaissances transmises lors des cours de botanique et de mycologie.

A Monsieur Jean-Louis LAFFILHE, Docteur en pharmacie à la pharmacie de Cantenay-Epinard et enseignant, Pharmacien de famille et bien plus ... Depuis toute petite vous m'avez transmis l'envie de faire ce beau métier. Merci pour votre accompagnement tout au long de mon cursus à la faculté. Merci pour votre aide et votre soutien qui m'ont permis de rédiger ce travail. Et merci pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Merci pour votre aide lors de la réalisation de ce travail. Samuel LEGEAY, Maître de conférences et enseignant en Pharmacologie, merci pour ton aide du début jusqu'à la fin de mon cursus. Merci pour tes corrections et tes conseils. Marie, merci pour ton aide sur la mise en page de ce document. Nadine, un grand merci pour toutes tes corrections. Et merci à Owen Cowles pour ton aide dans la traduction anglaise du titre et du résumé de ma thèse.

A toutes les équipes officinales avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, et plus précisément, La pharmacie de CANTENAY-EPINARD, « une pharmacie au grand cœur ». Un grand merci à Christine, Stéphane et M Laffilhe pour votre gentillesse et les connaissances que vous m'avez apportées lors de mes stages.

La pharmacie d'OUTRE MAINE, Mme BRISSOT, Stéphanie, Hervé, merci d'avoir participé à rendre mon stage de 6^{ème} année enrichissant par vos compétences et votre passion de notre beau métier.

La pharmacie du Plessis Grammoire, la pharmacie de Saint Martin du Bois et la pharmacie des Hauts de Saint Aubin, Merci pour votre confiance lors de remplacements et votre gentillesse.

La pharmacie de La Motte Vauvert, merci à Mr BERNIER, Sylvie, Angélique et Magalie pour cette année passée avec vous. Merci pour vos encouragements.

A ma famille,

Mes parents, merci pour votre soutien avant même l'entrée à la faculté de pharmacie. Merci pour votre écoute, vos attentions, votre aide durant mon cursus et tout simplement merci pour votre amour.

Mes sœurs, mon frère, beaux-frères, belle-sœur, neveux et nièces : Sophie, Guillaume, Théo Lalie, Inès, Bruno, Adeline, Mélanie, Nicolas, Ezio, Timoun, Marie et Denis. Merci pour votre compréhension, votre soutien de tous les jours. Merci à Sarah pour les bons moments passés avec toi.

A Anthony, mon mari, mon confident, merci d'avoir été présent dans tous ces moments. Merci à ta famille pour les bons moments passés ensemble.

Mes Grands-Parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, merci à vous tous. Une grande et unique famille.

A mes amis,

Lowow, Marinou, Vanou, Emilie, Benji, Bastien, Yohan et tous ceux que j'oublie pour ces belles années passées à vos côtés.

Juju, Nico, Marion, Main-main, Laetiti, des amis en or. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Merci pour votre compréhension.

Merci à Camille, Aude, Benjamin et mes autres amis d'enfance, pour cette belle amitié depuis toutes ces années.

Sommaire

Liste des abréviations	11
Introduction	12
LE DIABETE DE TYPE II	14
1. Définition.....	14
2. Prévalence.....	14
2.1. Prévalence mondiale.....	14
2.2. Prévalence en France	15
3. Facteurs de risque	15
4. Dépistage	15
5. Physiopathologie	17
6. Syndrome métabolique	20
6.1. Définition.....	20
6.2. Obésité abdominale	20
6.2.1. Définition	20
6.2.2. Obésité abdominale et diabète	21
6.3. Hypertension artérielle.....	21
6.3.1. Définition.....	21
6.3.2. Hypertension et diabète.....	21
6.4. Dyslipidémie	22
6.4.1. Définitions.....	22
6.4.2. Hypercholestérolémie et diabète	23
7. Complications	24
7.1. Les complications aiguës.....	24
7.1.1. Les hypoglycémies	24
a) Définition	24
b) Facteurs favorisants.....	24
c) Traitement et prévention	25
7.1.2. L'acidose lactique	26
a) Définition	26
b) Mécanisme physiopathologique	26
c) Traitement et prévention	26
7.1.3. L'hyper osmolarité.....	28
a) Définition	28
b) Facteurs favorisants.....	28
c) Mécanisme physiopathologique	28

d) Traitement et prévention	29
7.1.4. L'acidocétose.....	30
a) Définition	30
b) Mécanisme physiopathologique	30
c) Traitement	31
7.2. Les complications chroniques	32
7.2.1. La microangiopathie	32
1. Néphropathie.....	42
a) Généralités	42
b) Mécanisme	42
c) Examen	43
d) Prise en charge et traitement	43
2. Rétinopathie.....	43
a) Généralités	43
b) Mécanismes.....	44
c) Examen	44
d) Prise en charge et traitement	44
3. Neuropathie	45
a) Généralités	45
b) Mécanisme	45
c) Examen	46
d) Prévention et traitement	46
7.2.2. La macroangiopathie diabétique	47
a) Définition	47
b) Facteurs de risque.....	47
c) Mécanismes.....	48
d) Prise en charge et traitement	48
PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE II	49
1. Introduction	49
2. Matériels et méthodes.....	52
2.1. Elaboration d'une liste de produits de phytothérapie dans la prise en charge du diabète de type 2...52	
2.2. Elaboration d'une liste de plantes utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2.....52	
3. Résultats	56
3.1. Liste des produits de phytothérapie.....	56
3.2. Liste des drogues végétales utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2 en Europe	57
3.3. Discussion : analyses des constituants et mécanisme d'action de ces plantes	116
3.3.1. Phytothérapie hypoglycémiante.....	117
a) Diminution de l'absorption du glucose : plantes à fibres alimentaires.....	117

Définition des fibres alimentaires.....	117
Indication.....	117
Mécanisme d'action.....	117
Effets indésirables et précautions d'emploi.....	118
b) Plantes hypoglycémiantes à retenir.....	119
3.3.2. Phytothérapie et complications du diabète	121
a) Drogues végétales et prévention de l'hypertension artérielle	121
b) Dyslipidémie	121
c) Diminution du stress oxydant et de la formation des produits avancés de la glycation.....	124
4. Conclusion : sélection de 4 produits de phytothérapie présentant un rapport bénéfice/risque favorable dans le cadre d'un diabète non insulino-dépendant.....	127
4.1. Les Produits de phytothérapie : efficacité, qualité et sécurité	127
4.1.1. Produits de phytothérapie sur le marché français	127
4.1.2. Réglementation des produits de phytothérapie	128
4.2. Drogues végétales et produits de phytothérapie présentant un rapport bénéfice/risque favorable	129
Bibliographie	131
Table des matières	139
Tables des illustrations	142
Table des tableaux	143
Annexes	144

Liste des abréviations

ADO	Antidiabétiques Oraux
AGEs	Advanced Glycation End Products
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire
CSP	Code de la Santé Publique
CETP	Cholesteryl Ester Transfer Protein
DAC	Diacylglycérol
DHAP	Dihydroxyacétone Phosphate
DER	Drug Extract Ratio
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DM	Dispositifs Médicaux
DT1	Diabète de type 1
DID	Diabète Insulinodépendant
DT2	Diabète de type 2
DNID	Diabète Non Insulinodépendant
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
ESCOP	European Scientific Cooperative On Phytotherapy
FDA	Food and Drug Administration
GAPDH	Glycéraldéhyde 3 Phosphate Deshydrogénase
GLP-1	Glucagon Like Peptide 1
GSH	Glutathion réduit
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	High Density Lipoprotein
HGPO	Hyperglycémie Provoquée Par voie Orale
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products
HTA	Hypertension Artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
LCAT	Lécithine cholestérol-Acyl-Transférase
LDL	Low Density Lipoprotein
LPL	Lipoprotéine Lipase
NAD	Nicotinamide adénosine di nucléotide oxydé
NADP	Nicotinamide adénosine di nucléotide phosphate oxydé
NADPH	Nicotinamide adénosine di nucléotide phosphate réduit
NO	Monoxyde d'azote
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PKC	Protéine Kinase C
PLTP	Phospholipid Transfer Protein
SNA	Système Nerveux Autonome
SNP	Système Nerveux Périphérique
SOD	Superoxyde Dismutase
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study group
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

Introduction

Le diabète est une maladie décrite pour la première fois en 4000 avant Jésus-Christ dans les ouvrages de Chine. Dans l'Antiquité, les Egyptiens et les Grecs en identifient les premiers symptômes telles la soif et la polyurie (urines fréquentes). L'origine du mot diabète émane d'ailleurs du Grec « diabainen » désignant « passer à travers ». (1) (2) (3)

Il existe deux principaux types de diabète.

Le diabète de type 1 (DT1), appelé diabète insulino-dépendant (DID), est surtout observé chez les enfants et chez les jeunes adultes. Il est peu répandu, néanmoins le nombre de patients atteints de DID est en augmentation.

Le diabète de type 2 (DT2) est plus fréquent. Il concerne 92 % des personnes diabétiques. Il est également nommé diabète non insulino-dépendant (DNID). Sa prévalence en France est en constante augmentation depuis les années 2000. (4)

En 2011, 35 % des Français reconnaissent utiliser la phytothérapie en complément d'une médecine classique. (5) La phytothérapie dans le diabète de type 2 est essentiellement utilisée pour aider à perdre du poids, pour réguler la glycémie ou pour limiter la survenue de complications associées au diabète. Avec le souci de maintenir un rapport bénéfice/risque favorable, le rôle du pharmacien d'officine est de proposer aux patients des plantes aux propriétés solidement étayées.

En effet, il existe de nombreuses plantes traditionnellement utilisées dans ce contexte. Mais seules quelques-unes ont des propriétés scientifiquement démontrées. Par ailleurs, bien qu'il s'agisse d'une thérapeutique naturelle, la phytothérapie n'est pas pour autant dénuée de risques (6).

Cette thèse vise donc à définir quelles plantes médicinales traditionnellement employées présentent un rapport bénéfice/risque favorable pour compléter la prise en charge du diabète non insulino-dépendant.

Pour cela, dans un premier temps nous présenterons la physiopathologie et les complications du DT2. Dans un second temps, nous répertorierons l'ensemble des plantes médicinales employées en cas de DNID sous forme de fiches et les classerons en fonction de leur mécanisme d'action. Cette analyse nous permettra de proposer celles qui peuvent être conseillées aux personnes diabétiques par le pharmacien d'officine en

toute sécurité et en toute efficacité ainsi que les produits disponibles en officine qui les contiennent sous la bonne forme et à la bonne dose¹.

¹ Notre recherche ne porte pas sur la phytothérapie dans le DT2 associée à la perte de poids, de nombreux travaux ayant déjà traité ce sujet.

LE DIABETE DE TYPE II

1. Définition

Le DT2, appelée DNID, est une maladie métabolique. Il se caractérise par une hyperglycémie chronique, c'est à dire une augmentation à long terme de la concentration en glucose dans le sang. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) suggère en 2006 une définition du DT2 :

- « - une glycémie > 1,26 g/L (7 mmol/L) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises,
 - la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie \geq à 2 g/L (11,1 mmol/L),
 - une glycémie \geq à 2 g/L (11,1 mmol/L) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose. »
- (7) (8)

Le DT2 est secondaire à une sécrétion insuffisante d'insuline et/ou à un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles. Un excès de poids au niveau abdominal est un signe perceptible chez tous les patients diabétiques de type 2. Des signes cliniques pouvant aider au diagnostic ne sont pas toujours perceptibles comme ceux cités dans la définition de l'OMS tels qu'une polyurie, une polydipsie (soif intense) et une perte de poids. Le DT2 n'est généralement pas diagnostiqué immédiatement puisqu'il apparaît progressivement et insidieusement. C'est en général 5 ans après l'installation du diabète que celui-ci est découvert. Parfois la survenue des complications engendrées par le DT2 peut être à l'origine de la découverte de celui-ci. (7) (8) (9)

2. Prévalence

2.1. Prévalence mondiale

Au niveau mondial, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dénombre 422 millions de personnes affectées par l'un des diabètes en 2014. La prévalence ne cesse de croître et l'OMS estime une augmentation de celle-ci pour les années à venir : 622 millions de personnes devraient être atteintes de diabète en 2040. (9) (10)

2.2. Prévalence en France

En France, on comptabilise plus de 3 millions de patients diabétiques traités en 2011 selon la Haute Autorité de Santé (HAS). Le diabète de type 2 est amplement majoritaire en France, 90 à 95 % des diabétiques sont atteints d'un diabète de type 2. Selon la HAS la prévalence du DT2 est en constante augmentation. Cette augmentation, en moyenne de 5,4 % chaque année, serait la conséquence d'un nouveau rythme de vie (surpoids, obésité, sédentarité) et d'une population vieillissante. La prévalence du diabète augmente avec l'âge et l'obésité. (7) (8) (11)

3. Facteurs de risque

On distingue plusieurs facteurs pouvant favoriser la survenue du DT2. Certains facteurs de risque ne peuvent pas être modifiés, tels que : l'âge au-delà de 45 ans, un antécédent de diabète gestationnel, le poids faible d'un enfant à la naissance, un antécédent familial de diabète (un des parents ou un frère, une sœur), et enfin l'origine géographique. D'autres facteurs de risque sont en revanche modifiables. Il s'agit du surpoids (obésité androïde), d'une absence d'activité physique et de la consommation de tabac. Un dysfonctionnement de glycorégulation ou prédiabète, une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie sont également des facteurs de risques, plus ou moins modifiables selon les personnes, pouvant induire la survenue d'un diabète de type 2. (7) (12)

4. Dépistage

De nombreuses personnes sont encore dépistées à la suite d'une complication du diabète (baisse de la vision, accident cardiovasculaire, plaie du pied etc.). Lorsque le DT2 est diagnostiqué, 5 à 10 % des diabétiques présentent une neuropathie, 10 à 20 % possèdent une rétinopathie et plus de 20% ont un athérome. 200 000 à 400 000 personnes ignorent qu'elles sont diabétiques. Le dépistage est donc primordial. Il se fait en général par le médecin traitant, ou à l'occasion de journée de dépistage en officine. Il est donc recommandé selon l'OMS de dépister les personnes de plus de 45 ans présentant au moins un des facteurs de risque de DT2 ainsi que les personnes ayant un haut risque cardiovasculaire (hypertension artérielle ou hypercholestérolémie non traitées).

Les valeurs, des 3 états liés à la glycémie, sont rappelées dans le tableau 1.

Etats glycémiques	Valeurs glycémiques en g/L	Valeurs glycémiques en mmol/L
Hypoglycémie	< 0,60	< 3,4
Glycémie Normale	<i>À jeun</i> 0,70 – 1,10	<i>À jeun</i> 3,9 – 6,1
	<i>1h30 après le repas</i> < 1,40	<i>1h30 après le repas</i> < 7,8
Hyperglycémie	> 1,10	> 6,1

Tableau 1 : Les états de la glycémie (13) (14)

La mesure de la glycémie est réalisée sur plasma veineux par l'intermédiaire de la technique glucose oxydase. Lorsque le diagnostic est positif, il convient de réaliser une deuxième mesure de glycémie pour confirmer le diagnostic. En revanche, lorsque celui-ci est négatif, il est à réitérer tous les 3 ans. Le dépistage est réalisé tous les ans chez les patients présentant des facteurs de risque du diabète. L'HGPO (Hyperglycémie Provoquée par voie Orale) est long et coûteux, il est donc difficile de l'appliquer tout le temps. La mesure la plus simple reste la glycémie sur plasma veineux. L'HBA_{1c} (Hémoglobine glyquée), reflet du contrôle de la glycémie sur 3 mois, est dosée pour vérifier l'efficacité des traitements antidiabétiques. Cette mesure, dite normale entre 4 et 6 %, intervient parfois dans le dépistage du diabète (Etats-Unis). (8) (15) L'objectif glycémique est adapté en fonction de chaque patient, mais d'une façon générale un patient atteint de DT2 doit avoir une HBA_{1c} ≤ 7 %. (16) (17)

La présence de l'un de ces critères nécessite un dépistage systématique :

- un surpoids avec une répartition abdominale de la graisse,
- un antécédent familial diabétique (parents, sœurs, frères),
- un antécédent de diabète temporaire (stress, corticothérapie),
- un poids de naissance supérieure à 4,5 kg,
- un antécédent de diabète gestationnel,

- une hypertension artérielle (>140/90 mm Hg),
- une prise de diurétiques thiazidiques ou bêtabloquants,
- une hypertriglycéridémie (>2 g/L),
- une manifestation clinique d'athérome. (7) (8)

5. Physiopathologie

Le glucose est apporté par l'alimentation et il est synthétisé par le foie. Le foie stocke environ 30% du glucose provenant du bol alimentaire sous forme de glycogène, il s'agit de la glycogénogenèse. Une partie de ce glucose est utilisé à des fins énergétiques par les cellules hépatiques. Celui-ci libère entre les repas et durant la nuit le glucose à partir du glycogène pour alimenter les cellules du corps en énergie. Comme pour le foie, avec l'aide de l'insuline, le muscle stocke 70 % du glucose en provenance du repas sous forme de glycogène. Celui-ci donnera du glucose pour les propres besoins du muscle et ne servira pas aux autres cellules à la différence du foie.

Les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas secrètent l'insuline, hormone permettant d'équilibrer la glycémie. Celle-ci est sécrétée lorsque le taux de glucose dans le sang est trop important suite à un repas. Elle va permettre au glucose de pénétrer dans les cellules de l'organisme et ainsi d'être stocké ou de servir de ressource d'énergie dans le foie, les muscles et le tissu adipeux. En outre, l'insuline permet une diminution de la glycémie en abaissant la synthèse de glucagon dite hormone hyperglycémiant, en limitant la synthèse de glucose par le foie et en favorisant la captation de glucose par les muscles. De plus, cette hormone hypoglycémiant permet d'équilibrer le taux de lipides en les stockant dans les adipocytes et en normalisant la triglycéridémie. (8)

L'équilibre glycémique est maintenu grâce à une régulation entre :

- la synthèse hépatique de glucose,
- la sécrétion pancréatique d'insuline,
- l'utilisation du glucose par les muscles et le tissu adipeux.

Le DT2 est engendré par deux mécanismes principaux dont le défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas (insulinodéficience) et la résistance des tissus périphériques à l'insuline (l'insulinorésistance), auxquels se greffent des facteurs environnementaux en plein essor dans la société actuelle (manque d'activité physique, prise de poids etc). (8) (17)

L'insulinorésistance

Lors du DT2, l'insuline est produite par les cellules bêta du pancréas mais elle n'exerce pas correctement son action sur le foie, les muscles et le tissu adipeux. L'insulinorésistance s'installe, en effet, les cellules de l'organisme deviennent insensibles à l'action de l'insuline. Pour induire un DT2, l'insulinorésistance ne doit pas être isolée, elle doit être associée à un déficit de sécrétion d'insuline (détaillé ci-dessous). Suite à cette insulinorésistance, la glycémie se trouve augmentée, il est nécessaire par la suite d'augmenter la sécrétion d'insuline afin de réguler le taux de celle-ci. La grossesse et le vieillissement sont deux pourvoyeurs d'une insulinorésistance. La fonte musculaire lors du vieillissement accroît les besoins en insuline. D'autres facteurs induisent l'insulinorésistance tels que le manque d'activité physique (les muscles captent moins de glucose), et l'augmentation des apports caloriques. Dans la société actuelle, il est observé une consommation massive, une alimentation déséquilibrée et un manque d'activité physique conduisant au surpoids voir à l'obésité. Les patients diabétiques de type 2 sont en surcharge pondérale pour 80 % d'entre eux. L'obésité androïde potentialise l'insulinorésistance. (8) (18)

Au niveau du tissu adipeux

L'accumulation de graisse au niveau du tissu adipeux abdominal intervient dans le développement de l'insulinorésistance. Les adipocytes, qui normalement captent les lipides, ont la capacité au niveau abdominal de libérer des acides gras libres dans la circulation sanguine. Les lipides peuvent par la suite être captés par le foie, les muscles et le pancréas. Lorsqu'ils s'accumulent dans les tissus, ils peuvent participer à la formation de composants comme le diacylglycérol pouvant bloquer la transmission du signal d'insuline à l'intérieur des cellules. De plus, l'accroissement du tissu adipeux engendre une atténuation de l'activité de l'insuline dans tout l'organisme en stimulant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, interleukine-6, résistine). Les lipides sont donc largement impliqués dans l'insulinorésistance. Ils provoquent différentes actions au niveau musculaire, hépatique et pancréatique. (8) (17) (18)

Au niveau des muscles

La résistance des muscles à l'action de l'insuline est retrouvée chez tous les patients diabétiques de type 2. Les transporteurs de glucose, la synthèse de glycogène et la glycogène synthase activée sont à l'origine de cette insulinorésistance musculaire. Les muscles captent moins de glucose. Cet effet potentialise l'hyperglycémie chronique. (8) (17)

Au niveau du foie

L'insulinorésistance hépatique peut également être observée. L'insuline possède une plus faible activité pour bloquer la synthèse hépatique de glucose. Cette résistance hépatique à l'insuline favorise une hyperglycémie chronique induite également par un taux élevé de glucagon, hormone hyperglycémiant, et une augmentation des acides gras circulants. De plus, des lipides rejoignent le foie et peuvent induire une stéatose hépatique. (8) (17)

Au niveau du pancréas

Les lipides accumulés dans le pancréas peuvent être à l'origine d'un dysfonctionnement dans la sécrétion pancréatique d'insuline. (8)

Déficit insulinosécrétoire du pancréas

Pendant plusieurs années l'excès de poids abdominal et l'insulinorésistance progressent. Un mécanisme se met en place afin d'augmenter la synthèse en insuline et ainsi permettre d'obtenir un équilibre glycémique : il s'agit du « phénomène de compensation de l'insulinorésistance par les cellules bêta ». L'hyperglycémie se trouve alors associée à l'hyperinsulinémie. Les cellules bêta s'épuisent, elles ne parviennent plus à sécréter suffisamment d'insuline. Les patients voient donc leur glycémie augmenter graduellement et deviennent diabétiques. La diminution de l'activité du pancréas entraîne une carence en insuline, qui associée à l'insulinorésistance est responsable du diabète. Plus précisément c'est le défaut du phénomène de compensation de l'insulinorésistance qui en est à l'origine. La synthèse hépatique de glucose n'est plus assez régulée dû à un déficit de sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques. Le foie produit donc en continu du glucose et participe à l'hyperglycémie. Les muscles ne parviennent plus à capter le glucose.

L'activité du pancréas est défaillante à la suite d'altérations sur la sécrétion (qualitative, quantitative, pulsatile) et la cinétique de l'insuline. Le dysfonctionnement des cellules bêta pourrait s'expliquer par une quantité d'acides gras trop importante ou une glucotoxicité. La réduction du nombre de cellules bêta est causée par les acides gras ou par des polypeptides amyloïdes. De plus, la glucotoxicité, la lipotoxicité et la glycation protéique sont mises en cause dans le déficit de l'insulinosécrétion. (18)

6. Syndrome métabolique

Le diabète de type 2 présente non seulement plusieurs facteurs de risque, mais est lui-même un facteur de risque de survenue de maladies cardiovasculaires. Les autres facteurs de risque cardiovasculaire sont essentiellement l'âge, l'hérédité familiale au niveau cardiovasculaire, le tabac, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie. Des études démontrent qu'un patient atteint de syndrome métabolique présente par la suite un risque important de développer un diabète de type 2 et d'être victime d'un accident cardiovasculaire. (8)

6.1. Définition

Le syndrome métabolique, anciennement appelé syndrome X (de Reaven (12)), est défini selon la NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) par la présence de 3 des 5 paramètres suivant :

- une glycémie à jeun $\geq 1,10$ g/L,
- un tour de taille > 102 cm et 88 cm respectivement chez l'homme et la femme,
- un taux de triglycérides $> 1,50$ g/L,
- une tension artérielle $> 130/85$ mm Hg,
- un taux de HDL $< 0,40$ et $0,50$ g/L respectivement chez l'homme et la femme. (19)

6.2. Obésité abdominale

6.2.1. Définition

L'obésité est définie par l'Indice de Masse Corporelle (IMC). L'IMC se calcule grâce au rapport : poids/taille². (Tableau 2) (20) L'obésité abdominale, est décrite dans la définition du syndrome métabolique avec un tour de taille supérieur à 102 cm et à 88 cm respectivement chez l'homme et la femme. (8)

	IMC (kg/m ²)
Surcharge pondérale	25-29,9
Obésité modérée	30-34,9
Obésité sévère	35-39,9
Obésité massive	≥ 40

Tableau 2 : L'IMC selon les stades d'obésité (20)

6.2.2. Obésité abdominale et diabète

L'obésité abdominale est associée au diabète. Il a été montré que cette obésité abdominale était présente avant l'insulinorésistance. Un excès de graisses au niveau abdominal favoriserait le risque d'apparition d'un diabète de type 2. En effet, on constate une augmentation du tour de taille avec un cumul de graisse localisé au niveau intra-abdominal et avec une élévation de l'insulinorésistance. De plus, parmi les patients diabétiques avec le même IMC, seuls ceux qui ont une obésité abdominale présentent une insulinorésistance. Une valeur d'IMC supérieure à 30 n'est donc pas systématiquement un facteur de risque de survenue du DT2. (8)

6.3. Hypertension artérielle

6.3.1. Définition

L'hypertension artérielle (HTA) est définie selon la Haute autorité de santé (HAS) par « une pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg ». (21) Ces valeurs sont légèrement diminuées dans la définition du syndrome métabolique, avec une HTA diagnostiquée pour une tension artérielle $\geq 130/80$ mm Hg. (8) L'HTA est diagnostiquée lorsque ces valeurs sont retrouvées à plusieurs reprises lors d'une période de 3 à 6 mois. (21)

6.3.2. Hypertension et diabète

L'HTA est fréquemment retrouvée chez les patients diabétiques. En effet, environ la moitié des patients diabétiques présente une HTA. L'HTA peut être présente avant l'apparition du diabète et celui-ci peut favoriser sa survenue. L'HTA et le diabète sont tous les deux des facteurs de risque cardiovasculaire et lorsqu'ils sont associés le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et d'athérosclérose est amplifié. (14) (22) La pression artérielle systolique chez un patient diabétique hypertendu doit être ≤ 130 mm Hg et celle diastolique doit être ≤ 80 mm Hg afin de limiter la survenue d'un risque cardiovasculaire. Au-delà de ces valeurs, le patient diabétique doit respecter des règles hygiéno-diététiques associées à l'administration de médicaments antihypertenseurs avec un contrôle de la tension. L'étude UKPDS² réalisée chez des patients contrôlant leur tension artérielle a permis de mettre en évidence une réduction des complications macro-vasculaires et micro-vasculaires. De plus, le contrôle de la tension artérielle permet de réduire la morbi-mortalité des diabétiques. (14) (18)

L'HTA chez un patient diabétique peut être causée par l'hyperinsulinisme, l'insulinorésistance, le surpoids, une dysfonction endothéliale. (22)

² L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study group) 38 est menée chez 1148 patients atteints de DT2 pendant 8 ans. Elle a permis d'observer une diminution de 24 % des complications diabétiques lorsque les diabétiques contrôlaient strictement leur tension artérielle ($< 150/85$ mm Hg).

6.4. Dyslipidémie

6.4.1. Définitions

La dyslipidémie se définit par une altération sur le plan qualitatif et quantitatif des lipides et de leurs transporteurs (lipoprotéines). Les lipoprotéines assurant le transport des lipides sont respectivement, du moins au plus dense, les chylomicrons, les lipoprotéines de très faible densité (VLDL : Very Low Density Lipoprotein), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL : Intermediate Density Lipoprotein), les lipoprotéines de faible densité (LDL : Low Density Lipoprotein) et les lipoprotéines de haute densité (HDL : High Density Lipoprotein). (23)

Les chylomicrons

Les chylomicrons assurent le transport des lipides (cholestérol et triglycérides) provenant de l'alimentation vers le foie. Leur synthèse a lieu dans les entérocytes. Ils sont sécrétés dans la lymphe puis gagnent la circulation sanguine où ils exercent leur activité de transporteur. Suite à l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), les chylomicrons sont alors appelés chylomicrons rémanents car ils possèdent une moindre quantité de triglycérides. Les chylomicrons rémanents sont ensuite captés au niveau hépatique.

Les VLDL et IDL

Les VLDL sont synthétisées par les cellules hépatiques. La LPL dégrade les VLDL en IDL, lipoprotéine appauvrie en triglycérides. Due à cette activité enzymatique une partie de la surface des VLDL est transmise aux HDL. Par la suite les IDL continuent leur dégradation pour former les LDL ou rejoignent les hépatocytes.

Les LDL

Les LDL ont un rôle primordial de transporteur. Ce sont eux qui assurent le transport de 65 à 70 % du cholestérol vers les cellules de l'organisme. Les LDL se fixent aux récepteurs B/E des cellules périphériques à l'aide de l'apolipoprotéine B-100.

Les HDL

Les hépatocytes synthétisent les HDL. Ceux-ci contenant peu de cholestérol vont collecter le cholestérol libre des cellules périphériques par l'intermédiaire d'un transporteur ABCA1 (*ATP Binding Cassette Transporteur A1*). La LCAT (*Lecithine Cholesterol Acyl-Transferase*) estérifie le cholestérol libre contenu dans les HDL. Les HDL transportent le cholestérol estérifié vers le foie.

Les protéines de transfert

Les protéines de transfert CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) et PLTP (*Phospholipid Transfer Protein*) participent au métabolisme des lipides. La CETP permet la transmission des triglycérides des VLDL vers les LDL et les HDL. La PLTP facilite le transfert du cholestérol libre, des phospholipides et de l'alpha tocophérol entre les lipoprotéines.

6.4.2. Hypercholestérolémie et diabète

Le diabète et les désordres du métabolisme lipidique sont souvent retrouvés ensemble. (12) (14) Ils amplifient la survenue de maladies cardiovasculaires. (14) L'hypercholestérolémie peut être présente plusieurs années avant la survenue du diabète ou bien au début de cette pathologie. L'insulinorésistance et le manque d'insuline ont permis de mettre en évidence les désordres lipidiques. En effet, l'insuline intervient de différentes façons sur les lipoprotéines :

- au niveau des adipocytes, elle empêche l'action de la lipase et permet ainsi de stocker les triglycérides dans ces cellules et de diminuer la quantité d'acides gras dans la circulation sanguine,
- elle bloque la synthèse hépatique de VLDL et permet une réduction des acides gras dans la circulation,
- elle favorise l'activité de la LPL,
- elle induit le catabolisme des LDL,
- elle stimule la LCAT,
- la PLTP serait inhibée. (23)

Chez un patient diabétique l'action de l'insuline induit donc des perturbations du métabolisme des lipoprotéines dues au manque d'insuline ou à une résistance à celle-ci. Sur le plan quantitatif, une augmentation des triglycérides plasmatiques et une diminution du HDL sont observées. Sur le plan qualitatif, une augmentation de la taille des VLDL, une diminution de la taille des LDL et une augmentation de la proportion des LDL et HDL en triglycérides sont constatées. Une glycation des apolipoprotéines est également perceptible. Ces désordres lipidiques sont athérogènes et décrits dans le tableau. (Tableau 3) (23) (24)

Lipoprotéines	Anomalies quantitatives	Anomalies qualitatives
VLDL	Taux plasmatique ↑	Taille ↑ Glycation apolipoprotéines
LDL	Taux plasmatique = ou ↑ légère	Taille ↓, denses Triglycéride +++ Oxydation ↑ Glycation apolipoprotéines
HDL	Taux plasmatique ↓	Triglycérides +++ Glycation apolipoprotéines

Tableau 3 : Désordres quantitatifs et qualitatifs des lipoprotéines au cours du DT2 (23)

7. Complications

De nombreuses complications sont induites par le DT2. Nous distinguerons les complications aiguës et chroniques. Les complications aiguës sont essentiellement métaboliques, telles que l'hypoglycémie, l'acidose lactique, l'acidocétose et le coma hyperosmolaire décrits par la suite. Les complications chroniques englobent la micro angiopathie et la macro angiopathie également détaillées ci-dessous. (25)

7.1. Les complications aiguës

7.1.1. Les hypoglycémies

a) Définition

Les hypoglycémies se définissent par une glycémie inférieure à 0,6 g/L soit 3,4 mmol/L. L'association Américaine du diabète ou American Diabetes Association (ADA) augmente cette valeur en fixant la limite en dessous de 0,7 g/L soit 3,9 mmol/L. (18) (26)

Les signes cliniques observés lors d'une hypoglycémie sont des palpitations, des sueurs, des tremblements, une pâleur, une faim. Puis, d'autres signes peuvent être observés comme des troubles visuels, de l'élocution, du comportement, de la coordination, de la concentration et voire de la conscience pouvant aller jusqu'au coma dans certaines circonstances (alcool, dénutrition, insuffisance rénale, personnes âgées). Ceux-ci ne permettent pas toujours au patient de se resucrer par lui-même. Il est donc important que le patient reconnaisse ces signes cliniques afin de traiter rapidement son hypoglycémie. (8) (18) (26)

b) Facteurs favorisants

-Les antidiabétiques pouvant engendrer des hypoglycémies sont principalement les sulfamides hypoglycémifiants, les glinides et l'insuline. (Annexe I) Les antidiabétiques tels que biguanides, les inhibiteurs de l'alpha glucosidase, les analogues du GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1) et les inhibiteurs de la DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase 4) majorent l'hypoglycémie induite par les sulfamides hypoglycémifiants lorsqu'ils sont pris de manière concomitante. Et enfin, les hypoglycémies dues à l'insulinothérapie sont plus fréquentes avec la progression du diabète, en particulier au-delà de 5 ans. (18) (26) (27) (28) (29)

-D'autres traitements médicamenteux peuvent interagir avec les sulfamides hypoglycémifiants et les glinides provoquant un fort risque d'hypoglycémies : le miconazole et le gemfibrozil en administration concomitante respectivement avec les sulfamides hypoglycémifiants et le répaglinide, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-vitamines-K, les bêta-bloquants etc. (18)

-L'insuffisance rénale affecte l'élimination des sulfamides hypoglycémisants. Ils sont moins éliminés et continuent à exercer leur activité hypoglycémisante. L'insuffisance hépatique peut également induire une hypoglycémie. Elle intervient en diminuant le métabolisme des sulfamides hypoglycémisants et des glinides.

-L'âge peut s'ajouter à ces facteurs car les fonctions hépatiques et rénales sont d'autant plus altérées avec la vieillesse. L'aptitude des personnes âgées à atténuer l'hypoglycémie est moindre. (18)

-Un effort physique ou un jeun prolongés sont des facteurs pouvant favoriser la survenue d'une hypoglycémie. (12) (27)

c) Traitement et prévention

Le traitement des hypoglycémies consiste à administrer instantanément environ 15 à 20 grammes de glucides (3 morceaux de sucre, un jus de fruit, une barre de céréales, une pâte de fruit). La glycémie doit être contrôlée rapidement. En cas d'échec du contrôle de la glycémie, de perte de conscience, une hospitalisation en urgence est nécessaire afin d'injecter au patient du glucagon par voie intraveineuse. Toute hypoglycémie sévère induite par sulfamides hypoglycémisants nécessite une hospitalisation puisque leur durée d'action est prolongée (>24h), ce qui nécessite l'administration continue par voie parentérale de glucose durant 24 à 48h.

La prévention repose, avant tout, sur un équilibre du traitement médicamenteux. La place de l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage est considérable dans la prévention d'hypoglycémies (rappel des signes d'hypoglycémie, de la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie, de l'importance de ne pas s'automédiquer). Il est également important de renouveler la mesure de la glycémie car les signes cliniques annonceurs de l'hypoglycémie peuvent s'estomper lorsque les hypoglycémies sont répétées et lorsque le diabète progresse. (8) (17) (18)

7.1.2. L'acidose lactique

a) Définition

L'acidose lactique se définit par une élévation des lactates plasmatiques synthétisés par la glycolyse anaérobie³. Le taux de lactate plasmatique est alors $\geq 5-6$ mmol/L. Nous rappelons que la valeur normale du taux de lactate plasmatique se situe entre 0,5 et 1,5 mmol/L. (17)

L'acidose lactique survient aussi bien chez un patient diabétique que chez un patient non diabétique. Elle est provoquée chez les diabétiques de type 2 par la prise de metformine en cas de non prise en compte des contre-indications de cette molécule. Elle se manifeste rarement, mais lorsqu'elle survient elle entraîne un décès dans plus de 30 % des cas. (18)

Les signes cliniques de l'acidose lactique ne sont pas très caractéristiques. Au début, des crampes musculaires, une asthénie, des douleurs abdominales et thoraciques sont constatées. Puis, l'acidose se manifeste par des agitations, des troubles de la conscience, une tachycardie, une hypotension artérielle ainsi qu'une oligurie (volume urinaire très faible). (17) (18)

b) Mécanisme physiopathologique

L'acide lactique est synthétisé à partir du pyruvate (produit par la glycolyse). Cette voie de synthèse des lactates survient en présence d'une grande activité musculaire et en cas d'un déficit d'apport en oxygène. En situation d'anoxie tissulaire, la synthèse d'acide lactique devient supérieure à son utilisation par les tissus ainsi qu'à son élimination rénale. L'acidose lactique survient donc à cause d'une accumulation de lactates. La metformine provoque l'augmentation du taux de lactates. Chez un patient diabétique traité par metformine, l'acidose lactique peut être causée par une accumulation de cette molécule suite à une insuffisance rénale et/ou par une ischémie des tissus. (12) (17) (18)

c) Traitement et prévention

Le traitement nécessite une prise en charge médicale par une restauration des fonctions altérées (réanimation, restauration de l'état hémodynamique et ventilatoire, dialyse pour éviter l'accumulation). Afin de rétablir le taux de lactate à la normale, un soluté bicarbonaté doit être apporté. Une dialyse est nécessaire lorsque le patient présente une insuffisance rénale avec une accumulation de metformine.

³ La glycolyse est une réaction dont l'objectif est de fournir de l'énergie et de la chaleur. D'une part, la glycolyse aérobie (voie d'Embden-Meyerhoff) permet aux cellules de l'organisme d'utiliser le glucose et ainsi d'apporter de l'énergie sous forme d'Adénosine tri-phosphate (ATP). D'autre part, la glycolyse anaérobie permet par l'intermédiaire de réaction de réduction une synthèse d'acides aminés et de lipides. (12)

Les mesures préventives consistent à respecter les contre-indications de la metformine (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatique, alcoolisme) à son instauration. Il est important d'informer le patient sur les contre-indications et les précautions d'emploi. Les précautions d'emploi de la metformine sont décrites :

- une surveillance de la fonction rénale de façon régulière (surtout chez le patient âgé),
- un arrêt de cette molécule en cas : d'apparition de signes cliniques évocateurs, de pathologie sévère (maladie infectieuse, déshydrations par des diarrhées ou des vomissements, un infarctus du myocarde), de tout acte nécessitant une opération (un arrêt de la metformine 48 h avant l'opération et reprise 24 à 48 h après l'opération), d'injection d'un produit de contraste iodé (le même procédé qu'une opération). (17) (18)

7.1.3. L'hyper osmolarité

a) Définition

L'hyper-osmolarité, appelée état hyperosmolaire, est un déséquilibre métabolique du diabète de type 2, retrouvé surtout chez les personnes âgées. L'état hyperosmolaire se définit par une hyperglycémie sévère (≥ 6 g/L) et une importante déshydratation extra et intracellulaire associée à des troubles de la conscience. À la suite d'une hyperglycémie élevée avec polyurie sur plusieurs jours, un état hyperosmolaire est constaté, avant d'observer un coma hyperosmolaire. (8)

Les signes perçus liés à la déshydratation sont une fatigue et une perte de poids. Puis, peu à peu, des troubles de la conscience voire un coma peuvent s'installer. L'hyper-osmolarité provoque dans 15 à 20 % des cas un décès chez les personnes âgées. (8) (30) (31)

b) Facteurs favorisants

Les facteurs pouvant participer à l'induction d'une hyper-osmolarité sont les suivants :

- les diabétiques de types 2 traités par antidiabétiques oraux (Antidiabétiques Oraux), un diabète débutant parfois non connu,
- l'âge (> 70 ans),
- la perception de la soif diminuée, l'hydratation insuffisante, surtout chez les personnes âgées, engendre une déshydratation extracellulaire
- des troubles neurologiques (démence),
- la prise de corticoïdes, de diurétiques,
- des facteurs dit déclenchants : diarrhées, infection (pneumopathie), facteurs neurologiques (accident vasculaire cérébral), infarctus du myocarde,
- le manque de surveillance de la glycémie, de l'ionogramme sanguin, du bilan hydrique. (8) (18)

c) Mécanisme physiopathologique

Des facteurs favorisants l'hyper-osmolarité provoquent progressivement une hyperglycémie puis une polyurie. L'hyperglycémie provoque un flux d'eau du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire. À ce stade, une hyperglycémie avec une hyponatrémie (due à une perte de sodium dans les urines) est observée. En progressant, la déshydratation s'accompagne d'une insuffisance rénale. En conséquence, l'hyperglycémie s'intensifie et la natrémie augmente. Au final, une hyper-osmolarité, associée à une déshydratation à l'intérieur des cellules, est constatée. Le coma hyperosmolaire se définit lorsque l'osmolarité calculée est > 350 mosmol/L (la valeur normale est de 310 mosmol/L). (8) (18)

La formule pour le calcul de l'osmolarité est la suivante (8) :

$$\text{Osmolarité}_{(\text{mosmol/L})} = (\text{Na}_{(\text{mEq/L})} + 13) \times 2 + \text{glycémie}_{(\text{mmol/L})}$$

d) Traitement et prévention

Le traitement consiste à hydrater le patient, en perfusant du sérum physiologique iso-osmolaire. Le patient en cours de réhydratation doit avoir une diurèse suffisante pour ne pas risquer une pression veineuse trop importante. Par conséquent, la diurèse doit être obligatoirement contrôlée. La glycémie doit être normalisée par une insulinothérapie. Mais aussi, le facteur qui a causé l'hyper-osmolarité doit être traité (exemple : s'il s'agit d'une infection, une antibiothérapie doit être instaurée).

La prévention du coma hyperosmolaire auprès des patients âgés et de leurs proches est très importante. Celle-ci passe par une bonne hydratation, une surveillance glycémique et l'arrêt du traitement par des diurétiques en cas de déshydratation. (8) (17) (18)

7.1.4. L'acidocétose

a) Définition

L'acidocétose se produit à la suite d'un déficit en insuline. Elle peut être également retrouvée sous le nom de céto-acidose ou de coma acidocétosique dans les formes plus sévères. C'est une complication peu observée chez les diabétiques de type 2. Seulement 10 à 15 % des acidocétoses aggravent un diabète de type 2, mais elles peuvent être dangereuses pour le patient si elles ne sont pas diagnostiquées ou prises en charge rapidement. Cette complication intervient dans un contexte précis, c'est à dire durant un stress biologique. Ce stress peut se manifester suite à une infection, une intervention chirurgicale ou un accident cardiovasculaire, par une sécrétion accrue de catécholamines et de glucagon. L'acidocétose se caractérise par une hyperglycémie, une cétose et une acidose. (8)

Les signes cliniques peuvent apparaître en quelques heures ou quelques jours. Ces signes cliniques sont distingués lors des hyperglycémies, des signes associés à la cétose ou à l'acidocétose. Lors de l'hyperglycémie plusieurs signes cliniques sont constatés tels qu'une polyurie, une polydipsie, des crampes nocturnes et des troubles de la vision. Les signes associés à la cétose sont succincts : des troubles digestifs et une haleine d'acétone peuvent être observés. Enfin, les principaux signes liés à l'acidocétose se manifestent par une déshydratation, une polypnée (respiration > 20 cycles/minutes), des troubles de la conscience, des crampes musculaires, une hypothermie, une odeur acétonique et des troubles digestifs. (8) (18)

b) Mécanisme physiopathologique

L'acidocétose est provoquée par un déficit en insuline combiné à une stimulation des hormones (glucagon, catécholamines, cortisol et hormones de croissance) dites « hormones de contre régulation ». Ces anomalies engendrent des désordres au niveau des métabolismes glucidiques et lipidiques.

Au niveau du métabolisme glucidique, le manque d'insuline ne permet pas l'utilisation du glucose par les muscles, le tissu adipeux et le foie. Le déficit insulinaire induit également une accélération de la néoglucogenèse par le foie et de la glycogénolyse ainsi qu'une augmentation des hormones de la contre régulation. L'élévation du taux de cortisol sanguin provoque un catabolisme protéique. Cette protéolyse permet de former des acides aminés employés par la suite au cours de la néoglucogenèse. Une hyperglycémie est constatée à la suite de l'intensification de la synthèse de glucose hépatique et de la baisse de l'utilisation du glucose par les cellules. L'hyperglycémie induit une glycosurie provoquant une diurèse osmotique puis une déshydratation pouvant amplifier la perte de potassium.

Au niveau du métabolisme lipidique, le déficit en insuline associé à la stimulation des hormones de contre régulation induisent une synthèse accrue d'acides gras libres (lipolyse). Le foie métabolise ces acides gras en acétyl-CoA puis en corps cétoniques tels que l'acide bêta-hydroxybutyrique et l'acide acéto-acétique. Cette réaction est appelée cétogenèse. Elle est activée par le glucagon. Les corps cétoniques sont filtrés au niveau rénal. Ils ne sont pas totalement excrétés dans les urines mais peuvent y être retrouvés. L'acide acéto-acétique forme l'acétone suite à une décarboxylation. La voie d'élimination de l'acétone est respiratoire. Une acidose se manifeste lorsque les corps cétoniques ne sont pas éliminés. La déshydratation amplifie le cumul de corps cétoniques dans l'organisme. (17) (18)

c) Traitement

Le traitement de l'acido-cétose, chez un patient diabétique suivant seulement les règles hygiéno-diététiques ou bénéficiant d'un traitement antidiabétique par voie orale, consiste à injecter de l'insuline au patient jusqu'à l'obtention d'un équilibre glycémique. Chez un patient présentant un DT2 traité par insuline, les doses d'insuline injectées et/ou la fréquence d'administration d'insuline doivent être augmentées. Le traitement de l'acidocétose est réalisé par l'intermédiaire d'injection continue d'insuline. Une réhydratation rapide est nécessaire. (8) (17)

7.2. Les complications chroniques

Les complications chroniques apparaissent à la suite d'une évolution du diabète sur quelques années. Les facteurs mis en jeu dans l'apparition de ces complications sont l'hyperglycémie, la prédisposition génétique, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. (17)

7.2.1. La microangiopathie

Les complications micro-vasculaires, microangiopathiques ou encore dégénératives touchent principalement le rein, la rétine et les nerfs périphériques. L'hyperglycémie est responsable de ces complications sur la circulation sanguine. L'équilibre de celle-ci et la durée du diabète sont corrélés à la survenue de ces complications. Le mécanisme des complications intervient à différents niveaux : fonctionnel, histologique et biochimique (8) (32)

Plan fonctionnel

Chez les patients diabétiques un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire dû à l'hyperglycémie est constaté. Une importante libération de prostaglandines est observée à la suite d'une élévation de la pression, du débit et de la perméabilité capillaire. De plus, le monoxyde d'azote (NO), puissant vasodilatateur, présente des anomalies de production, de sécrétion ou de sensibilité vis-à-vis des cellules musculaires lisses. La diminution de la biodisponibilité du NO entraîne une vasoconstriction des vaisseaux et un manque d'oxygénation des tissus. (32). De plus, un déséquilibre hémodynamique permettant d'établir un lien avec le déséquilibre de la tension artérielle est observé chez les diabétiques. Un facteur thrombogène est également à prendre en compte. (8)

Plan histologique

La destruction des péricytes, cellules de soutien retrouvées dans les capillaires, engendre une perte de tonus au niveau des capillaires et une baisse de contrôle de la prolifération des cellules endothéliales. L'hyperglycémie entraîne une glycation des protéines pouvant moduler l'expression génique. Il s'en suit une augmentation de synthèse de la matrice extracellulaire par les cellules endothéliales rétiennes et les cellules mésangiales rénales. (8)

Plan biochimique

Les différents mécanismes biochimiques interviennent lors de la glycolyse cytosolique. Les différentes voies impliquées dans les complications diabétiques lors de la glycolyse sont présentées dans la figure 1 et détaillées par la suite⁴. (18)

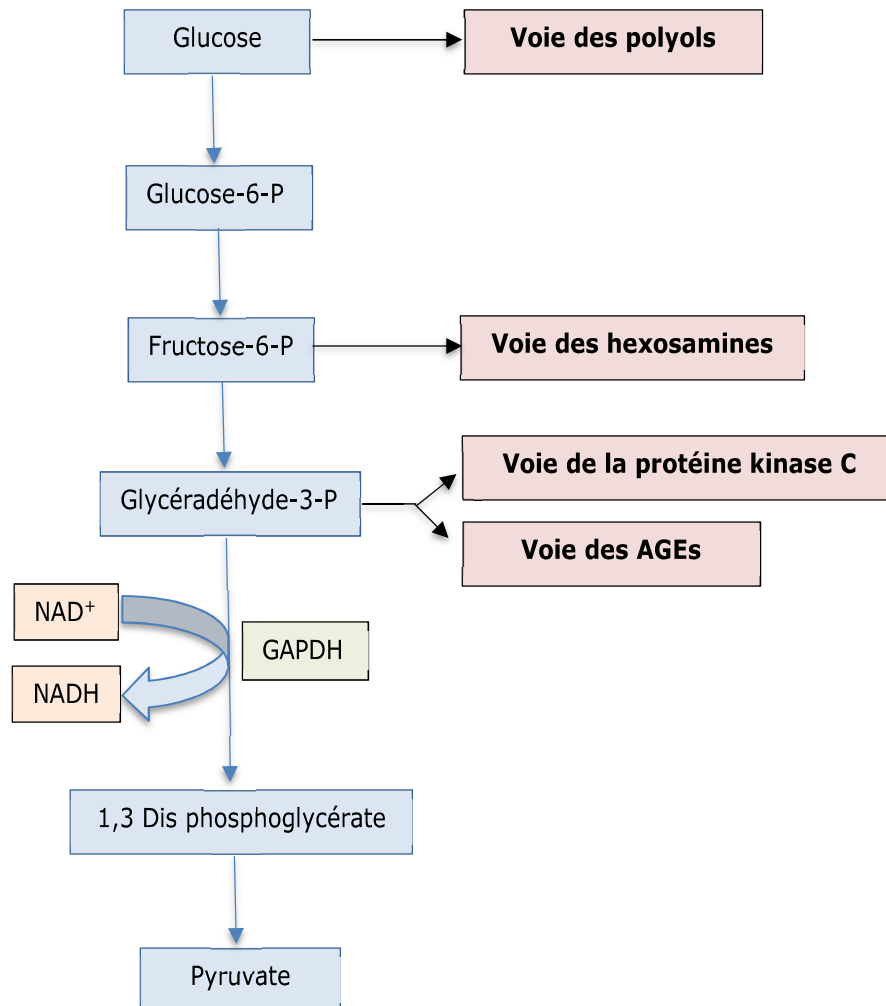


Figure 1 : Voies impliquées dans les complications du diabète

⁴ GAPDH = Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase, NAD⁺ = Nicotinamide adénine di nucléotide oxydé, NADH = Nicotinamide adénine di nucléotide réduit.

Voie des polyols

La voie des polyols peut être activée au début de la réaction de la glycolyse. Elle permet au glucose d'être métabolisé en polyols par l'intermédiaire d'enzymes. Les polyols formés sont le sorbitol et le fructose, ce sont des alcools. L'hyperglycémie active d'avantage la voie des polyols. En effet, le glucose et l'aldose réductase ne sont pas très affins dans le contexte d'une glycémie normale. Cependant lorsque le taux de glucose intracellulaire augmente, cette voie est plus sollicitée. Le glucose est réduit en sorbitol par l'intermédiaire de l'aldose réductase. Puis, le sorbitol est oxydé en fructose par l'intermédiaire de la sorbitol déshydrogénase⁵. (Figure 2)

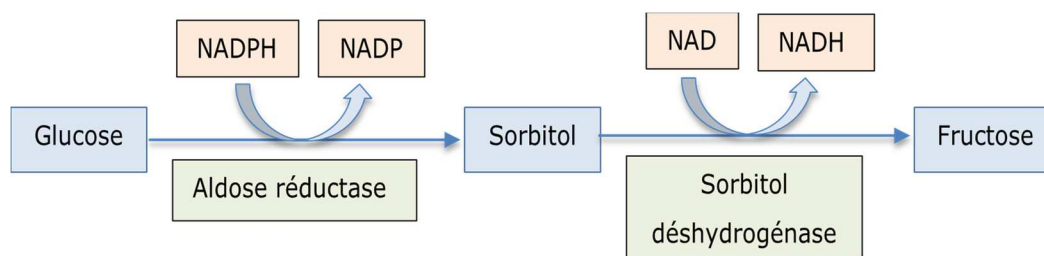


Figure 2 : Voie des polyols

En conséquence de l'activation de cette voie, on observe :

- Un appauvrissement du nerf en myo-inositol induit une baisse d'activité de la pompe Na/K/ATPase⁶ responsable d'un désordre de la conduction nerveuse. Le mécanisme n'est pas totalement élucidé. (18)
- Une augmentation du rapport NADH/NAD provoque une diminution de la glycolyse. En effet, l'élévation de ce rapport inhibe l'enzyme GAPDH. Cette enzyme permet lors de la glycolyse d'oxyder le glyceraldéhyde-3-phosphate (G-3-P) en 1,3 bis phosphoglycérate. Le G-3-P s'accumule et active la voie des AGEs qui accélère la synthèse des produits terminaux de glycation au niveau des yeux, des reins et des vaisseaux. Ce rapport NADH/NAD favorise également la voie de la protéine kinase C.

⁵ NADPH = Nicotinamide adénosine di nucléotide phosphate réduit, NADP = Nicotinamide adénosine di nucléotide phosphate oxydé, NAD = Nicotinamide adénine di nucléotide oxydé, NADH = Nicotinamide adénine di nucléotide réduit.

⁶ La pompe Na/K/ATPase est une enzyme membranaire permettant le transport des ions sodium (Na) en dehors de la cellule et des ions potassium (K) à l'intérieur de la cellule.

-Une diminution de la NADPH, essentielle à la formation du glutathion réduit (GSH). La NADPH, coenzyme de la glutathion réductase, freine l'activité antioxydante. La diminution de celle-ci induit un stress oxydant décrit ci-dessous. De plus, la baisse de NADPH freine la production de $\text{NO}\cdot$ entraînant une altération de l'endothélium. (8) (32) (33) (34) (35)

-Une augmentation d'espèces radicalaires. Les radicaux libres endommagent les protéines et provoquent une peroxydation des lipides. (32) (35)

La voie des polyols est impliquée dans les complications vasculaires du diabète, notamment au niveau de la rétine. (34) (35)

Voie de la protéine kinase C

La voie de la protéine kinase C est également mise en cause dans les complications micro-vasculaires. (Figure 3) L'hyperglycémie à long terme provoque la formation de dihydroxyacétone phosphate (DHAP). Le DHAP subit une réduction pour donner le glycérol phosphate. Celui-ci est ensuite acylé et permet la synthèse de diacylglycérol (DAG). Chez des animaux rendus diabétiques, le DAG est augmenté au niveau des glomérules rénaux et de la rétine. Le DAG active la protéine kinase C (PKC). La PKC est stimulée par l'hyperglycémie et le stress oxydant. Elle aurait plusieurs actions :

- réduction de la production de NO,
- stimulation de libération d'endothéline⁷, puissant vasoconstricteur,
- activation du système rénine angiotensine II,
- augmentation de la perméabilité vasculaire,
- augmentation de la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène, la fibronectine,
- inhibition de la pompe Na/K/ATPase.

Cette voie engendre des actions délétères au niveau de la rétine, du rein et des nerfs. (8) (32) (36) (37)

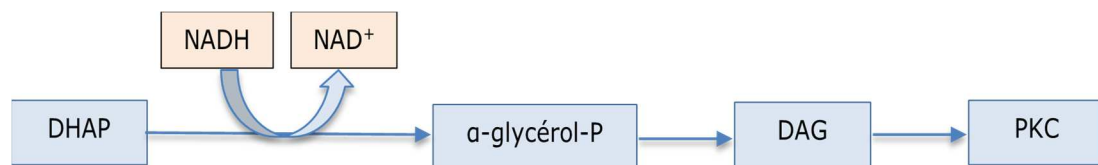


Figure 3 : Voie de la protéine kinase C

⁷ L'endothéline est un peptide contenant 21 acides aminés. Elle possède des effets bénéfiques tels que le maintien de l'homéostasie rénale et du tonus vasculaire. En revanche, elle exerce des effets délétères : hypertension, athérosclérose, angiogenèse tumorale.

Voie des hexosamines

La voie des hexosamines est également impliquée dans les complications du diabète⁸. (Figure 4) Lors de la glycolyse le fructose-6-P est métabolisé en glucosamine-6-P. Cette voie aboutit à la synthèse de l'Uridine Diphosphate-N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc). L'UDP-GlcNAc permet la synthèse de protéines glycosylées et de protéoglycanes. Les mécanismes de la voie des hexosamines ne sont pas encore totalement élucidés, mais l'activation de celle-ci perturberait l'expression des gènes et la fonction des protéines. (36)

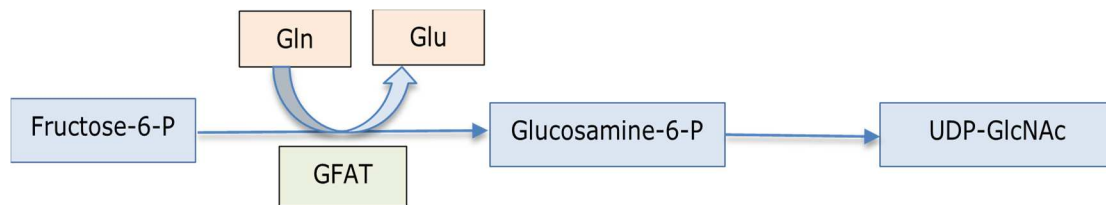


Figure 4 : Voie des hexosamines

⁸ Gln = Glutamine, Glu = Glutamate, GFAT = Glutamine fructose-6-phosphate aminotransférase

Définition

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre cellulaire de la balance oxydants/antioxydants. Les molécules antioxydantes de l'organisme n'arrivent plus à assurer leur rôle de défense à l'égard des espèces réactives de l'oxygène (ERO). La synthèse des ERO provoquée par le stress oxydant exerce des actions néfastes et dangereuses sur les cellules pouvant induire une ischémie des tissus. (8) (32) Le stress oxydant est mis en cause dans la survenue du vieillissement ainsi que dans les maladies neurodégénératives et cardiovasculaires, le diabète, le cancer, l'asthme ... (32) Différents facteurs peuvent être à l'origine du stress oxydant. (33)

Facteurs inducteurs du stress oxydant

Deux groupes de facteurs pouvant induire un stress oxydant sont différenciés. Les facteurs exogènes rassemblent : la pollution, les rayons ultra-violets, les radiations, les médicaments, les pesticides, le tabac ou la consommation excessive d'alcool. Les facteurs endogènes regroupent, entre autres, les altérations des mitochondries. (33)

Espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène peuvent être radicalaires ($O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , $NO_3^{\cdot-}$) ou non (H_2O_2). (32) (38) Leur synthèse a lieu essentiellement dans les mitochondries. (8) À concentration normale, les ERO contribuent au bon fonctionnement de l'organisme grâce à leurs actions (croissance, défense, apoptose). C'est à forte concentration qu'ils provoquent un effet délétère pour l'organisme. (33) (39) Le plus réactif des ERO est le radical hydroxyle. (32) La réaction de Fenton permet d'expliquer la formation de ce radical hydroxyle. (Figure 5) Sous l'influence d'enzymes et de rayonnements, le dioxygène capte un électron et forme l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$. L'activité de la superoxyde dismutase (SOD) sur l'anion superoxyde forme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Celui-ci peut, en présence de cations métalliques comme l'ion ferreux, former un radical hydroxyle. La forte réactivité de ce radical hydroxyle peut lui permettre de former d'autres radicaux libres en donnant ou en captant un électron à d'autres composants, comme des lipides, qui vont à leur tour être chimiquement modifiés et déstabilisés. (39)

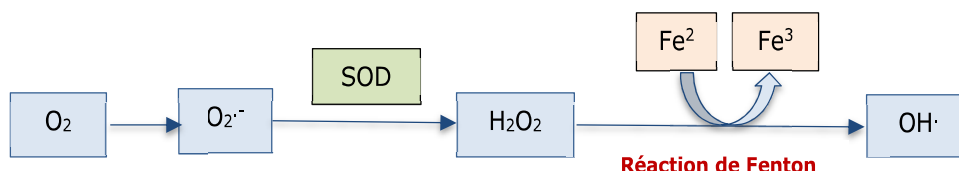


Figure 5 : Réaction de Fenton

Pour une meilleure stabilité, les radicaux libres vont piéger ou donner un de leur électron à des molécules non radicalaires telles que des protéines, des lipides ou des acides nucléiques. Ils vont induire la formation d'autres radicaux libres comme dans la peroxydation des lipides qui est une réaction entre des radicaux libres et des acides gras. Cette réaction débute par l'action d'un radical hydroxyle sur le groupement méthyle (R-H) d'un acide gras insaturé. Cette attaque induit la formation d'un radical libre (R·) sur l'acide gras. En présence de dioxygène le radical libre de l'acide gras est réarrangé en radical peroxyde (ROO·). Celui-ci agit avec un autre groupement méthyle d'un acide gras et ainsi de suite. Cette réaction s'arrête sous l'action d'un antioxydant. (32)

Facteurs réducteurs du stress oxydant

Pour lutter contre ce stress oxydant, des antioxydants sont présents dans l'organisme. Un antioxydant se définit par une molécule capable de diminuer ou d'inhiber l'oxydation. Les antioxydants cellulaires, membranaires et extracellulaires sont définis. (32)

- Les antioxydants cellulaires regroupent la superoxyde dismutase (SOD), les peroxydases et les catalases. La SOD, située dans les mitochondries et le cytosol, permet à l'anion superoxyde d'être transformé en peroxyde d'hydrogène et en oxygène par une réaction de dismutation. Le peroxyde d'hydrogène peut être supprimé de deux façons et permettre ainsi d'empêcher la formation de radicaux libres. Lorsqu'il est en présence de glutathion peroxydases, il permet au glutathion réduit (GSH) d'être oxydé. Les catalases permettent une transformation du peroxyde d'hydrogène en eau. (Figure 6) (33)
- Les antioxydants membranaires ont le pouvoir de piéger les radicaux libres. Parmi eux, on peut citer le β -carotène, la vitamine E (α -tocophérol) et le coenzyme Q 10. Ils inhibent la peroxydation des lipides.
- Les antioxydants extracellulaires comprennent les protéines liants des ions métalliques (lactoferrine, transferrine, céruloplasmine). Les ions libres favorisent la peroxydation des lipides et participent à la synthèse des radicaux libres. Ainsi, en créant une liaison avec des protéines, ces ions se trouvent plus stables. La bilirubine pourrait également avoir des propriétés antioxydantes. (32) (33)

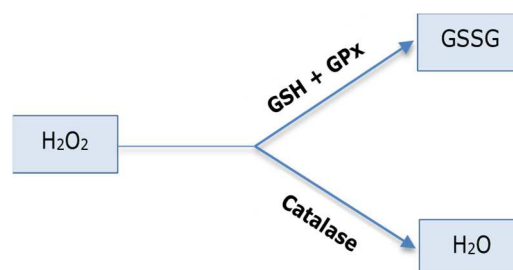


Figure 6 : Lyse du peroxyde d'hydrogène

Stress oxydant et diabète

La survenue du stress oxydant intervient dans les complications micro vasculaires du diabète. En effet, l'hyperglycémie favorise le cumul des ERO et diminue les antioxydants. (8) (32) Différents mécanismes impliquent le stress oxydant dans la survenue des complications diabétiques : l'auto oxydation du glucose, la glycation des protéines, la stimulation de la voie des polyols, l'activation de la protéine kinase C (PKC). (32) (33) (34)

L'auto oxydation du glucose

Le glucose oxydé entraîne la formation d'ERO en présence d'ions métalliques. Il se forme des composés 1,2-dicarbonylés très instables tels que le glyoxal, le méthylglyoxal et le 3 déoxyglucosone. En particulier, le méthylglyoxal a montré une toxicité rénale chez des rats. La toxicité de ces composés réactifs est également décrite lorsqu'ils se lient aux protéines en formant des produits avancés de la glycation ou *advanced glycation end products* (AGEs). (34) (35) (40) Les complications vasculaires du diabète sont induites en partie par ce mécanisme. (33) (40)

La glycation des protéines

Les AGEs ou produits de Maillard sont synthétisés à la suite d'une hyperglycémie. Ils ont largement été identifiés comme étant des facteurs impliqués dans certaines complications diabétiques (surtout au niveau de la rétine et des reins). Ils peuvent être produits à l'intérieur ou à l'extérieur de l'organisme. La synthèse endogène des AGEs a lieu en plusieurs étapes : l'amine primaire de certains acides aminés des protéines (lysine, arginine) réagit avec les sucres réducteurs (e.g. glucose) pour former un produit d'Amadori. L'oxydation de ce dernier conduit à la formation d'un produit post-Amadori, 1,2-dicarbonylé. Ces derniers se condensent avec les acides aminés de la même ou d'une autre protéine pour former des hétérocycles. Les protéines touchées perdent leur structure et donc leur fonction. L'auto oxydation des sucres dont le glucose en glyoxal conduit également à la formation d'AGEs. (32) (35) (Figure 7)

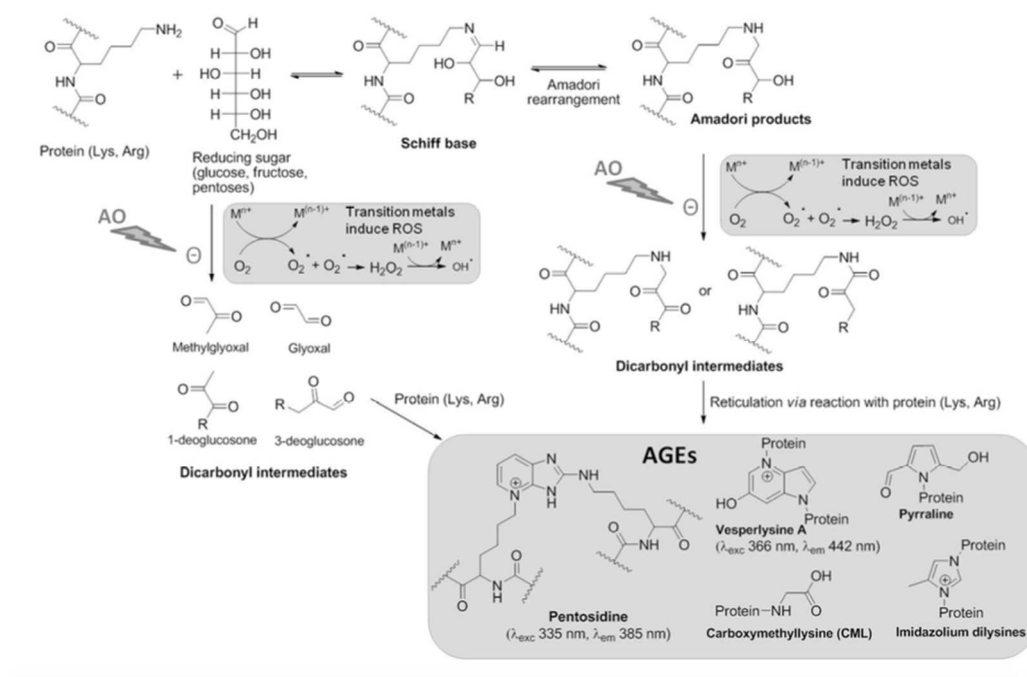


Figure 7 : Réaction de Maillard

Ces produits de glycation formés vont s'accumuler. Les AGEs peuvent aussi être produits par l'intermédiaire d'une voie non oxydative. Ces molécules très réactives exercent une action négative à différents niveaux :

- Les AGEs dégradent les fonctions des protéines de la matrice extracellulaire (collagène). Par conséquent, ils induisent des anomalies au niveau des vaisseaux (augmentation de la perméabilité, baisse de l'élasticité).

- Les AGEs se fixent sur leurs récepteurs (RAGEs) localisés sur des cellules endothéliales, glomérulaires et sur des macrophages. Des espèces réactives de l'oxygène sont synthétisées. De plus, l'expression des gènes est modifiée. L'interaction AGEs avec leurs récepteurs peut induire, en outre, la production de facteurs de croissance, de cytokines, de molécules pro coagulantes et inflammatoires. Ils induisent la synthèse de radicaux libres à l'origine du stress oxydant et entraînent des complications vasculaires. (32) (33) (35) (41)

Cette réaction de glycation des protéines est stimulée avec le vieillissement, l'hyperglycémie et l'action des réductases permettant d'éliminer ces AGEs. (32) (34)

Un régime riche en AGEs administré à des animaux diabétiques a provoqué une diminution de la sensibilité à l'insuline, et une accentuation de la néphropathie et de l'athérosclérose. (42)

L'implication des AGEs dans les complications cardiovasculaires est à prendre en compte chez un patient diabétique. En effet, les molécules de collagène se trouvent liées par un grand nombre de ponts covalents, par conséquent cela limite la distension de la paroi artérielle comportant de nombreux AGE et participe à l'hypertension artérielle. (31)

1. Néphropathie

a) Généralités

La néphropathie concerne 25 à 30 % des personnes diabétiques. Elle est classée selon cinq stades évolutifs (Tableau 4). Une corrélation existe entre la néphropathie et le risque cardiovasculaire. En effet, en présence de cette complication, le risque cardiovasculaire sera multiplié par trois à quatre. L'albuminurie⁹ et la tension artérielle se trouvent augmentées d'autant plus que la néphropathie évolue. (8) (30) (43)

Critères modifiés Stades	Filtration glomérulaire	Albuminurie	Pression artérielle
Stade 1 Néphropathie fonctionnelle	Augmentée + 20 à 40%	Normale	Normale
Stade 2 Néphropathie sans signes cliniques	Augmentée à normale	Normale	Normale
Stade 3 Néphropathie incipiens (débutante)	Augmentée	Augmentée > 20mg/min	Augmentée + 3 à 4 mmHg
Stade 4 Néphropathie clinique	Diminuée	Augmentée	Augmentée > 140/90mmHg
Stade 5 Insuffisance rénale terminale	Diminuée < 10mL/min	Augmentée, diminuée si altération importante	Augmentée

Tableau 4 : 5 stades d'évolution de la néphropathie diabétique (8)

b) Mécanisme

La glycation des protéines est mise en cause dans cette complication rénale. La néphropathie est causée par des facteurs hémodynamiques et métaboliques auxquels se rajoutent des facteurs environnementaux ou génétiques. (8)

⁹ L'albuminurie se définit par l'excrétion urinaire d'albumine. (25)

c) Examen

L'albuminurie permet de détecter la présence d'une néphropathie. La clairance de la créatinine ($Cl_{\text{créat}}$) est également mesurée. C'est un bilan qui est réalisé tous les ans sans néphropathie détectée, ou bien plus régulièrement si la valeur est anormale. La micro albuminurie correspond à une albuminurie comprise entre 30 à 300mg/24h. (8)

d) Prise en charge et traitement

Les moyens permettant d'éviter l'apparition ou l'aggravation de la néphropathie diabétique sont de maintenir un équilibre glycémique, de stabiliser la tension artérielle et la protéinurie. Pour cela, l'HbA_{1c} doit rester en dessous de 7 %. Le maintien de la tension artérielle <130/80mmHg est primordial. C'est avec l'emploi de règles hygiéno-diététiques (e.g. limiter les apports en sel) et de traitements (inhibiteur d'enzyme de conversion, sartans si nécessaire) que la tension artérielle sera normalisée. Une alimentation avec un apport limité en protéines (consommation de viande, fromage seulement tous les 2 repas) et en lipides est recommandée.

De plus, il est recommandé de ne pas utiliser les médicaments pourvoyeurs d'insuffisance rénale, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les aminosides. Il ne faut donc pas employer la metformine si la clairance à la créatinine est inférieure à 30mL/min. En revanche, les seules molécules pouvant être maniées lorsque la $Cl_{\text{créat}}$ est inférieure à 30mL/min sont le glipizide grâce à sa demi-vie courte (2 à 4h), les glinides, et l'insuline. (8) (25)

2. Rétinopathie

a) Généralités

La rétinopathie diabétique est une des complications oculaires pouvant entraîner une cécité avant même l'âge de 50 ans. Elle peut rester plusieurs années sans provoquer de symptômes. C'est le plus souvent de manière tardive que la baisse de vision est constatée. La rétinopathie est souvent perçue lors du diagnostic. (30)

b) Mécanismes

La rétinopathie diabétique débute par une augmentation de l'épaisseur de la membrane basale des capillaires rétiens. Le contact entre les cellules endothéliales et les péricytes¹⁰ est par la suite rompu. Les cellules endothéliales vont se multiplier, la prolifération des cellules endothéliales étant inhibée par les péricytes. Le nombre de péricytes est diminué ce qui engendre une plus grande perméabilité à la membrane basale. Les capillaires rétiens vont ainsi être dilatés et provoquer un micro-anévrisme puis un œdème. Enfin, ces capillaires peuvent être obstrués et entraîner une ischémie. La glycation non enzymatique des protéines et la voie des polyols peuvent engendrer cette complication. (32)

c) Examen

Il est nécessaire de surveiller régulièrement la survenue de la rétinopathie diabétique à l'aide d'examen appropriés. En effet, dès le diagnostic de diabète de type 2 posé, un examen du fond d'œil est réalisé. Puis une surveillance annuelle est effectuée. La surveillance sera plus fréquente si la rétinopathie diabétique est en évolution. Une collaboration entre professionnels de santé (médecins, ophtalmologistes, pharmaciens) reste donc primordiale pour permettre un meilleur suivi de chaque patient et une prise en charge plus rapide et adaptée. (8) (32)

d) Prise en charge et traitement

Cette complication au niveau des yeux est engendrée par une hyperglycémie chronique. Il paraît donc important de contrôler et d'équilibrer la glycémie afin de limiter sa survenue. En effet, un équilibre de la glycémie avec une baisse de 1 % de l'hémoglobine glyquée permet de réduire la survenue d'une rétinopathie ou bien d'en limiter l'aggravation. De plus, la tension artérielle semble jouer un rôle dans l'apparition de cette complication. La mesure régulière de la tension artérielle est recommandée, et un traitement sera instauré si celle-ci n'est pas équilibrée. Le traitement employé est le laser, plus précisément une photocoagulation panrétinienne. Celle-ci consiste à diminuer la néo vascularisation. (8) (25) (30) (32) D'autres complications oculaires comme la cataracte, le glaucome néovasculaire ou bien les paralysies oculomotrices peuvent également survenir. (30)

¹⁰ Les péricytes sont des cellules de soutien des capillaires.

3. Neuropathie

a) Généralités

La neuropathie diabétique est une complication courante du DT2. Elle est considérée comme la complication la plus fréquente du diabète. Elle se définit par une atteinte des fibres nerveuses. Elle survient généralement peu au début du diabète mais au cours de l'évolution de celui-ci. En effet, lorsque le diabète est installé depuis 25 ans, la moitié des patients présente l'une des formes cliniques de neuropathies. Parmi ces formes cliniques, on distingue les poly-neuropathies, les mononeuropathies, les mononeuropathies multiples et les neuropathies végétatives. La neuropathie diabétique peut donc impliquer le système nerveux périphérique (SNP) ou le système nerveux autonome (SNA ou végétatif). Les poly-neuropathies sont les plus observées, elles concernent plus de 80% des neuropathies. Elles sont caractérisées par une poly-neuropathie sensitive et distale.

Plusieurs facteurs sont mis en cause dans l'apparition de la neuropathie, tels que le non contrôle de l'équilibre glycémique, la durée d'évolution du diabète et l'âge du patient. Des facteurs pouvant augmenter la survenue de la neuropathie diabétique sont observés comme le sexe masculin, la taille, la consommation d'alcool, le tabac, la dyslipidémie ou l'obésité.

Des complications sont engendrées par la neuropathie diabétique suite à l'atteinte du SNP (ulcération du pied, neuro-arthropathie de Charcot) ou du SNA (mortalité accrue). (8) (18) (30)

b) Mécanisme

L'hyperglycémie stimule plusieurs facteurs métaboliques pouvant être responsables de la neuropathie diabétique. La voie des polyols est favorisée. En effet, dans le nerf, l'action de l'aldose réductase est favorisée et suite à la synthèse intensifiée de fructose, le nerf s'appauvrit en myo-inositol, agent certainement responsable de la neuropathie. De plus, la glycation des protéines du nerf (tubuline, neurofilaments) provoque la synthèse des AGEs impliqués dans les complications du diabète. Par ailleurs, la voie des polyols et la glycation de protéines provoquent tous les deux une majoration du stress oxydant.

De plus, le déficit de certains facteurs, comme le facteur de croissance nerveuse (NGF) ou les facteurs neurotrophiques (neurotrophine 3, *Insulin grow factor*), semblent être impliqués dans la neuropathie périphérique. Une diminution du flux sanguin dans le nerf, associée à une démyélinisation du nerf, est impliquée dans la neuropathie. (18) (25)

c) Examen

L'examen est essentiellement clinique. En fonction des fibres atteintes les signes cliniques seront différents. Cet examen clinique est toujours accompagné d'un interrogatoire.

La surveillance de lésions plantaires est essentielle car elles peuvent avoir des conséquences délétères. La neuropathie engendre une perte de sensation de la douleur. Le patient n'a donc pas de moyen d'être alerté s'il présente une lésion, une ulcération. De plus, cette atteinte au niveau des nerfs perturbe la motricité, la sensibilité profonde et les points d'appui du pied. Puis, des durillons peuvent se former et induire (après une infection, abcès sous cutané pouvant s'ouvrir) un mal perforant plantaire. Les durillons sont favorisés par un pied anormalement sec dû à la neuropathie. Le test au mono filament de Semmes-Weinstein peut être réalisé pour vérifier si le patient présente une anomalie de sensibilité. Il se réalise sur la face plantaire du gros orteil et les têtes du premier et cinquième métatarsien. Ce test peut s'effectuer avec un diapason, du coton, une épingle afin de connaître les types de sensibilité de chaque patient. Pour affirmer le dépistage d'une neuropathie sensitive on utilise le Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). Il s'agit d'attribuer un score suite à l'examen clinique. Un score au-delà de 2,5 indique une neuropathie. (18) (44)

d) Prévention et traitement

L'équilibre glycémique reste le seul moyen de prévenir ou de stabiliser ces complications. Le traitement passe donc par l'équilibre de la glycémie et le contrôle des facteurs de risque de survenue d'une neuropathie. Les facteurs de risque modifiables sont essentiellement : le déséquilibre glycémique, le tabac, l'alcool, le DT2 non connu, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie.

Des conseils sur l'hygiène plantaire sont à préconiser au patient à titre préventif :

- porter des chaussures confortables, souples, de préférence en cuir,
- enlever tout petit corps étranger de ses chaussures avant de les enfiler,
- se laver et bien se sécher les pieds chaque jour,
- changer de chaussettes tous les jours,
- hydrater ses pieds,
- vérifier la sensibilité des pieds (eau chaude, test au mono filament).

Lorsque le patient découvre une plaie une prise en charge doit être immédiate par son médecin, surtout si l'origine de la lésion n'est pas connue, ou si la plaie apparaît enflammée, chaude, douloureuse. (8)

Le traitement de la douleur repose sur l'administration de médicaments (antiépileptiques, antidépresseurs, neuroleptiques, voire antalgique de classe 3). (8) (18) (30) (45)

7.2.2. La macroangiopathie diabétique

a) Définition

La macroangiopathie diabétique se définit par l'altération des artères musculaires ayant un diamètre supérieur à 200 µm. Ces complications d'ordre vasculaire entraînent le décès d'environ 70 % des patients diabétiques de type 2 contre 20 % des patients non diabétiques. La macroangiopathie est ainsi la première cause de mortalité des diabétiques de type 2. Elle regroupe deux pathologies artérielles, l'athérosclérose et l'artériosclérose :

- l'athérosclérose a la particularité de s'installer progressivement. Des lipides et des éléments fibreux se déposent dans les artères et forment lentement un amas appelé athérome. Celui-ci peut s'aggraver par la suite en lésant la paroi artérielle (sclérose) ou en formant un caillot qui obstrue l'artère (thrombose). À ce stade, une diminution de l'apport sanguin (et donc de l'apport en oxygène) aux tissus et aux organes est constatée ; ce phénomène est appelé une ischémie. L'athérosclérose peut aussi intervenir de façon précoce et induire dans ce cas de graves conséquences (infarctus du myocarde, angor, ischémie). L'athérosclérose peut être rapidement observée lorsque le diabétique de type 2 présente une obésité androïde entraînant une hypertension artérielle et une dyslipidémie.

- l'artériosclérose ou la sclérose artérielle est une lésion de toute la paroi de l'artère sans la présence d'athérome. Elle peut être aussi dû à la complication de l'athérome, décrite ci-dessus. La sclérose artérielle, dite non athéromateuse, possède la même physiopathologie dans la micro et macroangiopathie. Une calcification est observée au niveau de la media des artères. Elle augmente au niveau de la media des artères la fibronectine, la laminine, le collagène de type 4 et baisse les glycosaminoglycanes. (8) (18) (30) (31)

Il est cependant difficile de savoir laquelle de ces deux pathologies artérielles est à l'origine d'une complication vasculaire. Les complications de la macroangiopathie sont en général classées en fonction de la localisation des artères altérées. On distingue les artères coronaires, les troncs artériels supra aortiques et les artères des membres inférieurs. (31) Les complications de l'athérosclérose causent le décès de 75 % des diabétiques, dont la moitié est causée par une ischémie du myocarde. (8)

b) Facteurs de risque

L'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie sont des facteurs étiologiques de la macroangiopathie. Ils renforcent les facteurs de risque de survenue de l'athérosclérose et ils peuvent majorer l'athérome. En effet, un patient diabétique a plus de risque d'être atteint d'une pathologie cardiovasculaire (multiplié par 2 ou 3) qu'un patient non diabétique. L'étude UKPDS démontre qu'une hausse de 1 % de l'HbA_{1c} est liée à une élévation de 11 % du risque cardiovasculaire. Plus précisément, un diabétique présente respectivement un risque relatif de 2 à 5, de 2 à 4 et de 5 à 10, d'avoir un accident vasculaire cérébral, une insuffisance coronaire et une artérite des membres inférieurs. (8) (18) (30)

c) Mécanismes

Concernant le mécanisme physiopathologique, le point de départ est une dysfonction endothéliale suite à la consommation de tabac, à une tension artérielle élevée, au diabète et à la présence de nombreux radicaux libres. Des LDL sont ensuite bloqués dans la paroi et par la suite sont oxydés. La plaque d'athérome est alors en train de se former. Une réaction inflammatoire causée par les LDL oxydés débute. En l'absence de régulation du LDL, la plaque prend de l'ampleur pouvant obstruer l'artère, ou bien se rompre. (31)

Le diabète peut causer la macroangiopathie par 5 mécanismes distincts :

- chez 20 à 50 % des diabétiques de type 2 on constate une hypertriglycéridémie. Cette élévation anormale des triglycérides est aussi liée à la surcharge pondérale. Ceci est dû à une élévation de la synthèse hépatique de VLDL potentialisé par l'insuline,
- l'hyperglycémie peut participer aux thromboses,
- le stress oxydatif généré par l'hyperglycémie induit une activité anormale de l'endothélium,
- l'hyperglycémie peut également intervenir dans le processus de vieillissement de l'artère, avec en particulier, la glycation du collagène,
- on constate chez des animaux diabétiques qu'une hyperglycémie peut être néfaste lors d'une ischémie induisant une nécrose tissulaire. (8)

d) Prise en charge et traitement

La prévention tient une place primordiale du fait que les complications engendrées par la macroangiopathie induisent des effets néfastes et sévères ainsi qu'une mortalité accrue. Cette prévention primaire et secondaire consiste à limiter tous les facteurs de risques cardiovasculaires.

Il est préconisé de :

- pratiquer une activité physique régulière,
- équilibrer la glycémie,
- contrôler la tension artérielle,
- réguler le taux de cholestérol,
- limiter la consommation d'alcool,
- arrêter le tabac. (8)

Une prise en charge aiguë peut nécessiter une thrombolyse, une revascularisation (par pontage, angioplastie, stent). À la suite d'un syndrome coronaire aigu, un traitement BASIC est instauré. Il s'agit d'administrer plusieurs médicaments et de contrôler les facteurs de risques cardiovasculaires afin de prévenir toute récurrence. Ce traitement comprend la prise d'un Bêta bloquant, d'un Antiagrégant plaquettaire, d'une Statine, d'un Inhibiteur de l'enzyme de conversion et enfin le Contrôle des facteurs induisant un risque cardiovasculaire. (18)

PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE II

Ce travail de thèse vise à aider le pharmacien d'officine à proposer des produits de phytothérapie efficaces et sûrs aux patients diabétiques, en complément des traitements médicamenteux et des mesures diététiques. Rappelons que la phytothérapie se définit par l'emploi de plantes, de parties de plantes ou de préparations contenant des plantes, dans le traitement de pathologies plutôt mineures. (46) (47) Ces plantes sont médicinales car elles possèdent une activité thérapeutique. Le plus souvent, elles sont inscrites à la Pharmacopée. Elles peuvent être inscrites à la Pharmacopée française et peuvent appartenir à la liste A « Plantes médicinales utilisées traditionnellement » ou à la liste B « Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu ». Elles peuvent être inscrites à la Pharmacopée européenne. (48) (49) Certaines plantes ont un usage dit traditionnel, c'est à dire qu'elles sont employées depuis un certain temps, sous une forme donnée et à une dose définie pour traiter une pathologie¹¹. Souvent, elles sont traditionnellement employées sous la forme de tisanes, parfois en mélange. (50)

Pour parvenir à notre objectif, nous avons sélectionné des médicaments, compléments alimentaires à base de plantes, en vente libre, proposés en cas de diabète. Afin de, définir quelles plantes médicinales avec un rapport bénéfice/risque favorable peuvent être traditionnellement employées pour compléter la prise en charge du diabète non insulino-dépendant, nous avons détaillé les plantes médicinales contenues dans les produits sélectionnés et présenté nos conclusions sur leur efficacité et sécurité sous forme de fiches. Celles-ci ont finalement permis de conclure sur l'intérêt et la sécurité des produits de phytothérapie en vente libre sélectionnés.

1. Introduction

L'emploi de la phytothérapie depuis plusieurs siècles a permis la découverte de molécules permettant le traitement du diabète de type 2. En effet, le galéga (*Galega officinalis*) est la plante à l'origine de la classe des biguanides, antidiabétiques oraux, employés en première intention dans le traitement du diabète de type 2. (Figure 8)

¹¹ La phytothérapie repose majoritairement sur une pratique traditionnelle. Celle-ci se définit par un emploi des plantes depuis un certain temps. Cependant, il n'existe pas toujours d'études cliniques disponibles permettant de valider l'efficacité clinique des drogues végétales sous une forme et à une dose donnée.

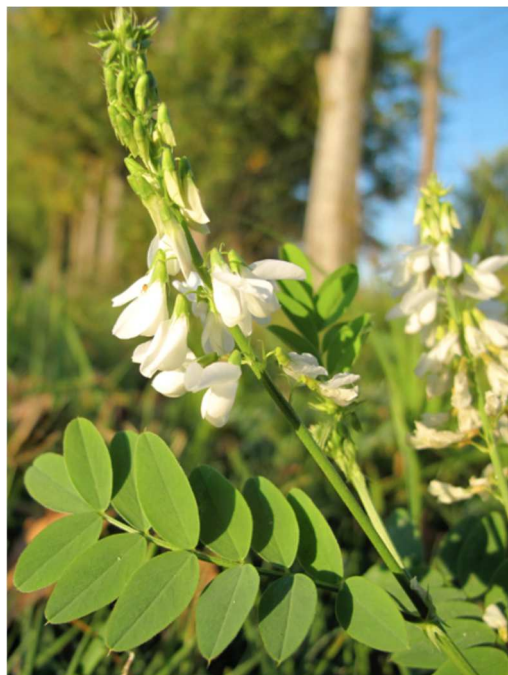


Figure 8 : Galega officinalis (49)

Le galéga est une plante herbacée également appelée lilas Français, sainfoin d'Espagne ou encore faux indigo et herbe aux chèvres. Cette plante originaire des prairies d'Europe et du sud de la France contient la galéguine, un alcaloïde aux propriétés hypoglycémiantes. La galéguine ou l'iso amylène-guanidine est un dérivé de la guanidine (Figure 9). (51) Cette molécule est retrouvée dans les graines, feuilles et tiges de la plante dans des proportions différentes. Ni la galéguine ni le galéga ne peuvent être utilisés en allopathie classique et phytothérapie respectivement, car l'alcaloïde exerce un effet toxique chez les animaux (moutons, vaches, caprins etc.) ayant consommés cette plante. Cependant, l'activité hypoglycémiante de la galéguine a inspiré des chercheurs : des travaux ont été menés pour trouver une molécule inspirée de la structure du produit naturel, présentant la même activité thérapeutique mais dépourvue de toxicité. Ils ont conduit à la découverte de la metformine ou diméthyl-biguanide (Figure 9), synthétisée en 1922. (52) Depuis sa mise sur le marché pour la première fois en 1959, elle reste parmi les antidiabétiques oraux les plus prescrits. (46) (53) (54)

Aussi, la recherche d'une thérapeutique pour traiter le diabète de type 2 a donc bénéficié d'une aide par l'emploi de la phytothérapie.

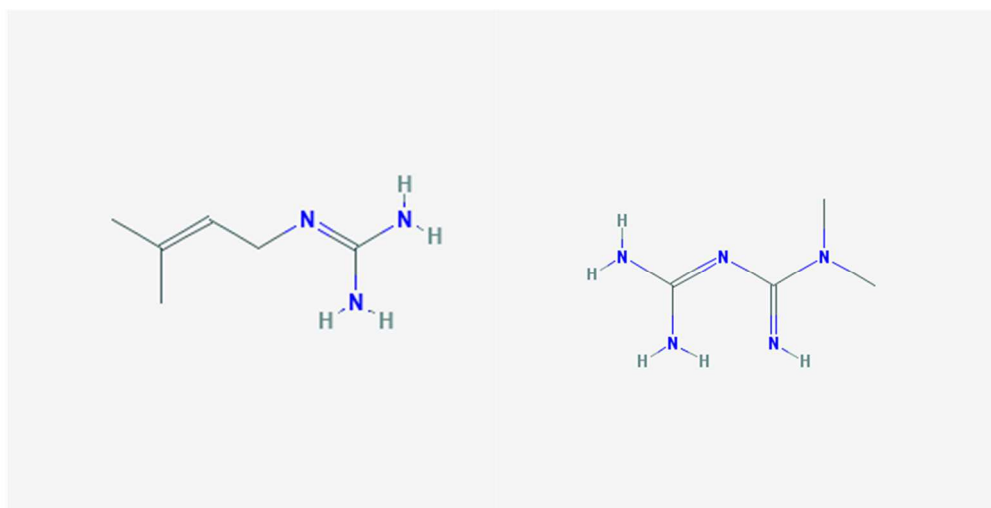


Figure 9 : Structures chimiques de la galégine et de la metformine

Il est important de continuer les recherches en phytothérapie afin de permettre l'élaboration éventuelle d'une autre thérapeutique médicamenteuse comme celle décrite avec la metformine, ou d'employer les plantes médicinales si leur rapport bénéfice / risque s'avère favorable.

Tous les professionnels de santé sont concernés dans la prise en charge du diabète de type 2 et d'autant plus que le nombre de patients diabétiques ne cesse d'augmenter en France. Une prise en charge pluri-professionnelle (Médecin, Diabétologue, Pharmacien, Infirmier...etc.) individuelle est nécessaire. Le pharmacien ayant un contact direct avec les patients, permet de les accompagner quotidiennement dans la maladie et les traitements associés. La phytothérapie, de plus en plus employée, peut être un moyen bénéfique associé au traitement, car les patients diabétiques généralement polymédicamentés sont à la recherche de mesures naturelles.

L'emploi de plantes n'est pas sans danger, comme décrit ci-dessus. Les études pharmacologiques et cliniques sont très importantes pour permettre l'emploi ou non de celles-ci par la suite. Grâce à ces données cliniques, le pharmacien peut s'appuyer sur des sources fiables. Il peut donc se référer aux indications thérapeutiques des plantes, basées sur un usage traditionnel et/ou sur des études scientifiques. L'usage traditionnel repose sur une utilisation empirique des plantes, tandis que les études scientifiques apportent des preuves supplémentaires permettant de prouver une efficacité.

2. Matériels et méthodes

2.1. Elaboration d'une liste de produits de phytothérapie dans la prise en charge du diabète de type 2.

Les compléments alimentaires de phytothérapie proposés aux patients diabétiques sont sélectionnés par une recherche, en français, effectuée sur le moteur de recherche Google. Les mots-clés :

phytothérapie diabète
glycémie plantes
cholestérol plantes
hypertension plantes
cardiovasculaire plantes
coupe faim phytothérapie

Les produits de phytothérapie sont retenus lorsque les informations sur le produit (composition, quantité de principe actif *etc.*) sont suffisamment détaillées pour permettre par la suite une analyse de la formule de celui-ci.

2.2. Elaboration d'une liste de plantes utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2.

La liste des drogues végétales est établie à partir de celles contenues dans les produits de phytothérapie sélectionnés précédemment.

Ces drogues végétales sont ensuite présentées sous forme de fiches dans lesquelles nous détaillons pour chacune d'elles :

- une description botanique
- les emplois en thérapeutique
- les métabolites
- les formes et doses employées traditionnellement
- les propriétés pharmacologiques
- les études cliniques
- les effets indésirables
- les interactions médicamenteuses
- les contre-indications
- une conclusion

Pour établir ces fiches sur les plantes médicinales traditionnellement utilisées en Europe, nous avons réalisé une recherche bibliographique. Nous nous sommes principalement appuyés sur des monographies décrites par le Comité des médicaments à base de plantes, HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) sur le site de l'Agence européenne des médicaments, EMA (European Medicines Agency). Le travail réalisé en France sur les drogues végétales selon les Cahiers de l'Agence (1998), Médicaments à base de plantes, a complété notre recherche. L'ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) fondée par 12 associations européennes de phytothérapie, a pour rôle de promouvoir des drogues végétales et des médicaments d'excellente qualité. Les monographies de l'ESCOP ont permis d'enrichir notre travail.

Rappelons que l'utilisation traditionnelle des plantes médicinales ayant fait l'objet d'une monographie est retenue par le comité sur la base de leur usage traditionnel depuis au moins 30 ans, dont 15 ans dans l'Union Européenne. L'évaluation de nombreuses plantes par la commission E Allemande nous a également permis de compléter ces fiches. Afin d'enrichir notre travail, nous avons recherché des publications scientifiques. Pour cela, dans les bases de données bibliographiques PUBMED et SCOPUS ainsi que dans le moteur de recherche : GOOGLE SCHOLAR, la recherche suivante a été effectuée pour chaque plante médicinale retenue nom latin de la plante AND diabetes.

Pour compléter nos recherches, les ouvrages récents suivants, rédigés par des experts du domaine, ont également été consultés :

- J. Bruneton, Pharmacognosie – Phytochimie – Plantes médicinales, 5^e éd., Tec & Doc, Paris, 2016, 1487 p. (55)
- M. Wichtl, R. Anton, Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, 2^e éd., Edition Tec & Doc, Paris, 2003, 692 p. (46)
- F. Capasso, T.S. Gaginella, G. Grandolini, A.A. Izzo, Phytotherapy - A quick Reference to Herbal Medicine, Springer., Berlin, 2003, 424 p. (56)
- European Scientific Cooperative On Phytotherapy, E/S/C/O/P Monographs – The Scientific Foundation For Herbal Medicinal Products, 2nd éd., Thieme, New York, 2003, 556 p. (57)
- European Scientific Cooperative On Phytotherapy, E/S/C/O/P Monographs Medicinal Products, Supplement, 2nd éd., Thieme, New York, 2003, 556 p. (58)
- B. Arnal-Schnebelen, Phytothérapie – La santé par les plantes, 2^e éd., Sélection Reader's Digest, Paris, 2010, 431 p. (59)
- S.E. Edwards, I. Da Costa Rocha, E.M, Williamson, M. Heinrich, Phytopharmacy an Evidence-Based Guide to Herbal Medicinal Products, Wiley Blackwell, Oxford, 2015, 416 p. (60)

A l'issue de l'élaboration de ces fiches, les plantes sont classées en 3 groupes :



Plantes employées avec les traitements antidiabétiques en respectant les interactions éventuelles, sans toxicité, et présentant un intérêt dans la prise en charge du diabète de type II.



Plantes pouvant être employées avec les traitements antidiabétiques avec précaution, car il y a une possibilité d'interactions et l'intérêt dans la prise en charge du diabète de type II est incertain.



Plantes ne devant pas être employées avec les traitements antidiabétiques car il y a des interactions et une toxicité éventuelle. Elles ne présentent pas d'intérêt dans la prise en charge du diabète de type II (manque d'informations doses, formes, études cliniques).

Enfin, pour les drogues végétales avec un rapport bénéfice/risque favorable dans le cadre de la prise en charge du diabète type 2 et de ses complications, des produits de phytothérapie correctement formulés et dosés seront sélectionnés. Pour réaliser cette analyse, il convient de s'intéresser aux différentes formes d'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie.

Les tisanes

Les tisanes sont des préparations aqueuses de drogues végétales, divisées pour faciliter la pénétration par l'eau. Administrées à des fins thérapeutiques, les tisanes peuvent être préparées selon 4 procédés :

- La macération est obtenue en laissant la drogue dans l'eau 30 minutes à 4 heures.
- L'infusion consiste à verser de l'eau bouillante sur la drogue et de laisser agir 15 à 30 minutes.
- La décoction est obtenue en portant à ébullition l'eau dans laquelle est plongée la drogue pendant 15 à 30 minutes.
- La digestion consiste à laisser la drogue dans l'eau à une température se situant en-dessous de celle de l'ébullition et au-dessus de la température ambiante pendant 1 à 5 heures. (6)

Les poudres

La fabrication de poudre à partir de plantes médicinales nécessite un séchage ou une cryodessiccation. La poudre est ensuite pulvérisée et tamisée. L'administration de poudre s'éloigne souvent de l'usage traditionnel. (6)

Les extraits

Les plantes sèches sont employées pour la réalisation d'extraits. L'extraction des plantes se fait par l'intermédiaire d'un solvant aqueux, éthanolique ou hydroéthanolique. Les extraits peuvent se trouver sous une forme liquide (extrait fluide, teinture), sous une forme semi-solide (extrait mou, ferme) et sous une forme solide (extrait sec). Selon le solvant d'extraction leur administration se rapproche plus ou moins de l'usage traditionnel. Afin d'avoir une idée de l'équivalent en quantité de drogue administrée lors de l'utilisation d'un extrait, le rapport drogue sur extrait natif ou drug to extract ratio (DER) est employé. Ce rapport correspond à la quantité de drogue nécessaire pour obtenir la quantité d'extrait désirée. Par exemple, un DER de [4-5:1] signifie que dans une partie d'extrait se trouve les molécules extraites par le solvant d'extraction qui étaient présentes dans 4 à 5 parties de drogues végétales. (61)

-Un extrait fluide se prépare avec un solvant d'extraction tel que l'eau, l'éthanol ou avec une dissolution d'extrait sec ou mou. Le DER [1:1] indique qu'une masse d'extrait fluide est obtenue à partir de la même masse de drogue sèche.

-Une teinture est obtenue par un solvant hydroéthanolique par macération ou par percolation¹². La masse d'extrait obtenue est 5 à 10 fois plus importante que la masse de drogue sèche (DER de [1:5] ou [1:10]).

-Un extrait sec est une préparation solide, obtenue en évaporant tout le solvant grâce à nébulisation ou une lyophilisation. La masse de drogue sèche peut être 1 à 30 fois plus importante que la masse d'extrait obtenue (DER de [1:1] ou [30:1]). (61)

Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont préparées à partir de plantes fraîches ou sèches. Elles sont définies selon la Pharmacopée européenne comme « Produit odorant généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique sans chauffage. Une huile essentielle est plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition. » (6) (55)

¹² La percolation est obtenue de la même façon que la macération. Le mélange plante-eau est placé dans un percolateur. Le percolat est récupéré goutte à goutte. (61)

3. Résultats

3.1. Liste des produits de phytothérapie

Des produits à base de plantes employés en complément d'un traitement du DT2 ou des complications associées au DT2 sont sur le marché français. Voici les 26 produits que nous allons décrire ci-dessous avec les plantes contenues dans chacun d'eux (Annexe II) :

- Arkogélules Avena sativa : graine d'avoine
- Arkogélules Artichaut : feuille d'artichaut
- Arkogélules Chardon-Marie : fruit du chardon-marie
- Arkogélules Fenugrec : graine de fenugrec
- Arkogélules Fucus : thalle de fucus
- Arkogélules Gymnema sylvestre : feuille de gymnema sylvestre
- Arkogélules Inod'Ail : bulbe d'ail
- Arkogélules Konjac : tubercule de konjac
- Arkogélules Lécithine de soja : graine de soja
- Arkopharma Alfafa : feuille de luzerne
- Arkopharma Graines de Lin : graine de lin
- Carb Blocker : cosse de haricot
- Elusane Ginseng : racine de ginseng
- Equilibre Gluco : feuilles de gymnema sylvestre, cosses de haricot
- Eucalyptus Nat & Form : feuilles d'eucalyptus
- Fenugrec + Gymnema : graines de fenugrec, feuilles de gymnema sylvestre
- Gel d'Aloe vera bio Pur Aloe : gel d'aloë vera
- Glycabiane : écorce de cannelle
- Gomme de Guar : gomme guar
- Guggul Ayur-Ana : gomme de guggul
- Ispaghul Nat & Form : graine d'ispaghul
- Naturactive Pectines de pomme : fruit du pommier
- Physiomance DT2 : feuille de thé vert, feuille d'olivier, cannelle
- Sugar Défense : feuille de gymnema sylvestre, feuille de figuier de barbarie, feuilles de myrtille, écorce de kino de malabar, fruit du melon amer, racine de ginseng sibérien, racine de pissenlit
- Régulation des sucres Bio-Conseils : café vert, chardon marie, cannelle
- Santaflor oignon bulbe : bulbe d'oignon

3.2. Liste des drogues végétales utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2 en Europe

Nous allons détailler les 29 drogues végétales contenues dans les produits sélectionnés sur le marché français employés en cas de diabète.

La liste des drogues végétales retenues est la suivante :

- Ail, *Allium sativum*, bulbe
- Aloe, *Aloe vera*, feuille
- Artichaut, *Cynara scolymus*, feuille
- Avoine, *Avena sativa*, fruit
- Cannelier, *Cinnamomum verum* - *Cinnamomum cassia*, écorce
- Chardon-Marie, *Silybum marianum*, fruit
- Eleuthérocoque, *Eleutherococcus senticosus*, racine
- Eucalyptus, *Eucalyptus globulus*, feuille
- Fenugrec, *Trigonella foenum graecum*, graine
- Fucus, *Fucus vesiculosus*, thalle
- Ginseng, *Panax ginseng*, racine
- Guar, *Cyamopsis tetragonolobus*, graine
- Guggul, *Commiphora wightii*, gomme oléorésine
- Gymnema, *Gymnema sylvestre*, feuille
- Haricot, *Phaseolus vulgaris*, cosse privée de graine
- Ispaghul, *Plantago ovata*, graine
- Konjac, *Amorphallus konjac*, racine
- Lin, *Linum usitatissimum*, graine
- Luzerne, *Medicago sativa*, parties aériennes
- Melon amer, *Momordica charantia*, feuille-fruit
- Myrtille, *Vaccinium myrtillus*, feuille-fruit
- Nopal, *Opuntia ficus indica*-*Opuntia streptacantha*, cladode-fruit
- Oignon, *Allium cepa*, bulbe
- Olivier, *Olea europea*, feuille
- Pissenlit, *Taraxacum officinale*, feuille-racine
- Pommier, *Malus sylvestris*, fruit
- Psyllium, *Plantago afra*-*Plantago indica*, graine
- Soja, *Glycine max*, graine
- Théier, *Camellia sinensis*, feuille



Ail - *Allium sativum* – Liliaceae

L'ail appelé thériaque des pauvres est une plante herbacée. Cette plante médicinale est cultivée partout dans le monde. Le bulbe d'ail est employé à des fins aromatiques en cuisine. Il possède également de nombreuses propriétés médicinales décrites ci-dessous. (55) (61)

Emplois : Au niveau européen, le bulbe d'ail est traditionnellement employé en **prévention d'une athérosclérose** et pour soulager les symptômes du froid selon l'HMPC de l'EMA. (62) L'ESCOP indique l'utilisation du bulbe d'ail en **prophylaxie d'une athérosclérose**, dans le **traitement d'une hyperlipidémie** non contrôlée par les règles hygiéno-diététiques adaptées et dans les infections respiratoires supérieures. (57) Cependant, cette dernière indication ne bénéficie pas d'études cliniques. Selon la Commission E, le bulbe d'ail est indiqué en **complément des mesures diététiques dans les hyperlipidémies et en prévention des pathologies vasculaires liées à l'âge**. En France la note explicative des Cahiers de l'Agence du médicament 1998 décrivait une utilisation traditionnelle du bulbe d'ail dans le traitement des troubles circulatoires mineurs. (61)

Métabolites : Le bulbe d'ail contient principalement des dérivés soufrés. Ceux-ci diffèrent surtout selon la forme d'ail utilisée. L'ail frais et l'ail broyé renferment respectivement de l'alliine (sulfoxyde de S-allyl-L-(+)-cystéine) et de l'alliicine (allyl-2-propénethiosulfinate). L'alliine, instable, est clivée par l'enzyme alliinase en alliicine qui s'oxyde à l'air en disulfure de diallyle. Le bulbe d'ail contient également des saponosides et des polysaccharides dont le fructane. (55)

Doses : L'HMPC de l'EMA recommande l'administration journalière de 900 à 1380 mg de poudre d'ail divisé en 3 à 5 prises, ou 110 à 120 mg d'un extrait mou de bulbe d'ail frais avec un DER [2-3:1], dans la prévention de l'athérosclérose. Pour soulager les symptômes du froid, 100 à 400 mg d'extrait sec d'ail par jour avec un DER [5:1] sont les doses recommandées. (62) L'ESCOP recommande une consommation quotidienne de 0,5 à 1 gramme de poudre d'ail, soit 6 à 10 mg d'alliine (une gousse), en prophylaxie d'une athérosclérose ou en situations d'hypercholestérolémie. (57) En Allemagne, la commission E fixe une consommation quotidienne de 4 g de bulbe d'ail, dans les hyperlipidémies et en prévention de pathologies vasculaires. (61)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Les activités antibactériennes, antifongiques, anticoagulantes, **hypoglycémiantes** et **antioxydantes** de l'ail ont été démontrées. (55) (62)

-Une **diminution de la tension artérielle** est constatée lors d'administration d'un extrait d'ail à des rats. (62)

-Un extrait d'ail exerce un effet **hypolipidémiant** et **antiathérogène** sur les hépatocytes de poulets. (57)

-Le S-allyl-cystéine présent dans l'ail **empêche la formation de produits terminaux de la glycation**. Il inhibe la synthèse de méthylglyoxal et de carboxyméthyllysine. (57) (63)

In vivo : -L'administration d'un extrait aqueux d'ail à des rats et lapins met en évidence une **baisse des taux de cholestérol et de triglycérides**. Le bulbe d'ail exerce une action **hypocholestérolémiante**, **hypotensive** et antivirale.

-L'administration d'un extrait alcoolique d'ail à des rats rendus diabétiques montre une **diminution de la glycémie, du cholestérol total et des triglycérides**. (62) (63)

-Une limitation de la toxicité hépatique ainsi qu'une limitation de la croissance tumorale sont constatées suite à l'administration de bulbe d'ail. (57)

Etudes cliniques :

Cholestérolémie : -Une étude, réalisée sur 12 semaines, montre que l'administration quotidienne de 900 mg de poudre d'ail induit la même **diminution significative du cholestérol total** que l'administration de 600 mg de bezafibrate à 98 patients hypercholestérolémiant.

-L'administration quotidienne de 900 mg de poudre d'ail, chez 24 volontaires pendant 6 semaines, entraîne une diminution de 30 % du taux de triglycérides

-Une étude réalisée chez 1873 volontaires souffrant d'hypercholestérolémie, met en évidence les **diminutions de 16,4 % du cholestérol total, de 15,1 % du LDL cholestérol, de 21 % des triglycérides et une augmentation de 9,4 % du HDL cholestérol** en administrant 900 mg de poudre d'ail par jour pendant 16 semaines. (57)

Hypertension artérielle : -Une étude réalisée sur 52 patients présentant une hypercholestérolémie montre qu'une administration quotidienne de 900 mg de poudre d'ail, pendant 6 mois, entraîne une **diminution de la pression artérielle systolique et diastolique** de 17 % et 10 %.

-L'administration quotidienne de 600 mg de poudre d'ail, pendant 12 semaines, chez 47 patients avec une légère hypertension montre une diminution de 11 % de la tension artérielle. (57)

Athérosclérose : -Pendant 4 semaines, l'administration quotidienne de 800 mg de poudre d'ail chez des patients jeunes ayant un risque important d'ischémie met en évidence une diminution de l'agrégation plaquettaire de 10 %.

-Chez des patients possédant une plaque d'athérome avancée avec un facteur de risque (forte pression artérielle systolique, hypercholestérolémie, diabète de type 2, fumeur), l'administration de 900 mg de poudre d'ail permet de montrer une diminution de la plaque d'athérome de 2,6 % contre une augmentation de 15,6 % dans le groupe placebo. (57)

Effets indésirables : Les effets secondaires sont peu fréquents. L'ail engendre principalement une odeur forte (haleine, sueur). Des troubles digestifs et des réactions allergiques sont constatés, mais de façon plus rare. Des saignements peuvent apparaître en cas d'administration de doses importantes. (57) (60) (62)

Interactions médicamenteuses : Une interaction avec les anticoagulants est à prendre en compte (risque de saignements). Un rapport montre qu'une supplémentation d'ail associé à un traitement par le saquinavir (inhibiteur de protéase) entraîne une diminution du niveau plasmatique de celui-ci. De plus, un autre rapport met en évidence une interaction possible entre l'ail et le lisinopril (inhibiteur d'enzyme de conversion). (60) (62)

Contre-indications : L'hypersensibilité au bulbe d'ail ou un traitement par saquinavir ou ritonavir sont des contre-indications à l'emploi du bulbe d'ail. (62)

Conclusion : L'ail peut être employé en complément du traitement antidiabétique oral : 900 à 1380 mg/j de poudre d'ail selon l'HMPC de l'EMA permet de diminuer le risque cardiovasculaire associé au diabète de type 2 et éventuellement le stress oxydant. Il convient de surveiller l'INR (International Normalised Ratio) en cas de traitement par anticoagulants.



Aloe – Aloe vera, Aloes ferox – Liliaceae

L'aloe, plante originaire d'Afrique du sud et du pourtour méditerranéen, provient des milieux chauds et secs. (59) Plusieurs espèces sont employées telles que l'aloès du Cap (*Aloe ferox*) ou l'aloès des Barbades (*Aloe vera*). Les feuilles, épaisses et charnues, contiennent un suc laxatif mais également un gel d'aloe connu pour ses propriétés adoucissantes. (55)

Emplois : Au niveau européen, le suc des feuilles d'aloe présente un usage bien établi à l'HMPC de l'EMA dans l'emploi d'une constipation occasionnelle. (62) L'ESCOP indique l'emploi du suc de feuilles séchées d'aloe dans une constipation occasionnelle et sur un court terme. (57) Le gel d'aloe est également employé en usage local dans les irritations cutanées, les brûlures, les blessures, le psoriasis. (60)

En France la note explicative des Cahiers de l'Agence du médicament 1998 décrit une utilisation par voie orale des sucres comme « laxatif stimulant préconisé dans le traitement de courte durée de la constipation occasionnelle. » Elle décrit une utilisation traditionnelle des mucilages du gel par voie locale comme « traitement d'appoint adoucissant et pour calmer les démangeaisons des affections de la peau, en cas de crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes, en cas de coup de soleil, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers. ». Le gel est employé dans les produits cosmétiques (pommades cicatrisantes, produits solaires, baumes à lèvres...etc.) comme hydratant. (55) Il est également indiqué comme utile en cas de **diabète** ou de cancer et il possède des propriétés antibiotiques. (60)

Métabolites : Le gel d'aloe renferme de l'eau, des fibres alimentaires telles que des polysaccharides, acémannane principalement. Le gel contient également des sucres simples, des minéraux, des protéines, des lipides et des traces d'antraquinones. (55) (60) Le suc contient des hétérosides hydroxy-anthracéniques. (55)

Doses : Traditionnellement, le gel d'aloe en utilisation externe est à appliquer librement, en utilisation interne les doses ne sont pas rapportées. Toutefois, une utilisation par voie orale du gel à hautes doses et sur un long terme n'est pas recommandée. (60) 10 à 30 mg de dérivés hydroxy anthracéniques par jour contenus dans le suc des feuilles d'aloe est la posologie recommandée par l'HMPC de l'EMA dans le traitement d'une constipation occasionnelle. (62)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Le gel d'aloe possède des propriétés cicatrisantes, antibactériennes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. (55)

-Les polysaccharides et les glycoprotéines du gel d'aloe montrent une action immunomodulatrice et pourraient avoir des effets bénéfiques contre le cancer (également *in vivo*). (60)

-Le suc d'aloe sur des animaux a une action laxative, antioxydante, anti-inflammatoire et antibactérienne. Une activité antitumorale est également observée. (55)

In vivo : -Le gel d'aloe a permis une amélioration de la cicatrisation et une prévention des ischémies cutanées chez des animaux. (60)

-Chez des souris le gel en application locale permet de montrer un effet anti psoriasis. (60)

-L'administration de gel d'aloe à des rats montre une **activité hypoglycémiante**. (56)

Etudes cliniques :

Glycémie et cholestérolémie : -Des études ont mis en évidence un **effet hypoglycémiant** du gel d'aloe en administration orale. (55)

-L'aloe a permis une **baisse du taux de glucose et de lipides** chez des patients.

-Dans 2 études, le gel d'aloe permet **une diminution de la glycémie et de la cholestérolémie** chez des patients diabétiques de type 2 et des patients présentant un syndrome métabolique. En effet, une étude montre un effet bénéfique (diminution de la glycémie et de la cholestérolémie) du gel d'aloe employé sur 8 semaines chez 45 patients au début du diabète ou présentant un syndrome métabolique. (60) (64)

Autres : -Les études ne sont pas assez nombreuses pour affirmer un effet bénéfique du gel d'aloe afin d'aider à une meilleure cicatrisation d'une plaie suite à une brûlure. (55)

Effets indésirables : L'administration du gel aloe peut provoquer une réaction allergique, une douleur ou des spasmes au niveau abdominal. À de fortes doses, le gel d'aloe peut induire une néphrite. (60) Un cas d'hépatite est mentionné suite à l'ingestion de gel d'aloe. (55)

Interactions médicamenteuses : Le gel d'aloe ne doit pas être employé avec le sévoflurane, un anesthésique, car il peut augmenter l'effet antiplaquettaire. (60) La teneur en fibres alimentaires dans le gel d'aloe peut entraîner un retard de l'absorption intestinale. Il ne faut donc pas administrer le gel d'aloe avec des médicaments à marge thérapeutique étroite. De plus, chez les patients diabétiques sous traitement hypoglycémiant, un risque d'hypoglycémie engendre une autosurveillance glycémique renforcée. (55) Un usage abusif et sur le long terme du suc des feuilles d'aloe peut induire une hypokaliémie. Les médicaments influençant le taux de potassium ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec le suc des feuilles d'aloe. (62)

Contre-indication : Une hypersensibilité, une obstruction intestinale, une sténose, une atonie, une maladie inflammatoire au niveau intestinal, une déshydratation sévère ou une douleur abdominale inexpliquée sont des contre-indications à l'emploi du suc des feuilles d'aloe. (62) L'emploi du gel et du suc des feuilles d'aloe est contre-indiqué chez un enfant de moins de 12 ans et chez la femme enceinte et allaitante. (59) (60) (62)

Conclusion : Les études cliniques mettent en évidence un intérêt potentiel du gel d'aloe dans une prévention cardiovasculaire. Cependant, le réel manque de précisions sur les doses efficaces et sans risque lors d'études cliniques ne nous permet pas d'affirmer une utilisation sûre et sans risque chez des patients atteints de diabète de type 2. De plus chez les diabétiques de type 2, une autosurveillance glycémique doit être renforcée dû au risque d'hypoglycémie lors d'administration du gel d'aloe.



Artichaut – *Cynara scolymus* – Asteraceae

L'artichaut est une plante herbacée cultivée en Europe pour l'utilisation de son réceptacle floral comme aliment. (59) (55) Il est également appelé Bérigoule. Ses feuilles sont employées pour leurs propriétés médicinales. (61)

Emplois : Au niveau européen, l'emploi des feuilles d'artichaut repose sur une utilisation traditionnelle dans le traitement symptomatique des troubles digestifs (dyspepsies, ballonnements, flatulences) selon l'HMPC de l'EMA. (62) L'ESCOP indique l'emploi des feuilles d'artichaut dans les plaintes digestives (maux d'estomac, flatulences, nausées, vomissements) et dans les perturbations hépatobiliaires. Les feuilles d'artichaut sont également indiquées, par l'ESCOP, comme adjuvant à un régime faible en graisse dans le traitement d'**hypercholestérolémie** légère à modérée. (57)

En France, la note explicative des Cahiers de l'Agence du médicament 1998 décrit une utilisation traditionnelle des feuilles d'artichaut par voie orale « pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, comme cholérétique et cholagogue, pour favoriser l'élimination rénale d'eau ». (61)

Métabolites : Les feuilles d'artichaut renferment des acides phénols (acide caféique, acide chlorogénique, cynarine), et des acides alcools (acide malique, acide lactique). Des lactones sesquiterpéniques également contenues dans ces feuilles sont pourvoyeuses d'une amertume. Des flavonoïdes entrent en faible quantité dans leur composition. (55)

Doses : L'EMA recommande l'administration de feuilles d'artichaut dans le traitement de troubles digestifs : 1,5 à 3 g de feuilles séchées d'artichaut, dans 150 mL d'eau sous forme de tisane, plusieurs fois par jour, pouvant aller jusqu'à 6 g par jour ; 600 à 2400 mg de poudre de feuilles par jour, en doses divisées, 2 à 4 fois par jour ; 0,6 à 1,2 g de feuilles fraîches par jour en 2 prises, sous forme d'extrait fluide aqueux avec un DER [15-30:1] ; 0,9 à 2,4 g de feuilles fraîches par jour en plusieurs doses, sous forme d'extrait sec aqueux avec un DER [15-35:1]. (62)

Les doses quotidiennes recommandées par l'ESCOP dans le traitement des plaintes digestives et comme **adjuvant à un régime faible en graisse dans le traitement d'hypercholestérolémie** sont de 5 à 10 g de feuilles séchées d'artichaut, sous forme d'extrait sec aqueux ou d'infusion. (57)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -La cynarine protège les hépatocytes des rats des toxicités engendrées par des peroxydes et par le tétrachlorure de carbone. (55)

-Sur des hépatocytes de rats, des extraits de feuilles d'artichaut **inhibent la synthèse du cholestérol**.

-Chez des rats, l'administration d'extrait aqueux a montré une **activité antioxydante**. Les acides phénols seraient responsables de cette activité. (57)

In vivo : -Chez des rats, la poudre de feuilles d'artichaut, l'extrait hydroéthanolique et la cynarine induisent une **hypcholestérolémie**. La synthèse du cholestérol est inhibée par l'extrait aqueux.

-Chez des rats, l'administration d'extrait aqueux a exercé une **activité antioxydante**. (55)

Etudes cliniques :

Cholestérolémie et triglycéridémie : -Une **diminution de la cholestérolémie** (4,2 %) est constatée sur une période 12 semaines, suite à l'administration quotidienne de 1280 mg d'extrait sec aqueux de feuilles d'artichaut chez 75 patients souffrant d'une hypercholestérolémie, *versus* placebo. (62)

-3 administrations par jour de 640 mg d'extrait aqueux sec de feuilles d'artichaut avec un DER [4,5-5:1], *versus* placebo, chez 44 volontaires souffrant d'hypercholestérolémie pendant 12 semaines, mettent en évidence une **diminution du cholestérol total** (1,5 %) **et des triglycérides** (1 %). (62)

-L'administration de 1,8 g de feuilles fraîches d'artichaut sous forme d'extrait sec avec un DER [25-35:1] à 71 patients présentant une hypercholestérolémie pendant 6 semaines, contre l'administration d'un placebo à 72 autres patients, permet de mettre en évidence une **diminution importante du cholestérol total** (18,5%) et **LDL-cholestérol** (22,9%) dans le groupe ayant consommé les feuilles d'artichaut par rapport au groupe placebo. (57) (62)

Autres : -Une étude réalisée sur 553 patients souffrant d'une dyspepsie a permis une amélioration des symptômes (météorismes, douleurs abdominales, nausées...etc.) en administrant 320 mg d'extrait sec aqueux d'artichaut (DER [3,8-5,5:1]) deux fois par jour pendant 6 semaines. (57)

Effets indésirables : Les feuilles d'artichaut peuvent induire des réactions allergiques, et de rares inconforts gastro-intestinaux (légères diarrhées, spasmes abdominaux, nausées). (55) (60)

Interactions médicamenteuses : Aucune interaction médicamenteuse n'est rapportée dans la littérature.

Contre-indications : Une hypersensibilité aux feuilles d'artichaut, une obstruction des voies biliaires, des calculs biliaires, d'autres troubles biliaires ou une hépatite sont des contre-indications à l'emploi des feuilles d'artichaut. (62)

Conclusion : Les feuilles d'artichaut n'ont pas fait l'objet d'études cliniques chez des diabétiques. Mais, elles pourraient contribuer à diminuer les risques cardiovasculaires, en effet elles diminuent l'hypercholestérolémie. Les feuilles d'artichaut n'entraînent pas de danger lorsqu'elles sont employées chez un diabétique. Nous pouvons conseiller 5 à 10 g par jour de feuilles séchées d'artichaut sous forme d'extrait sec aqueux ou d'infusion.

Avoine – Avena sativa – Poaceae



L'avoine est une plante herbacée cultivée dans de nombreuses régions tempérées. (59) Les fruits (grains) de cette plante commune sont employés à des fins alimentaires (céréales). En thérapeutique, les parties aériennes et les fruits sont employés. (55)

Emplois : Au niveau européen, l'emploi du fruit de l'avoine repose sur une utilisation traditionnelle par voie externe dans le traitement des inflammations mineures de la peau (coup de soleil) et des cicatrisations de petites blessures selon le HMPC de l'EMA. L'utilisation traditionnelle des parties aériennes de l'avoine par voie orale pour favoriser le sommeil dans des situations de stress est également reconnue par le HMPC de l'EMA. (62) L'EFSA (*European Safety Food Authority*) permet aux compléments alimentaires d'établir un lien entre l'emploi des fibres d'avoine et la diminution de la cholestérolémie et de la glycémie post-prandiale. (55) (65)

En France, la note explicative des Cahiers de l'Agence du médicament 1998 revendique l'emploi du fruit de l'avoine par voie orale dans « le traitement symptomatique de la constipation ». (61)

Métabolites : Le fruit d'avoine renferme une forte teneur en fibres solubles (glucanes). Il contient également des protéines, des lipides, du manganèse et du fer. Des composés phénoliques (avénanthramides, flavonoïdes, et tocophérols) sont également contenus dans le fruit. Les parties aériennes de l'avoine contiennent du β -glucane, des saponines, des flavonoïdes (dérivés de vitexine), et des minéraux. (55) (60)

Doses : En cas d'inflammation de la peau, un bain réalisé avec 60 g de fruits d'avoine dans 150 à 200 litres d'eau est recommandé par le HMPC de l'EMA. Concernant les parties aériennes, la dose recommandée par le HMPC de l'EMA afin de favoriser le sommeil est de 3 g en infusion ou 5 mL 3 fois par jour sous forme d'extrait aqueux ou hydroalcoolique (DER[1:4-6]). (62) L'EFSA indique qu'une administration quotidiennement minimale de 3 g de β -glucanes d'avoine en complément d'une alimentation équilibrée diminue la cholestérolémie. Elle indique également qu'une diminution de la glycémie après les repas est induite par l'apport de 4 g de glucanes d'avoine. (55)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Une **activité antioxydante** des avénanthramides est observée. (55)

-Des propriétés **contre l'athérosclérose** sont mentionnées pour les avénanthramides : ils augmentent la production d'oxyde nitrique vasodilatateur.

In vivo : -Un extrait de fruit d'avoine administré à 12 rats (1g/kg) pendant 7 semaines améliore la vigilance, l'apprentissage. (62)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Les glucanes d'avoine induisent après les repas une **diminution de la glycémie**. 12 diabétiques de type 2 administrent 30 g de farine d'avoine après une charge en glucose (25 g). La farine d'avoine a diminué la glycémie (1,6 mmol/L) 30 minutes après la charge de glucose. (66)

Cholestérolémie : -Une étude permet de montrer une **baisse du cholestérol total** (-0,3 mmol/l) et **du LDL-c** (-0,25mmol/l) en administrant 3 grammes par jour de glucanes des grains d'avoine. (55)

-Une amélioration de la fonction hépatique et une **réduction de la graisse abdominale** sont mises en évidence. (60)

-Plusieurs études montrent des effets cardiovasculaires bénéfiques sur la santé lors de l'administration de grains d'avoine (contenant des polysaccharides β -glucanes) : un apport supérieur à 3 g de β -glucanes/j diminue les risques cardiovasculaires en **baissant le cholestérol total** et le **LDL-c**, en améliorant les fonctions hépatiques et en **réduisant la graisse abdominale**. (55)

-L'administration de 28 g/j de farine d'avoine chez 34 femmes pendant 4 semaines induit une augmentation du HDL cholestérol (11,2 %) et une diminution du cholestérol total (7 %).

Autres : -Des études cliniques sont contradictoires concernant l'emploi des grains d'avoine sur l'amélioration cognitive. (60)

-L'avoine en application cutanée chaque jour pendant 3 mois permet une amélioration de la dermatite atopique. (60)

Effets indésirables : Des réactions cutanées sont rarement observées. (62)

Interactions médicamenteuses : Peu d'interactions sont documentées. Une interaction entre les extraits de grains d'avoine et l'allopurinol est rapportée (5 cas). De plus, une thrombose avec l'administration de l'avoine et du ginseng au cours d'un traitement antiagrégant plaquettaire a été observée (3 cas). (60) L'administration de fibres alimentaires (contenues dans les grains d'avoine) peut entraîner une diminution d'absorption des médicaments pris de façon concomitante. Les médicaments à marges thérapeutiques étroites doivent donc être administrés à distance des grains d'avoine. De plus, un risque d'hypoglycémie chez des patients sous ADO peut survenir. Une autosurveillance glycémique doit être renforcée. (55)

Contre-indications : Une hypersensibilité à l'avoine est une contre-indication. (62)

Conclusion : L'avoine employée dans le diabète de type 2 montre des effets favorables surtout sur la limitation de la survenue de risques cardiovasculaires tels que l'hypercholestérolémie ou l'obésité abdominale. L'autosurveillance glycémique des diabétiques traités par hypoglycémifiants doit être renforcée. L'administration quotidienne de 3 g de β -glucanes d'avoine en complément d'une alimentation équilibrée diminue l'hypercholestérolémie.

Cannelier – *Cinnamomum verum* (Cannelier de Ceylan),
***Cinnamomum cassia* (Cannelier de Chine) – Lauraceae**



Le cannelier est un petit arbre originaire de l'Asie du sud. La cannelle, épice convoitée, se cultive surtout au Sri Lanka, aux Seychelles, en Inde et au Brésil. *C. verum*, originaire du Sri Lanka, constitue l'espèce de cannelle majoritairement produite dans le monde. *C. cassia* est originaire de Chine. L'écorce de cannelle est employée pour ses propriétés médicinales. (55) (61)

Emplois : Au niveau européen, l'écorce de cannelle de Ceylan est indiquée sur la base d'une utilisation ancienne dans « le traitement symptomatique des douleurs gastro intestinales spasmodiques légères comprenant les ballonnements et les flatulences et dans le traitement symptomatique de la diarrhée légère » selon l'HMPC de l'EMA. (62) L'ESCOP indique l'emploi de l'écorce de cannelle de Ceylan en cas de troubles dyspeptiques tels que des spasmes gastrointestinaux, des ballonnements ou encore des flatulences et en cas de perte d'appétit et de diarrhées. (57) En France, la note explicative des Cahiers de l'Agence du médicament 1998 décrit une utilisation traditionnelle de l'écorce des deux espèces de cannelier « dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que les ballonnements épigastriques, lenteur à la digestion, éructations, flatulences (adultes, une semaine); dans les asthénies fonctionnelles (adultes et adolescents de plus de 12 ans, un mois); et pour faciliter la prise de poids (adultes, un mois) ». (55) (61)

Métabolites : L'écorce de cannelle contient une huile essentielle, des mucilages, de l'amidon, des di terpènes polycycliques et des oligomères proanthocyanidoliques (*i.e.* proanthocyanidols). La coumarine est parfois détectée en très faible quantité dans *C. cassia*. L'huile essentielle renferme des dérivés phénylpropaniques (cinnamaldéhyde, eugénol) et des mono- et sesquiterpènes. (55)

Doses : L'HMPC de l'EMA recommande d'administrer l'écorce de cannelle de Ceylan en cas de douleurs gastro intestinales ou en cas de diarrhées légères sous forme d'infusion : 0,5 à 1 g, jusqu'à 4 fois par jour. Elle recommande en cas de douleurs gastro intestinales d'administrer l'écorce de cannelle de Ceylan sous forme d'extrait fluide : 0,5 à 1 mL, 3 fois par jour ; ou sous forme de teinture : 2 à 4 ml par jour. (62)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -L'huile essentielle de l'écorce de *C. verum* présente une forte activité antibactérienne. (55) (57)

-Une activité anti-inflammatoire des écorces des 2 espèces de cannelle est démontrée. (60)

-Les proanthocyanidols extraits de *C. cassia* administrés à des rats exercent une **activité insulino-mimétique**.

-15 études réalisées chez des rats montrent que l'écorce de *C. verum* : inhibe la néoglucogenèse et les enzymes intervenant dans le métabolisme des glucides ; active la synthèse d'insuline, le glycogène et le métabolisme du glucose (également *in vivo*). (55)

In vivo : -L'administration de cinnamaldéhyde à des rats diabétiques permet une diminution de la glycémie. (60)

-L'**HbA1c**, la **glycémie** et le **LDL cholestérol** sont **diminués** en administrant un extrait de *C. verum* à des rats. (55)

-Une baisse de la glycémie est constatée chez des souris ayant administrées 50, 100, 150 ou 200 mg/kg/j d'extrait de *C. cassia*, pendant 6 semaines. Les proanthocyanidols extraits du *C. cassia* induisent une hypoglycémie.

-Un extrait aqueux d'écorce de cannelle extraite de *C. cassia* montre un effet bénéfique contre la progression d'une tumeur. De plus, une activité anti-inflammatoire des écorces des deux espèces de cannelle est démontrée. (60)

Etudes cliniques :

-Cannelier de Chine :

Glycémie et cholestérolémie : -L'administration journalière de 3 g de poudre d'écorce de cannelle, pendant 4 mois, à 79 patients diabétiques, met en évidence une **diminution de la glycémie à jeun**. (62)

-Une étude réalisée sur 435 patients montre que l'administration de 1 à 6 g d'écorce de cannelle durant 4 mois améliore le **contrôle glycémique**. (60)

-Une étude réalisée sur 109 patients présentant un DT2 avec une HBA1c > 7% met en évidence un meilleur **contrôle de l'HBA1c** suite à l'administration de 2 gélules par jour, soit 1 g d'écorce de cannelle, pendant 90 jours. (67)

-L'administration de 2 g par jour d'écorce de cannelle sur 304 patients pendant 4 à 16 semaines modifie la glycémie. Cependant, cette étude n'a pas permis l'établissement de conclusions. (55)

-L'administration de 1,3 à 6 g de drogue (partie de drogue non précisée) durant 40 jours permettait de **diminuer d'environ 20% le taux de glycémie** ainsi qu'une **diminution des triglycérides et du LDL-c**. (62)

-Cependant, la cannelle n'apporte pas de bénéfice dans la majorité des études. (55)

Tension artérielle : -Suite à l'administration de 2 g d'écorce de cannelle, une **réduction de la pression artérielle** ainsi que l'HBA1c, est constatée chez 58 patients diabétiques traités par hypoglycémiant avec une HBA1c au-dessus de 7%. (60) (68)

-Cannelier de Ceylan :

Glycémie et cholestérolémie : -Une étude sur 10 personnes avec une moindre tolérance au glucose ne montre pas de modification glycémique suite à l'administration de 6 g de cannelle. Il n'y a pas de précision sur la durée de l'étude ainsi que sur la dose journalière de cannelle consommée.

-L'administration de 3 g de cannelle chez 9 personnes, qui ont eu un repas riche en graisse, n'a pas permis de montrer un effet bénéfique sur la glycémie ou le cholestérol. (55)

Effets indésirables : une administration d'écorce de cannelle en forte dose (>5 g par jour), peut provoquer une augmentation du rythme cardiaque et du péristaltisme puis une sédation. L'huile essentielle peut provoquer une irritation de la peau et des muqueuses. (55) (60)

Interactions médicamenteuses : *C. cassia* peut induire une hypoglycémie, une autosurveillance de la glycémie doit être renforcée chez les patients diabétiques de type 2 sous traitement hypoglycémiant. (57)

Contre-indications : Une hypersensibilité à la cannelle est une contre-indication. (57)

Conclusion : L'écorce de cannelier de Chine administrée chez des patients diabétiques permettrait un contrôle glycémique et une limitation des risques de survenue d'un risque cardiovasculaire (cholestérolémie et pression artérielle). Les formes et les doses décrites dans les études cliniques, 3 g/j d'écorce de *C. cassia*, pourraient être bénéfiques dans le diabète de type 2, avec un renforcement de l'autosurveillance glycémique.



Chardon-Marie – *Silybum marianum* – Asteraceae

Le chardon-marie, chardon argenté ou chardon marbré, est une plante herbacée à tige robuste et feuilles luisantes. Cette plante se trouve surtout dans les milieux secs et épineux et peut être retrouvée jusqu'à 700 m d'altitude. Elle est présente en Europe du Sud, en Russie du Sud et en Afrique du Nord. Les fruits sont utilisés pour leurs propriétés thérapeutiques. (59) (61)

Emplois : Au niveau européen, la monographie de l'HMPC de l'EMA reconnaît un usage bien établi du fruit du chardon-marie comme traitement de soutien en cas d'hépatite alcoolique. Le fruit du chardon-marie est traditionnellement employé selon le HMPC de l'EMA dans le soulagement symptomatique des troubles digestifs avec une sensation de plénitude, ballonnements et flatulences. (62) L'ESCOP reconnaît un usage traditionnel du fruit du chardon-marie en cas de toxicité hépatique, de traitement de soutien chez les patients présentant une inflammation chronique hépatique et de cirrhose hépatique. (58) La monographie de la Commission E revendique une utilisation du fruit du chardon-marie dans les troubles digestifs. (55)

En France, la note explicative des Cahiers de l'Agence du médicament 1998 décrit une utilisation traditionnelle du fruit du chardon-marie dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique. (55)

Métabolites : Le fruit du chardon-marie contient des lipides (20 à 30%), des flavonoïdes (quercétol, chrysoériol, taxifoline ...etc.) et des protéines. Il contient aussi de la silymarine (1,5 à 3%) se composant de silybine ou silibinine (un benzodioxane), de silydianine (un oxatricycloclécène) et de silychristine (un dihydrobenzofuranique). (55)

Doses : Selon la Commission E en cas de troubles digestifs, 12 à 15 g de fruit du chardon-marie ou 200 à 400 mg de silymarine comptée en silibinine peuvent être administrés quotidiennement. (61) Dans le traitement de soutien en cas d'hépatite alcoolique l'HMPC de l'EMA recommande 3 administrations/j de 173 à 186,7 mg d'extrait sec, DER [36-44:1], de silymarine exprimée en silibinine. En cas de troubles digestifs, ballonnements ou flatulences, l'HMPC de l'EMA recommande l'administration quotidienne de :

- 3 à 5 g de drogue dans 100 mL d'eau bouillante, 2 ou 3 fois par jour avant les repas,
- 300 à 600 mg de poudre de drogue, 2 à 3 fois par jour avant les repas,
- un extrait sec, DER [20-70:1], correspondant à 120 mg de silymarine calculé en silybine, 3 fois par jour,
- 162,5 à 250 mg d'extrait sec, DER [20-35:1], 3 à 4 fois par jour. (62)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -L'administration de 60 à 120 mg/kg/j de silymarine pendant 60 jours à des rats atteints de néphropathie diabétique induit une **diminution de la glycémie**, de l'**HBA1c**, de l'**albuminurie** et du taux sérique de la créatinine et de l'acide urique. (69)

-La silymarine pourrait accélérer la capacité de régénération du tissu hépatique. (55)

-Sur des hépatocytes de rats, la **silybine réduit le nombre de ROS et inhiberait la glucose-6-phosphatase**.

-Des effets favorables, dû à la silybine, au cours de rétinopathie sont observés par les inhibitions : d'œdème rétinien, de facteur de croissance inducteur d'hypoxie, d'obstruction des capillaires rétiens. (69)

In vivo : -70 mg/kg/j de silymarine administrés chez des rats rendus diabétiques, pendant 14 jours, induit une diminution de la glycémie, de la cholestérolémie et une amélioration de l'activité respiratoire. (69)

-Une **inhibition du stress oxydant** est observée en administrant 50 mg/kg/j pendant 28 jours à des rats diabétiques.

-Chez des rats présentant une stéatose hépatique, une hyperinsulinémie, une hyperglycémie, une dyslipidémie et un stress oxydant, l'administration de 100 mg/kg/j de silybine induit à partir de la 7^{ème} semaine une **réduction du stress oxydant, de la résistance à l'insuline, de la stéatose hépatique et des triglycérides**. (69)

-La silymarine montre une action **antiradicalaire** et **inhibe la peroxydation des lipides membranaires**. (55)

-100 mg/kg/j de sylimarine administrés à des souris pendant 7 jours avant l'induction d'une ischémie montre une réduction des dommages des cellules rénales et du nombre des cellules apoptotiques. (69)

-L'administration de silymarine en IV à des souris montre une protection envers les toxines de l'amanite phalloïde.

-Une diminution de la prolifération de cellules tumorales grâce à la silymarine est démontrée. (55)

Etudes cliniques :

Glycémie et lipidémie : -Une étude réalisée sur 21 diabétiques de type 2 souffrant d'une hépatite alcoolique chronique montre que l'administration de 135 mg/j de silibinine pendant 6 mois, *versus* placebo, **diminue la glycémie et la triglycéridémie**. Une **amélioration de l'activité de l'insuline** et une **réduction de la peroxydation des lipides** par la silibinine pourraient être mises en cause. (58)

-L'analyse de 25 diabétiques de type 2 ayant administré 200 mg/j de sylimarine pendant 4 mois permet d'observer une **diminution de la glycémie à jeun, du cholestérol total et des triglycérides**. (69)

-Une étude est réalisée, pendant 4 mois, chez 25 diabétiques de type 2 ayant absorbé 200 mg de sylimarine 3 fois par jour en complément de leur traitement et chez 26 autres patients ayant administré un placebo. Des **diminutions de l'HBA1c, de la glycémie, du cholestérol total, du LDL cholestérol et des triglycérides** sont observées dans le groupe ayant absorbé la sylimarine. (69)

-Une étude montre qu'une administration 3 fois par jour de 140 mg de silymarine pendant 3 mois à 60 diabétiques de type 2 avec microalbuminurie, *versus* placebo, induit un meilleur rapport créatinine/albumine urinaire. (69)

Autres : -Des études réalisées sur des patients atteints d'hépatite alcoolique ou d'hépatite virale ne permet pas d'affirmer que la silymarine diminue la mortalité. (55)

Effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux et allergies sont rarement décrits. (55) (62)

Interactions médicamenteuses : Le chardon-marie pourrait inhiber certaines isoformes du cytochrome P450. Cet effet est contesté. (55) (58)

Contre-indications : Une hypersensibilité à un des composants du chardon-marie est une contre-indication. L'emploi du chardon-marie chez les enfants, les adolescents de moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes est à éviter car il manque des données sur la sécurité et l'efficacité. (58) (62)

Conclusion : Des études cliniques réalisées chez des diabétiques de type 2 sont favorables à l'emploi du chardon-marie afin de contrôler la glycémie et de limiter une hypercholestérolémie associée au diabète (les formes doivent être précisées). De plus, des propriétés pharmacologiques mettent en évidence une diminution du stress oxydant.



Eleuthérocoque - *Eleutherococcus senticosus* – Araliaceae

L'éléuthérocoque est un arbuste épineux pouvant atteindre 2 à 3 mètres de haut. (59) (61) Il est également appelé Ginseng de Sibérie ou Buisson du Diable. (59) Il est originaire de la Sibérie Orientale, de la Chine du nord, du Japon et de la Corée du sud. On utilise la racine d'éléuthérocoque pour ses propriétés thérapeutiques. (55) (61)

Emplois : Au niveau européen, le HMPC de l'EMA reconnaît un usage traditionnel de la racine d'éléuthérocoque par voie orale « en cas de symptômes asthéniques tels que la fatigue ou la faiblesse ». (62) L'ESCOP revendique l'emploi de racine d'éléuthérocoque en cas de diminution des capacités physiques et mentales tel qu'une faiblesse, un épuisement ou une fatigue. (57)

En France, la note explicative de l'Agence de médicament (1998) revendique l'usage traditionnel de la racine d'éléuthérocoque par voie orale dans les asthénies fonctionnelles. (61)

Métabolites : La racine d'éléuthérocoque renferme des saponosides triterpéniques que l'on appelle éléuthérosides : éléuthéroside B (syringoside), éléuthéroside B₁ (isofraxoside), éléuthéroside D-E, E₁₋₂ (glucosides du syringarésinol), éléuthéroside C (ester éthylique du galactose) etc. Ces composés ne font pas partie d'une classe chimique homogène. La racine contient également des polysaccharides (éléuthéranes) et des phénols (acide caféique). (55)

Doses : Les doses quotidiennes de racine d'éléuthérocoque recommandées selon l'HMPC de l'EMA en cas d'asthénie sont de :

- 0,5 à 4 g de racine fragmentée sous forme d'infusion dans 150 mL d'eau bouillante (divisé en 1 à 3 prises),
- 0,75 à 3 g par jour de poudre de racine,
- 2 à 3 mL par jour d'extrait fluide avec un DER [1:1] (solvant d'extraction éthanol),
- 90 à 180 mg d'extrait aqueux sec avec un DER [15-17:1]. (62)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Un extrait aqueux montre une activité antioxydante. (57)

-Sur des muqueuses d'intestin grêle de souris, un extrait aqueux sec d'éléuthérocoque inhibe l' α -glucosidase. (62)

In vivo : -L'injection d'éléuthérocoque à des rats montre une activité antioxydante.

-Une activité **antioxydante** est observée à la suite d'administration par voie orale de 0,5 mg/kg d'extrait aqueux d'éléuthérocoque à des souris. L'activité constatée est en particulier une défense contre les enzymes superoxyde dismutase, glutathion peroxydase et catalase ce qui **diminue la formation d'espèces réactives de l'oxygène**.

-Les éléuthérosides **potentialisent l'activité de l'insuline** chez des rats.

-Éléuthéroside B : L'injection intraveineuse de syringoside à des rats montre une **diminution de la glycémie**, une augmentation du taux d'insuline et du peptide C.

-Éléuthéroside E : Chez des souris diabétiques de type II obèses, l'éléuthéroside E induit une **amélioration du métabolisme glucidique** notamment en augmentant la glycolyse et en diminuant la glycogénogenèse.

-Polysaccharides : Chez des rats rendus diabétiques, les polysaccharides contenus dans les racines d'éléuthérocoque sont administrés de manière concomitante avec le traitement metformine. Le traitement adjuvant à la metformine

par des polysaccharides exerce un meilleur soulagement des symptômes du diabète et moins de lésions hépatiques et rénales qu'avec le traitement unique par la metformine. (62)

Etudes cliniques :

Glycémie et cholestérolémie : -L'administration pendant 1 mois d'extrait fluide d'*E. senticosus* 3 fois par jour (correspondant à 2 ou 3 g/j de racine d'*E. senticosus*), chez des sujets volontaires, montre une **diminution du LDL cholestérol, des triglycérides et de la glycémie.** (60) (70)

Autres : -Une étude montre qu'un apport de 120 mg par jour d'extrait de racine d'éléuthérocoque sur 2 jours permet une gestion du stress. (55) (60)

-Pendant 1 mois l'administration de 2 g par jour d'extrait de racine d'éléuthérocoque permet de traiter une fatigue chronique. (60)

Effets indésirables : Des effets tels que des palpitations, irritabilités, céphalées ou insomnies sont constatés. (62)

Interactions médicamenteuses : Les éléuthérosides B et E peuvent faiblement inhiber les isoenzymes CYP2C9 et CYP2E1 du cytochrome P450. (55)

Contre-indications : Les racines d'éléuthérocoque ne doivent pas être administrées chez les enfants de moins de 12 ans ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes, en raison du manque de données. Une posologie élevée est à éviter chez les patients n'ayant pas une tension artérielle contrôlée. (55) (60) (62)

Conclusion : Les racines d'*E. senticosus* pourraient avoir des effets bénéfiques sur la glycémie et la cholestérolémie. Ces effets sont démontrés au cours d'une étude pharmacologique. Des études cliniques réalisées chez des diabétiques de type 2 sont nécessaires pour confirmer celles réalisées sur les animaux.



Eucalyptus – *Eucalyptus globulus* – Myrtaceae

L'eucalyptus ou gommier bleu est un grand arbre provenant d'Australie. L'eucalyptus est surtout cultivé dans les zones subtropicales ainsi que sur le pourtour méditerranéen, en Espagne et au Maroc. (46) (61)

On utilise ses feuilles glabres et coriaces à odeur caractéristique contenant de l'huile essentielle.

Emplois : Au niveau européen, l'utilisation des feuilles et de l'huile essentielle d'eucalyptus repose sur un usage traditionnel pour soulager la toux associée à un rhume selon le HMPC de l'EMA. (62) L'ESCOP revendique l'emploi de l'huile essentielle d'eucalyptus dans le traitement adjuvant des troubles respiratoires obstructifs chroniques. (57) Une enquête guidée par O'toom *et al* en 2006, révèle une utilisation traditionnelle des feuilles d'*Eucalyptus globulus* chez les patients **diabétiques** en Jordanie. (62)

En France, la note explicative des Cahiers de l'Agence du médicament 1998 décrit une utilisation traditionnelle des feuilles d'eucalyptus, par voie orale et locale, au cours des affections bronchiques aiguës bénignes. De plus, elles sont employées traditionnellement par voie locale en cas de nez bouché, rhume. (61)

Métabolites : les feuilles contiennent des flavonoïdes (galactoside du quercétol), des esters de l'acide gallique et des tanins galliques, d'autres polyphénols (dérivés de la catéchine et du phloroglucinol). L'huile essentielle contient principalement le 1,8-cinéole ou eucalyptol (>70%). Elle renferme également des monoterpènes (limonène, α -pinène, terpinéol) et des sesquiterpènes (aromadendrone, lédol). (55)

Doses : Traditionnellement dans le traitement de la toux, on emploie les feuilles sous forme : d'infusion (1,5 à 3 g de feuilles 3 à 4 fois par jour), de teinture (2,5 à 10 g par jour).

L'huile essentielle est traditionnellement employée dans le traitement du rhume à raison de 100 à 200 mg (2 à 4 gouttes), 2 à 5 fois par jour par voie orale, ou par voie locale (inhalation, application diluée sur la poitrine, bain). (62)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Une étude sur des pancréas de rats a permis de mettre en évidence une **meilleure sécrétion d'insuline** en utilisant un extrait aqueux de feuilles d'eucalyptus. (62)

-Une activité antibactérienne est observée avec l'huile essentielle et des extraits de feuilles d'eucalyptus. (55)

-L'huile essentielle (1,8 cinéole, α -pinène) et les feuilles montrent une activité antivirale.

-Une solution d'eucalyptus (0,5 g de feuilles pour 1L) **améliore le transport du glucose et son stockage sous forme de glycogène.**

In vivo : -Les feuilles et l'huile essentielle montrent une **activité antioxydante**, en réduisant la production d'espèces réactives de l'oxygène.

-L'administration de décoction de feuilles d'eucalyptus (1 g dans 400 ml d'eau) chez des souris diabétiques induit une **diminution de la glycémie.**

-20 g/kg et 60g/kg de poudre de feuilles séchées d'eucalyptus administrés chez des rats diabétiques induisent une **perte de poids**, un **effet hypoglycémiant**, et elles pourraient **compenser les effets cellulaires délétères sur les cellules β -pancréatiques.**

-L'administration d'extrait aqueux de feuilles d'eucalyptus chez des rats par voie orale et en perfusion induit respectivement une réduction de 36 et 25 % de la glycémie, 5 h après l'administration.

-2 études montrent que l'administration d'un extrait aqueux de feuilles d'eucalyptus à des rats **inhibe l'absorption intestinale de fructose** et **diminue l'adiposité**.

-L'huile essentielle pourrait avoir un **effet antidiabétique** et insecticide. (62)

-L'huile essentielle, chez des rats, lapins, chiens et chats montre une activité expectorante. (62)

-Une activité anti-inflammatoire est observée avec les feuilles et l'huile essentielle. (60)

-Un bénéfice est montré avec l'utilisation du 1,8-cinéole comme traitement adjuvant de pneumopathies. (62)

Etudes cliniques : -L'huile essentielle montre des effets bénéfiques dans les rhino sinusites, les obstructions pulmonaires. Elle montre une activité anti-inflammatoire. (60)

-Plusieurs études montrent un effet antimicrobien et anti-inflammatoire des feuilles d'eucalyptus. (60) (62)

-Une étude réalisée sur 32 patients atteints d'asthme bronchique persistant montre que l'emploi de 600 mg/j de 1,8-cinéole répartis en 3 prises permet de diminuer leur prise de prednisolone. (57)

Effets indésirables : Peu d'effets indésirables sont décrits lors de l'emploi des feuilles. En cas d'ingestion à fortes doses de l'huile essentielle, des diarrhées, nausées et vomissements peuvent survenir. (60) Une ingestion de 10 à 30 mL est « potentiellement mortelle », mais les données sont contradictoires. (55) Elle peut être neurotoxique et irritante. (55)

Interactions médicamenteuses : Selon une étude, l'*E. globulus* diminuerait l'effet du diazepam. (60)

Contre-indications : L'huile essentielle est contre indiquée en cas d'hypersensibilité au 1,8-cinéole et chez les enfants ayant eu des antécédents de convulsions. Elle ne doit pas être appliquée sur une peau lésée ou irritée. Les feuilles et l'huile essentielle sont contre indiquées chez les enfants de moins de 30 mois, dû aux risques de bronchospasmes et laryngospasmes induits par le cinéole. Elles ne doivent pas être employées chez les femmes enceintes et allaitantes. (60) (62)

Conclusion : Les feuilles d'eucalyptus sous forme d'extrait aqueux montrent des résultats pharmacologiques prometteurs (contrôle glycémique, antioxydant). Des études cliniques sont par ailleurs nécessaires pour confirmer ces résultats. L'huile essentielle d'eucalyptus, comportant des risques, ne présente pas d'intérêt dans la prise en charge du diabète de type 2.



Fenugrec – *Trigonella foenum-graecum* – Fabaceae

Le fenugrec, appelé trigonelle ou sénégrain, est une plante herbacée annuelle. (61) Originnaire du Moyen Orient, elle est cultivée en France sur le pourtour méditerranéen, en Inde, Chine et Argentine. Ses graines sont employées pour leurs propriétés thérapeutiques. (55) (61)

Emplois : Au niveau européen, l'utilisation de la graine de fenugrec repose sur un usage traditionnel par voie orale « dans la perte temporaire d'appétit » et par voie locale « en cas d'inflammation mineure de la peau » selon l'HMPC de l'EMA. (62) À l'ESCOP, un usage interne est rapporté en cas de **traitement adjuvant du diabète sucré** ou d'**hypercholestérolémie légère à modérée** et en cas d'anorexie. L'usage externe est proposé en cas de furonculose, d'ulcère ou d'eczéma. (57)

En France, la note explicative des Cahiers de l'Agence du médicament 1998 décrit une utilisation traditionnelle des graines de la plante par voie orale pour faciliter la prise de poids. (55)

Métabolites : Les graines de fenugrec se composent principalement de glucides (fibres alimentaires dont les galactomannanes solubles), de protéines (acide aminé prépondérant : 4-hydroxyisoleucine) et de lipides. Des flavonoïdes tels que vitexine, dérivés de l'orientine sont contenus dans les graines. On note également la présence de sapogénines stéroïdiennes, de coumarine, et d'un alcaloïde (trigonelline). (55) (59) (61)

Doses : L'ESCOP recommande l'administration de 25 g/j de poudre de graines de fenugrec dans le traitement adjuvant du diabète ou d'hypercholestérolémie, et 1 à 6 g/j en cas de perte d'appétit. (57)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Un extrait sec éthanolique de graines de fenugrec possède des propriétés antimicrobiennes.

-Un extrait fluide de graines de fenugrec exerce une activité spasmolytique sur des duodénums de lapins.

-Une décoction de fenugrec diminue l'activité mucociliaire sur du mucus isolé d'un œsophage de grenouille.

In vivo : -Un effet **hypocholestérolémiant** est observé à la suite d'administration de poudre de fenugrec à des rats qui suivaient précédemment un régime hypercholestérolémiant : on constate une diminution du cholestérol total, des triglycérides, des LDL et VLDL. Cet effet a été attribué aux polysaccharides et aux saponines.

-Plusieurs expérimentations réalisées sur des animaux permettent d'observer l'**activité hypoglycémiante** du fenugrec : de la poudre de fenugrec (0,25 g dans 5 mL d'eau) administrée par sondage gastrique à des rats rendus diabétiques **réduit l'hyperglycémie postprandiale** ; on observe une **baisse de la glycémie, du glucagon** et de la somatostatine chez des chiens suite à l'administration par voie orale de fenugrec dégraissé (contenant 54% de fibres, 4,8% de stéroïdes) ; le fenugrec dégraissé induit aussi une **réduction de l'hyperglycémie et du cholestérol** chez des chiens diabétiques avec une hypercholestérolémie ; une décoction [1:7] ou [1:15] ou un extrait sec éthanolique de fenugrec induisent une hypoglycémie chez des souris rendues diabétiques ; chez des rats, un extrait sec hydroéthanolique de fenugrec provoque une **augmentation du taux d'insuline** ; plusieurs molécules comme la trigonelline, la coumarine et les fibres auraient des propriétés hypoglycémiantes.

-Le fenugrec administré à des rats diabétiques induit une **diminution de la peroxydation des lipides**, une augmentation des taux plasmatiques de glutathion et de β -carotène.

- Un extrait sec hydroéthanolique de graines de fenugrec stimule l'appétit chez des rats, les sapogénines stéroïdiennes pourraient être responsables de cet effet. (57)
- Un extrait fluide de fenugrec exerce une guérison d'ulcères gastriques chez des rats et une réduction d'oxalate de calcium dans les reins chez des rats est constatée. (57) (62)

Etudes cliniques :

Glycémie et cholestérolémie : -Une étude réalisée sur 10 patients présentant une hyperlipidémie montre une **activité hypocholestérolémiant** (diminution du cholestérol total, des triglycérides, des LDL et VLDL) suite à l'administration 2 fois par jour de 50 g de poudre de fenugrec pendant 20 jours.

-Une étude sur 5 diabétiques non insulino dépendants montre que la poudre de fenugrec (2 administrations par jour pendant 21 jours de 12,5 g) exerce un **effet hypoglycémiant** et **hypocholestérolémiant**.

-Une étude croisée randomisée réalisée avec 15 diabétiques non insulino dépendants qui reçoivent du fenugrec dégraissé (2 administrations de 50 g pendant 10 jours) montre une **diminution de la glycémie à jeun** et une **hypocholestérolémie**. Lors de la poursuite de l'étude, le suivi de 5 autres diabétiques non insulino dépendants dans les mêmes conditions sur 20 jours ont permis de constater des résultats identiques mais plus marqués.

-Dans une étude croisée randomisée, on observe une **baisse du cholestérol total, du LDL et du VLDL** chez 10 personnes avec une hyperlipidémie qui reçoivent du fenugrec. (57)

-L'administration de 2,5 à 5 g de poudre de fenugrec chez 160 diabétiques de type 2 permet d'observer une diminution dose dépendante de la glycémie.

-Les **diminutions de l'HbA1c** (9,6 à 8,4 %) et de la **glycémie** (1,50 à 1,12 g/L) sont constatées suite à l'administration de 25 g de poudre de fenugrec deux fois par jour chez des diabétiques de type 2 pendant 6 mois. (71)

-L'administration de 50 g de poudre de fenugrec 2 fois par jour pendant 10 jours à des diabétiques de type 1, montre une diminution de la glycémie, du VLDL et LDL cholestérol et des triglycérides. (57)

Interactions médicamenteuses : La forte teneur en fibres alimentaires dans le fenugrec peut modifier l'absorption de certains médicaments. Une vigilance est requise en cas d'administration concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite et de médicaments hypoglycémiants. Les diabétiques doivent renforcer leur contrôle glycémique. (57)

Effets indésirables : Des troubles digestifs sont mentionnés, tels que des diarrhées, des flatulences en cas d'administration de trop fortes doses (de 25 à 100 g de fenugrec/j) ainsi que des étourdissements. (55) (57)

Contre-indications : Le fenugrec ne doit pas être administré chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les sujets de moins de 18 ans, dû au manque de données. (57)

Conclusion : Dans le cadre du diabète de type 2, le fenugrec pourrait agir en diminuant l'absorption gastro-intestinale de glucose, en stimulant la sécrétion pancréatique d'insuline, ou en inhibant le glucagon. De plus, les études cliniques montrent un effet bénéfique sur le métabolisme du cholestérol. Les études cliniques permettent l'emploi de 25 g/j de poudre de graines de fenugrec sans risque chez un diabétique de type 2 (>18 ans), en l'administrant à distance des médicaments antidiabétiques et en contrôlant régulièrement la glycémie.



Fucus – Fucus vesiculosus,
Ascophyllum nodosum – Fucaceae

Le fucus est une algue retrouvée surtout sur les côtes rocheuses des mers froides et tempérées. (55)

Le fucus est également appelé varech vésiculeux ou laitue marine. (59) Le thalle de l'algue est employé en thérapeutique. (55)

Emplois : Au niveau européen, le thalle est indiqué traditionnellement comme « adjuvant à un régime hypocalorique pour **aider à la perte de poids** chez les adultes en surpoids » selon la monographie de l'HMPC de l'EMA. (62)

En France, la note explicative des Cahiers de l'Agence du médicament 1998 revendique une utilisation du thalle par voie orale « traditionnellement comme **adjuvant des traitements amaigrissants** » et « dans le traitement symptomatique de la constipation ». (61)

Après purification, les alginates contenus dans le thalle sont employés dans le traitement des reflux gastro-œsophagiens. Ils ont une grande possibilité d'absorption et sont utilisés en cas de plaies exsudatives (escarres, ulcères du pied diabétique, brûlures...etc.). Ils sont également employés en cosmétologie (propriétés adoucissantes, hydratantes), en agro-alimentaire (épaississants, gélifiants) et en industrie textile. (55)

Métabolites : Le thalle renferme des polysaccharides (principalement l'acide alginique, la fucoïdine et la laminarine, un polysaccharide sulfaté), des tanins (acides phénols), des vitamines (vitamine C, E) et des minéraux (calcium, magnésium, potassium). Il renferme de l'iode (0,03 à 0,2%) et peut contenir des métaux lourds. (55) (60)

Doses : Selon la monographie de l'HMPC de l'EMA, les doses recommandées dans un régime hypocalorique pour aider à la perte de poids sont de deux administrations par jour de 130 mg de poudre de thalle avec un verre d'eau, deux heures avant les repas. (62) Le thalle peut être employé en infusion (5 à 10 g de thalle séché, 3 fois par jour) ou sous forme d'extrait liquide DER [1:1] (4 à 8 mL, solvant alcoolique). (60)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Les tanins du fucus **inhibent** les **α -amylases**, les **α -glucosidases** et les **produits avancés de la glycation**.

-Les tanins **piègeraient le méthylglyoxal** et **inhiberaient la formation des produits terminaux de la glycation**.

-Les phénols contenus dans un extrait de *F. vesiculosus* montrent une activité **antioxydante**, due à leur importante capacité à **piéger les radicaux libres**.

-La fucoïdine administrée à des souris permet une **diminution du poids**, de la triglycéridémie, de la cholestérolémie et du taux de lipoprotéines plasmatiques. (62)

-Des extraits de *F. vesiculosus* et d'*A. nodosum* **inhibent** respectivement l' **α -glucosidase** et l' **α -amylase**. (60) Les tanins seraient à l'origine de cet effet. Ces extraits sont testés sur des cellules Caco-2, cellules cancéreuses du colon chez l'homme. Ils sont obtenus à partir d'algues purifiées, lyophilisées et broyées en poudre fine. Afin d'extraire les composants des algues, une extraction avec 2 solvants, eau et éthanol, est réalisée. (72)

In vivo : -La fucoïdine exerce des effets anti-métastatiques sur des cellules cancéreuses de poumon.

-La fucoïdine exerce une activité antithrombotique. (62)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Un mélange d'algues (*F. vesiculosus*, *A. nodosum*) est administré à 23 patients. 2 capsules de ce mélange d'algues contenant 250 mg d'extrait sec d'algues (solvant non précisé), versus placebo, sont administrées à chaque fois 30 minutes avant l'ingestion de 50 g de glucides. L'administration d'algues par rapport au placebo montre une **augmentation de la sensibilité à l'insuline** et une **diminution de l'insulinémie**. (60) (73)

Autres : -Des études montrent un effet immunomodulateur exercé par un polysaccharide sulfaté extrait des algues. Il agirait sur la production d'anticorps après une vaccination contre la grippe chez des personnes âgées.

-L'administration de 0,5 à 1,25 g/j de fucus à des femmes en pré-ménopause souffrant de cycle menstruel anormal permet : d'augmenter la durée du cycle menstruel, de réduire le débit sanguin et le nombre de jour de menstruation. (62)

Effets indésirables : Une toxicité peut être provoquée par l'ingestion d'iode présent dans les algues. Elle se manifeste par une augmentation de la pression artérielle, une baisse de la TSH, des palpitations et une période inter menstruelle allongée. Pour cela l'administration d'iode doit rester < 400 µg par jour. L'OMS recommande un apport quotidien de 100 à 150 µg d'iode. (60) (62) (74)

Interactions médicamenteuses : Un délai suffisant entre l'administration de fucus et d'autres médicaments est nécessaire. En effet, les alginates contenus dans le fucus entraînent une moindre absorption des médicaments pris de manière concomitante. Les médicaments à marge thérapeutique étroite ne doivent donc pas être administrés en même temps que le fucus. De plus, une autosurveillance glycémique renforcée est conseillée du fait d'une modification possible de la glycémie chez des diabétiques traités par hypoglycémifiants. Le fucus ne doit pas être pris avec un traitement agissant sur la glande thyroïde en raison d'un risque de surdosage en iode. Le fucus administré chez un homme de 64 ans possédant un traitement à base de lithium montre un hyperthyroïdisme cessant à l'arrêt d'administration de celui-ci. De plus, le fucus administré chez des rats avec de l'amiodarone a provoqué une diminution de la biodisponibilité de l'amiodarone. Du fait de la fenêtre thérapeutique étroite de l'amiodarone, cette association est à éviter. (60) (62)

Contre-indications : Le thalle ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. (60) (62)

Conclusion : Le thalle du fucus, employé pour aider à perdre du poids (2 administrations/j de 130 mg de poudre de thalle de fucus) possède des propriétés antidiabétiques. Le thalle de fucus augmenterait la sensibilité à l'insuline et diminuerait l'absorption intestinale des sucres. Une activité antioxydante est également retrouvée. Le thalle doit être pris à distance des traitements antidiabétiques pour ne pas limiter leur absorption. Les diabétiques de type 2 doivent renforcer leur surveillance glycémique. En respectant les interactions (amiodarone, lithium, médicaments agissant sur la glande thyroïde) et un délai d'administration suffisant avec les médicaments à marge thérapeutique étroite et hypoglycémifiants, il est possible de conseiller cette algue sans danger chez un diabétique de type 2.



Ginseng – *Panax ginseng* (Ginseng Oriental)– Araliaceae

Le ginseng est une plante herbacée qui mesure 80 cm de haut. (59) Elle est utilisée depuis 2000 ans en médecine traditionnelle Chinoise. (71) Ginseng désigne un homme-racine en Chinois : en effet, il possède une racine tubérisée ressemblant à la silhouette d'un homme ou à certaines parties du corps humain. (59) Il se cultive principalement au Japon, en Corée et en Asie du nord-est. En France les premières données sur le ginseng datent de 1711. La racine constitue la drogue. (61) Selon le procédé employé, on distingue deux types de ginseng. Le ginseng blanc désigne une racine juste pelée et séchée. Pour obtenir le ginseng rouge, la racine est préalablement soumise à un traitement notamment à la vapeur d'eau avant séchage. (55)

Emplois : Au niveau européen, le HMPC reconnaît un usage traditionnel par voie orale « en cas de symptômes asthéniques tels que la fatigue ou la faiblesse ». (62) L'ESCOP signale que le ginseng peut **diminuer légèrement la glycémie** des patients diabétiques en cas de surdosage, rendant nécessaire un avis médical avant l'emploi de cette drogue. (57) En médecine traditionnelle chinoise et indienne, la racine de ginseng est utilisée pour ses propriétés stimulantes, toniques et aphrodisiaques. C'est une plante dite adaptogène car elle contient « des substances sensées améliorer la capacité d'adaptation de l'organisme vis à vis des perturbations externes (stress) et internes ». En France, la note explicative de l'Agence de médicament (1998) revendique l'usage traditionnel de la racine de ginseng par voie orale dans les asthénies fonctionnelles. (60) (61)

Métabolites : La racine de ginseng renferme de nombreux métabolites. Elle renferme des polysaccharides, stérols, vitamines, glycopeptides et acides aminés. Elle détient également des polyènes et de l'huile essentielle. La racine de ginseng contient surtout une grande quantité de saponosides (ginsénosides Rb₁, Rb₂, Re, ginsénosides composé K, malonyl ginsénosides). (55) Ils contribueraient à **libérer l'insuline et accroître le nombre de récepteurs à l'insuline**. La teneur en ginsénosides du ginseng blanc et rouge diffère selon l'âge, la partie de la drogue utilisée (racine principale ou secondaire) et le mode de préparation. Les peptidoglycanes auraient également un **effet hypoglycémiant en stimulant la sécrétion d'insuline** par les îlots du pancréas. (62)

Doses : La monographie de l'HMPC de l'EMA indique les doses de ginseng utilisées en cas d'asthénie pour 10 formes de ginseng. (62) Traditionnellement employées dans les asthénies, l'administration de 2 g/j de racines de ginseng est recommandée par l'Agence de médicament sur une période inférieure à 3 mois. (61)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Les études montrent que l'administration isolée de différents ginsénosides exerce des effets sur le métabolisme, sur les systèmes cardiovasculaires et nerveux des animaux. En effet, des activités antiinflammatoires, antibactériennes, antitumorales, endocrinologiques et immunologiques sont décrites. (62)

In vivo : -Ginsénosides Rb₁ : l'injection de Rb₁ en solution saline à des rats provoque une diminution hépatique des triglycérides et du cholestérol et une baisse d'activité de l'HMG-CoA.

Ginsénosides Rb₂ : le taux sérique de **cholestérol total, LDL, triglycérides est diminué** suite à l'administration de Rb₂ à des rats. On observe aussi une **baisse de la glycémie** et de **l'activité de la glucose 6 phosphatase**, une **augmentation du glycogène** et de l'activité de la glucokinase au niveau hépatique.

Ginsénosides Re : on constate une **diminution de la glycémie**, du taux de **cholestérol** et de **triglycérides** sanguins suite à l'administration orale de ginsénosides Re à des rats rendus diabétiques. Les valeurs du glutathion et de la malonyldialdéhyde des yeux et reins sont restaurées. En administrant des ginsénosides Rh₂ à des rats rendus diabétiques la concentration en glucose plasmatique se trouve diminuée.

Ginsénosides composé K : lors de l'administration orale de composés K à des souris 30 minutes avant l'HGPO, la glycémie de souris se trouve augmentée de manière plus faible qu'avec les souris sans composé K.

Malonyl ginsénosides : l'administration de 120 mg/kg de malonyl ginsénosides réduit la glycémie à jeûn des souris rendues diabétiques. (62)

Etudes cliniques :

Glycémie : -L'administration 3 fois par jour de 2 g de racine de ginseng à des diabétiques de type 2 en complément de leur traitement habituel n'a pas permis de réguler leur glycémie (en se basant sur l'HbA1c) durant 12 semaines.

-En revanche, 1, 2 ou 3 g de racine de ginseng administrés 40 minutes avant une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g) chez des diabétiques de type 2 permettent parfois une **diminution de la glycémie**. (55) (62)

-20 diabétiques de type 2 administrent 369 mg de poudre de ginseng 3 fois par jour pendant 4 semaines, *versus* placebo. La **glycémie à jeûn et la résistance à l'insuline étaient diminuées** à la fin de l'étude. (62)

Troubles cardiovasculaires : -Les données bibliographiques **ne permettent pas d'affirmer un effet bénéfique du ginseng dans les risques cardiovasculaires** (études contradictoires sur le bilan lipidique et la TA). (55)

Autres : -Une diminution de fatigue est observée à la suite d'administration à des étudiants infirmiers de 1,2 g de *P. ginseng*, *versus* placebo, lors de leur 3 premières nuits de travail. (57)

-Concernant l'utilisation du ginseng en cas de dysfonction érectile, des études supplémentaires sont nécessaires.

-5 études montrent que le ginseng diminue les inflammations et infections respiratoires : 10 patients atteints de bronchite chronique, administrent un extrait G115 (extrait sec de racine de ginseng DER [3-7:1], solvant éthanolique), 100 mg/12h pendant 8 semaines. Le résultat a permis d'observer une amélioration des troubles respiratoires. (62)

Effets indésirables : Les effets sont rares et peu graves. On peut observer au cours d'essais cliniques des réactions cutanées, céphalées, insomnies, diarrhées, une élévation de la tension artérielle, notamment en cas de surdosage. Des études montrent que l'administration de 15 g/j de racines de ginseng peut induire des effets secondaires. (57) (60) (62) Cependant, il ne doit pas être administré plus de 2 g/j de racine de ginseng. (75)

Interactions médicamenteuses : Une interaction avec la warfarine est discutée. (55) (57) Une interaction avec le phénelzine (inhibiteur de monoamine oxydase) est décrite. Les racines de ginseng peuvent diminuer la glycémie. Les antidiabétiques oraux doivent être employés avec prudence. (57) (60)

Contre-indications : L'emploi de la racine de ginseng est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants actifs. À cause du manque de données, les racines de ginseng ne doivent pas être administrées chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans et chez les femmes enceintes ou allaitantes. (62)

Conclusion : Les résultats pharmacologiques des racines de ginseng sont prometteurs, cependant les conclusions des études cliniques sont mitigées et nécessitent d'être approfondies.



Guar – *Cyamopsis tetragonolobus* – Fabaceae

Le guar est une plante herbacée annuelle.

On parle de « gomme » guar de façon abusive, car le guar est obtenu en écrasant l'albumen des graines et non à la suite d'une exsudation par un traumatisme, comme habituellement pour les gommes. L'herbe est cultivée en Inde, au Pakistan et en Amérique. Les graines sont utilisées en thérapeutique. (55)

Emplois : Au niveau européen, le *Cyamopsis tetragonolobus* ne présente pas de monographie à l'HMPC de l'EMA. L'EFSA admet un lien entre le contrôle de la cholestérolémie et la consommation de « gomme » guar, si celle-ci est administrée à plus de 10 grammes par jour. (55) (65) Le guar est traditionnellement utilisé **en complément des règles hygiéno-diététiques chez les patients diabétiques**. (55) (56) Il est surtout employé lors de la mise en place de régimes adaptés aux personnes présentant une **hypercholestérolémie** (facteur de risque cardiovasculaire). C'est principalement chez des patients qui cherchent à **équilibrer leur cholestérolémie** que la « gomme guar » aurait un effet favorable sur celle-ci.

La gomme guar est utilisée comme « **modérateur d'appétit** ». Elle est également additionnée aux dérivés magnésiques ou aluminiques dans le traitement symptomatique des reflux gastro-œsophagiens, des douleurs œsogastroduodénales. De nombreuses industries (e.g. pharmaceutique, alimentaire, agricole minière, papeterie, textile) emploient la gomme guar pour ses propriétés épaississantes et émulsionnantes. (55)

Métabolites : Les graines de *Cyamopsis tetragonolobus* sont très riches en fibres. Elles renferment principalement des mucilages, plus particulièrement des galactomannanes qui constituent la « gomme » guar. Le galactomannane appelé guarane est un polysaccharide de D-galactose et de D-mannose. (55)

Doses : Traditionnellement employé dans le traitement du diabète, il est recommandé de consommer quotidiennement 15 g de graines. (56) L'EFSA revendique un contrôle de la cholestérolémie pour une administration journalière d'au moins 10 g par jour de graines de *Cyamopsis tetragonolobus* (65)

Propriétés pharmacologiques :

In vivo : -L'administration d'un extrait méthanolique (200 et 400 mg/kg) de *Cyamopsis tetragonolobus* à des rats diabétiques exerce un **effet protecteur des cellules β pancréatiques**. (76)

-Chez des animaux présentant une résistance à l'insuline, la « gomme » guar **protège les cellules β pancréatiques** et elle **diminue l'hyperlipidémie**. (55)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Plusieurs études réalisées sur des patients sains ou diabétiques prouvent que l'emploi de la gomme guar en complément de l'alimentation **diminue l'hyperglycémie et l'insulinémie après les repas**. Cet effet hypoglycémiant est probablement dû à la viscosité de la « gomme » guar très riche en fibres qui ralentit la vidange gastrique et la vitesse d'absorption intestinale des oses.

-L'administration de 4 grammes de guar deux fois par jour permet de **diminuer l'hémoglobine glyquée de 0,6 %**.

Cholestérolémie : -La consommation quotidienne de « gomme » guar **abaisse la cholestérolémie** et le **taux de LDL**. 1 g de « gomme » guar administré diminue la cholestérolémie et le LDL cholestérol respectivement de 0,026 mmol/L et de 0,033 mmol/L.

Autres : -Les études sur l'emploi du guar dans la perte de poids sont controversées. (55)

Effets indésirables : Des effets indésirables d'ordre digestif peuvent se manifester en cas d'administration d'une dose trop importante de « gomme » guar. Ce surdosage peut provoquer des maux de ventre, des flatulences, voire une occlusion intestinale (largement évitée si l'ingestion de liquide avec la prise de « gomme » guar est suffisante). La dose journalière à ne pas dépasser pour une meilleure tolérance intestinale est de 40 grammes. (55) (56)

Interactions médicamenteuses : L'administration de *Cyamopsis tetragonolobus* peut potentiellement diminuer l'absorption des médicaments pris au même moment. Une vigilance est à apporter en cas d'administration de médicaments à marge thérapeutique étroite. Les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insulinothérapie doivent surveiller régulièrement leur glycémie. (77)

Contre-indication : Les contre-indications à l'emploi de la « gomme » guar ne sont pas décrites.

Conclusion : La « gomme » guar peut être employée dans le diabète de type 2 pour réguler la glycémie et diminuer la cholestérolémie. La « gomme » guar peut être associée aux traitements antidiabétiques, mais une autosurveillance glycémique renforcée s'impose pour éviter les un déséquilibre de la glycémie. Elle peut donc être employée chez un diabétique de type 2 pour limiter la glycémie (8 g/j selon l'étude clinique) et la survenue d'une hypercholestérolémie (10 g/j selon l'EFSA), en respectant les règles hygiéno-diététiques et en contrôlant régulièrement la glycémie.



Guggul – *Commiphora wightii* (= *Commiphora mukul*) – *Burseraceae*

Le guggul est un arbrisseau originaire d'Inde. Il est surtout retrouvé dans les terres arides et sèches. De ce petit arbre, on extrait une gomme oléorésine en provoquant une incision au niveau du tronc. Chaque arbrisseau peut fournir 200 à 500 grammes de gomme sèche. (55) (56)

Emplois : Au niveau européen, le guggul ne présente pas de monographie à l'HMPC de l'EMA. Il est traditionnellement employé en Inde dans le traitement des affections rhumatismales, dans les **troubles du métabolisme lipidique** et dans les cas d'**obésité**. (55)

Métabolites : Le guggul renferme des polysaccharides (constituant la gomme), des mono terpènes (constituant la fraction volatile de l'oléorésine), des guggulstérones, guggulstérols et stéroïdes (constituant la résine). Le « guggulipide » (produit purifié commercialisé) est obtenu par l'extraction par de l'acétate d'éthyle de la gomme oléorésine. (55) (59)

Doses : La médecine Ayurvédique recommande une administration quotidienne de 75 mg de guggulstérones afin de limiter l'hypercholestérolémie. (56)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Les guggulstérones pourraient agir en **stimulant les récepteurs permettant la fixation des LDL**, situés au niveau de la membrane hépatique. Ces molécules augmenteraient donc le métabolisme des LDL.

-Les guggulstérones permettraient une stimulation de la fonction thyroïdienne.

In vivo : -Le guggulipide exerce chez des animaux des activités anti-inflammatoires, **antioxydantes et hypocholestérolémiantes**. Les guggulstérones sont à l'origine de ces activités et les autres composants de la gomme oléorésine potentialisent leurs actions.

-Les guggulstérones montrent une **diminution de la cholestérolémie** (baisse du LDL et VLDL cholestérol, augmentation du rapport HDL/cholestérol total) et de la **triglycéridémie**.

-Chez des souris l'administration de guggulstérones permet une diminution de l'inflammation du colon. (55)

-Des extraits éthanoliques (200mg/kg) de résine de *C. mukul* sont **antioxydants et protecteurs de la peroxydation des lipides** chez des rats rendus diabétiques.

-**L'inhibition de la synthèse hépatique de cholestérol, l'augmentation du HDL-c** pourraient être induites par les guggulipides. Ils auraient un effet **cardioprotecteur** chez des rats. (78)

Etudes cliniques :

Cholestérolémie : -Plusieurs études montrent l'effet des guggulstérones sur la **diminution de la cholestérolémie**.

Il manque cependant des preuves car les essais sont effectués sur un petit nombre de sujets. En particulier :

-Une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo a été réalisée sur 103 patients présentant une hypercholestérolémie. L'administration durant 8 semaines de 1 g ou 2 g d'extrait standardisé à 2,5 % de guggulstérones 3 fois par jour, a permis d'observer sur le groupe guggul, une élévation du LDL-c de 4 ou 5 % sans

modification des autres paramètres lipidiques. Cependant le **cholestérol total a été diminué** chez les patients qui avaient un taux de LDL cholestérol supérieur à 1,6 g/L). (55)

-Une étude norvégienne, réalisée en 2009 sur 12 semaines, montre une **diminution de la cholestérolémie totale** et l'absence d'effets sur les triglycérides et le LDL cholestérol, en administrant 2160 mg/j de résine de guggul avec d'autres plantes, *versus* placebo, à 18 femmes présentant une légère hypercholestérolémie. (55) (79)

Effets indésirables : Le produit purifié n'a pas montré d'effets indésirables. Il n'est pas toxique. En revanche la gomme peut engendrer quelques effets indésirables comme des diarrhées, des démangeaisons. (55)

Interactions médicamenteuses : Associé à un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, le guggul peut augmenter le temps de saignement. La biodisponibilité du diltiazem et du propranolol peut être diminuée par le guggul. (55)

Contre-indications : Une hypersensibilité à l'un des constituants du guggul est une contre-indication. (55) L'emploi du guggul chez les femmes enceintes et allaitantes n'est pas recommandé. (59)

Conclusion : Le guggul possède des propriétés antioxydantes pouvant être à l'origine d'une diminution de la formation des produits avancés de la glycation. Il pourrait diminuer l'hypercholestérolémie, facteur de risque cardiovasculaire associé au diabète. Les études ne sont pas assez nombreuses et n'ont pas montré de preuves suffisantes pour permettre d'affirmer les propriétés pharmacologiques. Aucune interaction n'a été rapportée lors de l'association de la gomme oléorésine à un traitement antidiabétique.



Le gymnema est une plante grimpante de la médecine Ayurvédique. (56) (71) Elle est désignée comme « destructrice de sucre ». (80) Elle est retrouvée dans les forêts tropicales d'Inde et de Chine. Les feuilles du gymnema sont employées. (55) (80)

Emplois : Au niveau européen, les feuilles de gymnema ne présentent pas de monographie à l'HMPC de l'EMA. Elles sont utilisées traditionnellement en médecine chinoise et indienne dans le traitement du **diabète**. Lorsque celles-ci sont mâchées, elles ont la **capacité d'éliminer le goût sucré** du saccharose. Ainsi, les aliments aux goûts sucrés paraissent fades et sont administrés en moindre quantité.

De plus, le gymnema est incorporé aux Etats-Unis et au Japon dans des capsules et infusions afin de permettre un meilleur **contrôle de la prise de poids**. (55) (56)

Doses : Traditionnellement employée dans le traitement du diabète depuis plus de 2000 ans, la médecine Ayurvédique recommande de consommer quotidiennement 400 à 600 mg d'extrait éthanolique de feuilles de gymnema. Cet extrait contient 24 % d'acide gymnénique. (56)

Métabolites : Le principal constituant des feuilles de gymnema est un saponoside, l'acide gymnénique, responsable de la suppression du goût sucré. D'autres saponosides s'ajoutent tels la gymnagénine. Des flavonoïdes et de la gurmarine, un peptide de 35 acides aminés, sont également présents dans les feuilles de gymnema. (55) (80)

Propriétés pharmacologiques :

In vivo : -L'administration chez des rongeurs de feuilles de gymnema provoque **une hypoglycémie**.

-Chez des rats, la diminution du goût sucré peut être provoquée par la gurmarine. (55)

-Il a été démontré que l'acide gymnénique **diminuait l'absorption intestinale de sucre** et **favorisait la sécrétion pancréatique d'insuline** ainsi que **l'absorption de glucose au niveau des tissus**. (56)

-L'administration d'un extrait de *G. sylvestre* à des rats diabétiques induit une **activité antioxydante**, une baisse de la peroxydation des lipides et une diminution de la glycémie (due selon l'étude à l'acide gymnénique et à la gymnagénine).

-L'administration d'un extrait de feuilles de *G. sylvestre* (18 mg/kg) à des rats diabétiques durant 1 mois met en évidence une **augmentation des taux d'insuline**, de **HDL-c**, et de **superoxyde dismutase** ce qui conduit à une diminution de la glycémie, du cholestérol total et des triglycérides. Ces effets sont inversés chez les rats diabétiques n'ayant pas bénéficié de l'extrait. (81)

-Chez des rats diabétiques, l'administration concomitante d'un extrait de *G. sylvestre* et de glimépiride, un antidiabétique oral, pendant 28 jours induit **une diminution de la glycémie** (en stimulant les cellules β pancréatiques pouvant augmenter l'insuline), un retour au poids normal, une baisse du cholestérol total, une diminution des triglycérides et une **réduction de l'hémoglobine glyquée**. (82)

-L'administration chez des rats de gymnema et de glimépiride est rassurante, cependant des données cliniques sont nécessaires sur le long terme. (83)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Pendant 18 à 20 mois, l'administration de 400 mg d'extrait (non précisé) de feuilles de gymnema par jour chez 22 diabétiques de type 2 en complément de leur traitement antidiabétique par voie orale provoque une diminution de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée et des protéines glycosylées. 5 d'entre eux ont pu arrêter leur traitement antidiabétique. (84)

-Une administration quotidienne pendant 3 mois de 500 mg de *G. sylvestre* à des patients diabétiques permet de **diminuer l'hémoglobine glyquée** et la **glycémie à jeûn et post-prandiale**. De plus, un effet favorable sur la **régulation lipidique** est également observé. (85)

Poids : -Une étude réalisée sur 24 sujets présentant un syndrome métabolique montre qu'une administration de gymnema matin et soir (capsule de 300 mg/dose sans autres précisions sur la forme), pendant 12 semaines entraîne une **diminution du poids**. En revanche, l'étude ne montre pas de modification de sécrétion d'insuline ou de la sensibilité à l'insuline. (86)

Effets indésirables : Une hypersensibilité à l'un des composants du *G. sylvestre* est une contre-indication.

Interactions médicamenteuses : Aucune interaction médicamenteuse n'est mentionnée dans la littérature.

Contre-indications : Il n'y a pas de contre-indication décrite dans la littérature.

Conclusion : Les effets des extraits de feuilles de gymnema présentent des propriétés antidiabétiques et antioxydantes, mais les études cliniques sont peu nombreuses et elles ne précisent pas toujours les formes et doses employées. Celles-ci doivent donc être approfondies. Aussi, nous pouvons nous interroger sur l'efficacité lors des études pharmacologiques ou cliniques des formes à avaler du gymnema s'éloignant de l'usage traditionnel. En effet, les feuilles mâchées de gymnema diminueraient le goût sucré et donc engendrerait une moindre consommation de sucre.



Haricot – *Phaseolus vulgaris* – Fabaceae

Le haricot, originaire du Mexique, est une plante herbacée commune cultivée en Europe pour la consommation de ses gousses. Ces dernières, les haricots verts, se consomment frais et immatures. Les graines sont également consommées à l'état frais ou à l'état sec. En thérapeutique, la paroi de la gousse de haricot, appelée cosse privée de graines, est employée. Elle enveloppe le fruit sec, et s'utilise sous forme de poudre ou en infusion. (61)

Emplois : Au niveau européen, le HMPC reconnaît un usage traditionnel des cosses de haricot privées de graines par voie orale « pour augmenter la quantité d'urine et comme adjuvant de plaintes mineures des voies urinaires ». (62) En Afrique, la cosse du haricot est utilisée traditionnellement comme diurétique, et **faiblement antidiabétique**. (61)

Métabolites : Les gousses de haricot contiennent de l'hémicellulose, des acides aminés (*i.e.* arginine), des sucres, de l'allantoïne des enzymes telles que l'allantoïnase et l'uricase, des minéraux (sels de chrome) et de l'acide silicique. (61)

Doses : Les cosses de haricot sont employées traditionnellement comme diurétiques sous forme de tisane : 2,5 g de drogue dans 150 ml d'eau bouillante, en laissant infuser 10 à 15 minutes, 2 à 6 fois par jour. (61) (62)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -La phaséolamine (glycoprotéine retrouvée dans la graine de haricot) **inhibe l' α -amylase** dans le sérum de rats et montre une **activité antioxydante**. (87) Cette glycoprotéine est cependant inactive *in vivo*, car elle est détruite lorsque le pH est supérieur à 8 ou inférieur à 3.

-Les fibres pourraient retarder l'absorption du glucose et donc induire **une diminution de la glycémie**. (61)

In vivo : -Un extrait aqueux de gousse de haricot administré à des lapins montre une **activité hypoglycémiante**.

-L'administration chez des rats diabétiques d'extrait aqueux de gousse de haricot (200 mg/kg) met en évidence une **diminution de la glycémie**.

-Une étude réalisée chez des rats diabétiques montre que 200 mg/kg de gousses de haricot induit un effet similaire au glibenclamide en diminuant la glycémie et en **augmentant l'insulinémie**. (62)

-Un extrait aqueux de gousses de haricot (200 mg/kg) administré à des rats durant 45 jours montre une **activité antioxydante**, notamment en diminuant les espèces réactives de l'oxygène, et en augmentant le glutathion réduit, la superoxyde dismutase, la catalase. (88)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Une étude réalisée sur des diabétiques de type 2 montre une **diminution de la glycémie** suite à l'administration de poudre de cosses de haricot (doses non précisées).

-1,2 à 1,6 g de poudre de cosse de haricot pourrait empêcher l'absorption intestinale de glucose. (61)

-Des extraits de haricot administrés chez 12 sujets permettent une baisse la glycémie post-prandiale.

-Une alimentation enrichie en graines induit une **activité antioxydante** (des lipides et des protéines) et une **régulation de la glycémie**, elles pourraient être employées dans le diabète de type 2 afin de diminuer la cataracte. (89)

Poids : -Des études sont contradictoires quant à l'activité dans la perte de poids suite à l'administration d'extrait aqueux de haricot. (55)

Effets indésirables : Une allergie ou des flatulences (consommations de graines sèches) sont des effets indésirables mentionnés. (55) (62)

Interactions médicamenteuses : Aucune interaction médicamenteuse n'est mentionnée dans la littérature.

Contre-indications : Une hypersensibilité aux haricots est une contre-indication. (62)

Conclusion : Les études cliniques suggèrent que l'emploi des cosse de haricot en cas de diabète pourrait réguler la glycémie et présenter une activité antioxydante. Cependant, des études cliniques concernant les extraits aqueux de gousse de haricot sont nécessaires. La cosse de haricot, alimentaire, n'est pas nocive et peut être employée en complément du traitement de diabète de type 2.



Ispaghul – *Plantago ovata* – Plantaginaceae

L'ispaghul, plante herbacée annuelle, est cultivée au Pakistan et en Inde. L'ispaghul est également appelé psyllium indien ou psyllium blond. Les graines et les téguments sont employés pour leur propriété médicinale. Les téguments correspondent à l'enveloppe séchée de la graine. (55) (61)

Emplois : Au niveau européen, les graines et le tégument de l'ispaghul sont utilisés sur la base d'un usage bien établi dans « le traitement de la constipation, et lorsqu'il est nécessaire d'obtenir des selles molles (interventions chirurgicales au niveau rectal ou anal, hémorroïdes, fissures anales) » selon le HMPC de l'EMA. De plus, le tégument d'ispaghul est employé sur la base d'un usage bien établi selon le HMPC « pour **augmenter l'apport quotidien de fibres alimentaires** chez les patients pour lesquels cela s'avère nécessaire : syndrome du côlon irritable avec constipation prédominante, **hypercholestérolémie** (sous contrôle médical) ». (62) L'ESCOP indique une utilisation des graines et des téguments dans le traitement d'une constipation occasionnelle. De plus, les téguments d'ispaghul sont indiqués en **complément d'un régime faible en graisse dans le traitement d'hypercholestérolémie** modérée selon l'ESCOP. (57)

En France, la note explicative de l'Agence du médicament revendique l'indication des graines et du tégument de la graine d'ispaghul par voie orale dans le « traitement symptomatique de la constipation ». (61)

Métabolites : Les graines d'ispaghul peuvent contenir jusqu'à 30 % de mucilages (dans l'enveloppe de la graine). Parmi eux, principalement une fraction polysaccharidique arabinoxylanique. Les graines contiennent également des lipides, des protéines, des stérols, des triterpènes et un iridoïde, l'aucuboside. (55)

Doses : Selon l'HMPC de l'EMA, les doses efficaces pour traiter la constipation sont de 8 à 40 grammes de graines d'ispaghul ou de 7 à 11 grammes de téguments d'ispaghul par jour, répartis en 3 prises et pris avec un volume suffisant de liquide. En général, pour 1 gramme de graine, il est nécessaire de boire 30 mL d'eau. (62) Dans le traitement d'une hypercholestérolémie, l'ESCOP recommande 2 ou 3 administrations par jour de 10 g de téguments d'ispaghul. (58)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Les graines et les téguments induisent un effet laxatif dû aux fibres alimentaires et mucilages qu'ils contiennent. En effet, ils augmentent la masse fécale puis le péristaltisme intestinal induit. (58) (62)

In vivo : -Une **réduction de l'hyperlipidémie et de l'athérosclérose** sont observées chez des animaux à la suite de l'administration de téguments d'ispaghul. (57)

-L'administration chez 10 sujets sains de 20 grammes par jour de téguments d'ispaghul **provoque une diminution de la digestion des graisses** et une augmentation de leur élimination fécale. (58)

-Les téguments améliorent la tolérance au glucose et induisent **une tendance glycémique plus faible**.

-Les graines d'ispaghul **diminuent la cholestérolémie** et **diminuent les pics glycémiques** en retardant l'absorption du sucre. (57)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Une administration juste avant le petit déjeuner et le dîner de 6,8 grammes de téguments d'ispaghul ou d'un placebo sur 18 patients diabétiques de type 2 montre que les téguments **réduisent la glycémie postprandiale** de 14% après le petit déjeuner et de 20 % après le dîner. (57)

-Plusieurs études montrent que les téguments d'ispaghul **diminuent les pics glycémiques** en retardant l'absorption du glucose. (57)

Cholestérolémie : -Les téguments d'ispaghul **diminuent le cholestérol total et le LDL-c**.

-3 administrations par jour de 5 g de tégument d'ispaghul, *versus* placebo, chez 125 diabétiques de type 2 pendant 6 semaines, induisent une réduction du cholestérol total, du LDL cholestérol, des triglycérides et une augmentation du HDL cholestérol. (58)

-Une étude est réalisée sur 340 patients présentant une hypercholestérolémie modérée : l'administration de 7 g et 10,5 g par jour de téguments d'ispaghul, *versus* placebo, montre une **diminution du LDL-c** respectivement de 8,7 % et 9,7 %. (57)

-Des téguments de graines sont administrés avec de l'atorvastatine, *versus* atorvastatine seule, pendant 8 semaines : les 2 groupes permettent une diminution équivalente du cholestérol. Cependant, moins d'effets indésirables sont constatés lors de l'association des téguments d'ispaghul à l'atorvastatine. (60)

Autres : -Une activité laxative de l'ispaghul est observée sur 170 patients (2 prises par jour de 5,1 g de téguments d'ispaghul). (57)

Effets indésirables : Les graines d'ispaghul peuvent engendrer des ballonnements. De rares cas de réactions allergiques ont été décrits. De plus, la formation de bégards peut être induite en cas de prise d'une quantité insuffisante de liquide lors de l'administration des graines. (62)

Interactions médicamenteuses : Une diminution d'absorption des médicaments surtout à marge thérapeutique étroite, des hypoglycémisants et des vitamines et minéraux, pris en même temps que l'ispaghul est démontrée. Il ne faut donc pas les administrer ensemble mais espacer les prises au minimum de 30 minutes à 1 heure. Les diabétiques doivent surveiller régulièrement leur glycémie. Les médicaments provoquant une diminution du péristaltisme (opioïdes) ne doivent pas être associés avec l'ispaghul car cela pourrait provoquer une obstruction gastro-intestinale. (55) (57) (60) (62)

Contre-indications : Une hypersensibilité au *P. ovata*, un changement brutal du transit intestinal, un défaut de défécation suite à l'emploi d'un autre laxatif, des troubles du transit gastro-intestinal (avec une maladie de l'œsophage, un blocage intestinal, ou une paralysie de l'intestin), des difficultés pour avaler, une douleur abdominale ou des saignements de causes indéterminées sont des contre-indications à l'emploi de *P. ovata*. En raison du manque de données les graines d'ispaghul ne doivent pas être administrées chez les enfants de moins de 6 ans. (62)

Conclusion : Les téguments d'ispaghul, conseillés en officine pour leurs effets laxatifs, montrent des activités bénéfiques sur la glycémie et le cholestérol, notamment dans les études cliniques chez des diabétiques de type 2. Des interactions de l'ispaghul avec les traitements antidiabétiques apportent un degré de vigilance. L'ispaghul peut être conseillé aux personnes diabétiques si celles-ci surveillent leur glycémie et si elles espacent les prises de médicaments de celle de l'ispaghul et si elles renforcent le contrôle de leur glycémie.



Konjac – Amorphophallus konjac – Araceae

Le konjac, originaire d'Asie, est cultivé au Japon. C'est une plante tropicale qui pousse dans les milieux chauds et humides. Le konjac est caractérisé par une fleur malodorante et d'importantes racines. Ces racines, des tubercules, sont coupées puis séchées et pulvérisées. La poudre obtenue peut être ajoutée aux préparations alimentaires ou pharmaceutiques. (55) (59)

Emplois : Au niveau européen, le konjac ne fait pas l'objet de monographie par le HMPC de l'EMA. La médecine traditionnelle chinoise utilise par voie orale les tubercules de konjac afin de **diminuer la glycémie et la lipémie**, mais également en tant que coupe faim. (59) (77) Deux allégations concernant les glucomannanes de konjac sont autorisées par l'EFSA. Celle-ci affirme que l'administration de 4 g de glucomannanes par jour participe au maintien d'une **cholestérolémie normale**. De plus, l'EFSA permet également l'allégation suivante, 3 administrations par jour de 1 g de glucomannanes **contribue à la perte de poids** dans le cadre d'un régime hypocalorique. (90)

En France, les glucomannanes de konjac sont également employés en cas de constipation et comme épaississants et gélifiants dans l'alimentation. (55) (59)

Métabolites : Le tubercule contient des polysaccharides, majoritairement des glucomannanes, de l'amidon et des protéines. (55)

Doses : Les doses recommandées ne sont pas clairement décrites dans la littérature. En revanche, en cas de constipation ou de surcharge pondérale le konjac est souvent employé à une dose de 0,5 à 2 grammes de poudre diluée dans un grand verre d'eau. (59) L'administration de 4 g de glucomannanes de konjac par jour participe au maintien d'une cholestérolémie normale selon l'EFSA. (90)

Propriétés pharmacologiques :

In vivo : -Le gel formé par les glucomannanes en présence d'eau induit une **diminution de l'absorption intestinale des graisses et des sucres**.

-Les glucomannanes montrent une activité hypocholestérolémiante, en diminuant notamment le LDL-cholestérol. (55)

-L'administration de glucomannanes de konjac à des souris rendues diabétiques induit une **diminution de la glycémie et la cholestérolémie**. (91)

Etudes cliniques :

Glycémie et cholestérolémie : -Une étude, réalisée pendant 28 jours, montre un effet **hypocholestérolémiant** ainsi qu'une **baisse de la glycémie** lors de l'administration de 3,6 grammes de glucomannanes de konjac par jour à 22 diabétiques de type 2 souffrant d'hypercholestérolémie. (92)

-Chez 20 diabétiques de type 2 (10 hommes et 10 femmes), l'administration de 1 g de glucomannanes de konjac 30 minutes avant l'ingestion d'une charge de glucose (75 g) met en évidence une diminution du pic de glycémie. L'administration à ces patients de 3 g par jour de glucomannanes, *versus* placebo, pendant 4 semaines induit une **diminution de la glycémie et du LDL cholestérol**. (93)

Poids : -L'administration quotidienne de 3 à 4 grammes de glucomannanes de konjac, répartis en 3 prises, aide à une perte de poids chez 50 patients. Cette posologie permet une bonne tolérance. (94)

Effets indésirables : L'administration de doses importantes de glucomannanes de konjac peut induire des troubles digestifs tels que des nausées et des diarrhées. Les intestins peuvent s'obstruer lorsqu'il y a un manque d'hydratation avec la prise de konjac. Il est important de boire une quantité suffisante d'eau lors de l'administration de glucomannanes de konjac. (59)

Interactions médicamenteuses : Les glucomannanes en présence d'eau, peuvent ralentir l'absorption des médicaments pris de manière concomitante. Une vigilance est à apporter pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insuline doivent renforcer leur surveillance glycémique. (59)

Contre-indications : Par précaution, le konjac ne doit pas être administré en cas de troubles de la déglutition et d'occlusion intestinale. (59)

Conclusion : Le konjac, habituellement employé pour aider à perdre du poids ou en cas de constipation, peut être administré chez un patient diabétique à distance de son traitement. Des études montrent une efficacité sur la régulation de la glycémie et de la cholestérolémie. En effet, l'EFSA revendique qu'une administration de 4 g de glucomannanes par jour participe au maintien d'une cholestérolémie normale. De plus, lors des études cliniques une diminution de la glycémie et de la cholestérolémie peuvent être bénéfiques chez les diabétiques de type 2 avec une administration quotidienne de 3 à 4 g de glucomannanes de konjac.



Lin – *Linum usitatissimum* – Linaceae

Le lin est une plante herbacée pouvant atteindre 1 mètre de haut. (59) Appelé lin domestique, lin cultivé ou lin des fileurs, il est cultivé dans toute l'Europe. (59) (61) Des fleurs aux pétales bleues, des petites feuilles lancéolées caractérisent le lin. Il est employé dans l'alimentation, la fabrication de fibres textiles, ou dans un usage médicinal (graines ou huile). (55)

Emplois : Au niveau européen, selon le HMPC de l'EMA, sur la base d'un usage bien établi, les graines de lin peuvent être employées dans des phytomédicaments pour « le traitement de la constipation habituelle et des situations où l'émission de selles molles est souhaitable ». Un usage traditionnel des graines de lin est également possible pour diminuer les troubles gastro-intestinaux. (62) L'ESCOP indique les graines de lin par voie orale, dans la constipation, le syndrome du côlon irritable, les maladies diverticulaires et dans le traitement de symptômes à court terme de gastrite et entérite et, en usage externe, dans les inflammations douloureuses de la peau. (57)

En France, la note explicative des Cahiers de l'Agence du médicament 1998 décrit une utilisation des graines de lin par voie orale dans le « traitement symptomatique de la constipation ». (61)

Métabolites secondaires : Les graines de lin comportent 45 % d'huile (riche en acides gras insaturés), 25% de protéines, 10% de mucilages. De plus, elles renferment des hétérosides cyanogènes (linustatine, néolinustatine), des glucosides de lignanes (sécoisolaricirésinol, matairésinol), et des glucosides phénylpropaniques. (55) (59) Les lignanes peuvent être dégradés par la flore intestinale et ainsi former des entérolignanes. Ceux-ci sont appelés « phytoestrogènes », car ils ont une affinité pour les récepteurs aux œstrogènes. (55)

Doses : L'HMPC de l'EMA recommande une administration, en cas de constipation ou de troubles gastro-intestinaux, de 10 à 15 grammes de graines de lin dans 150 ml d'eau, 2 ou 3 fois par jour. (62) Comme laxatif, 5 g de graines de lin finement broyées et trempées dans l'eau sont à administrer avec un grand verre d'eau 3 fois par jour selon l'ESCOP. (57)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Une alimentation riche en lignanes (15 mg/kg/j de sécoisolaricirésinol) pendant 8 semaines chez des lapins montre une **réduction du cholestérol total et du LDL-c, une augmentation du HDL-c**.

-Des lignanes peuvent interférer avec l'activité oestrogénique.

In vivo : -Les fibres contenues dans les graines de lin pourraient diminuer le risque de survenue de tumeur dépendante des estrogènes chez des cochons. (57)

-Les graines de lin ont montré qu'elles pouvaient induire un retard d'absorption des aliments et donc qu'elles pouvaient entraîner un **effet bénéfique sur le taux de glucose et de lipides sanguins**. Les graines peuvent inhiber l'athérosclérose chez des animaux. L'huile peut inhiber la production de radicaux oxygénés et augmenter le temps de saignement. L'huile de lin peut avoir un effet anti-inflammatoire. (62)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Une étude réalisée sur 8 diabétiques de type 2 montre que l'administration de graines de lin contenant des fibres alimentaires **diminue l'hyperglycémie** post-prandiale, en retardant la vidange gastrique. (57)

-29 diabétiques de type 2 consomment quotidiennement pendant un mois en complément de leur régime et de leur traitement habituel 10 g de poudre de graines de lin. Cette étude montre une **diminution de l'HbA1c (15%), de la glycémie à jeun (19%), du cholestérol total (14%), des triglycérides (17%), du LDL cholestérol (21%) et une augmentation du HDL cholestérol (11%)**. (62)

-L'administration quotidienne de 360 mg de lignanes de graine de lin pendant 12 semaines, chez 73 diabétiques de type 2 présentant une hypercholestérolémie, montre une **amélioration du contrôle glycémique (HbA1c)**, sans pour autant agir sur le contrôle de la glycémie à jeun et le taux de lipides. (60) (62)

Cholestérolémie : -28 études cliniques montrent une **réduction du cholestérol total et du LDL cholestérol**. En revanche aucune modification du HDL cholestérol et des triglycérides n'est observée. (60)

-22 hommes et 7 femmes en situation de pré ménopause avec une hypercholestérolémie consomment 50 g par jour de graines de lin (contenant 20 g de fibres) pendant 3 semaines. Cette étude permet d'observer une **diminution du cholestérol total (4,6%), du LDL cholestérol (7,6%)**. (57)

Tension artérielle : -L'administration durant 6 mois de 30 g de graines de lin broyées chez 110 patients souffrant d'hypertension a engendré une **baisse de la pression artérielle**. (60)

Autres : -Une étude montre que le lin est associé à une diminution du risque de survenue du cancer du sein. (55) (62)

-Les graines de lin administrées quotidiennement entre 6 à 24 g, pendant 3 mois à 55 patients constipés et présentant des irritations intestinales montrent un effet favorable en réduisant la constipation et les douleurs abdominales. (62)

Effets indésirables : Les graines de lin peuvent provoquer un étouffement lors de leur administration. Pour éviter cela, il est important d'ingérer une assez grande quantité de liquide. (57) De la même façon, les graines peuvent provoquer une obstruction intestinale. De plus, des flatulences et un inconfort intestinal peuvent être observés. Des rares cas d'allergie ont été constatés. (55)

Interactions médicamenteuses : L'huile de lin peut augmenter le temps de saignement. Par précaution, il ne faut pas l'administrer avec des anticoagulants ou de l'aspirine. (60) Les graines de lin sont à administrer à distance des autres médicaments (à marge thérapeutique étroite, hypoglycémifiants) puisqu'elles retardent leur absorption. Les diabétiques de type 2 doivent renforcer leur autosurveillance glycémique. (57) (60) (62) Afin d'éviter toute obstruction intestinale, il est recommandé de ne pas administrer les graines de lin avec des médicaments qui inhibent les mouvements du péristaltisme intestinal (lopéramide, opioïdes). (60) (62)

Contre-indications : Une atonie, une occlusion intestinale ou une douleur abdominale aiguë inexpliquée sont des contre-indications à l'emploi des graines de lin. (57) De plus, elles ne doivent pas être administrées chez les femmes présentant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein. (95) En effet, l'effet oestrogénique des graines de lin contre-indique leur emploi chez les femmes en cas de cancer hormonodépendant. (62)

Conclusion : Des études cliniques mettent en évidence une diminution de la glycémie (10 g/j de poudre de graines de lin), de la cholestérolémie (50 g/j de graine de lin) et la tension artérielle (30 g/j de poudre de graines de lin) chez des diabétiques de type 2. Les graines de lin peuvent être administrées chez des diabétiques à distance de leur traitement et dans le respect des contre-indications (occlusion intestinale, cancer hormonodépendant). Notons que la présence d'huile de lin en grande quantité dans les graines peut induire une prise de poids.



Luzerne – Medicago sativa – Fabaceae

La luzerne est une plante fourragère, atteignant 20 à 50 cm de hauteur. (55) (59) Elle est appelée alfafa, grand trèfle ou foin de Bourgogne. (56) Les Etats Unis sont les plus grands producteurs de luzerne. (96)
Les graines germées sont consommées. La luzerne possède également des propriétés médicinales. (55)

Emplois : Au niveau européen, la luzerne ne présente pas de monographie à l'HMPC de l'EMA. Selon la médecine traditionnelle indienne, la luzerne est employée en cas de fatigue, voire d'épuisement, en cas de troubles urinaires avec une présence de calculs, ou comme anti-inflammatoire, diurétique, **antidiabétique**, **antioxydant**, antimicrobien. (55) (59) (96)

En France, après, avoir été proposés aux femmes en pré ménopause ou ménopause pour en limiter les symptômes, des compléments alimentaires à base de luzerne sont désormais commercialisés pour les personnes souhaitant renforcer la vitalité de leurs phanères. (97)

Métabolites secondaires : La luzerne contient une grande quantité de protéines, soit 110 à 180 g/kg de drogue sèche. Toute la plante contient des saponosides triterpéniques (e.g. glycosides de soyasapogénols), des composés phénoliques à activité oestrogénique (isoflavones, coumestrol). (55) Les graines renferment une plus grande teneur en canavanine, un acide aminé avec un groupement guanidine. Cet acide aminé non protéique, dit toxique, disparaît au cours de la germination. Les graines contiennent aussi des tanins, du calcium, du phosphore, du fer et des vitamines A et C. (55) (96)

Doses : Il n'y a pas de doses clairement définies dans la littérature.

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -La luzerne possède une **activité antioxydante**, elle agit contre les radicaux libres. (96) La canavanine serait responsable d'une activité antioxydante. En effet, elle favorise la SOD et permet ainsi une diminution du stress oxydant chez des rats. (98)

In vivo : -Les saponosides de la luzerne administrés à des lapins et des singes montrent une **activité hypocholestérolémiante**.

-Une élimination fécale du cholestérol serait favorisée en administrant des saponosides à des souris. (55)

-Les saponines de luzerne montrent un effet hypocholestérolémiant chez des singes avec un régime hypercholestérolémiant.

-L'administration de luzerne à des animaux (rats, poulets, chiens) montre une **diminution de l'athérosclérose**.

-Une alimentation enrichie en luzerne met en évidence une **réduction glycémique** chez des animaux diabétiques.

-Des extraits aqueux de luzerne induisent une **stimulation de la sécrétion d'insuline**. (96)

Etudes cliniques :

Cholestérolémie : -Une étude réalisée chez 3 sujets sains montre un **effet hypocholestérolémiant** en administrant 60 à 80 g de graines de luzerne par jour.

-Une étude réalisée sur 8 patients présentant une hypercholestérolémie et ayant consommé 40 g de graines de luzerne 3 fois par jour pendant les repas durant 8 semaines permet d'induire une **diminution le LDL cholestérol** (5%). À la suite de l'arrêt d'administration de graines de luzerne le taux de LDL cholestérol est remonté.

Autres : -Un extrait de feuille (forme et dose non précisées) de luzerne met en évidence une diminution des symptômes de la ménopause avec une baisse des bouffées de chaleur et de la transpiration chez des femmes. (96)

Effets indésirables : La luzerne présente peu d'effets indésirables. La canavanine pourrait induire un lupus érythémateux. De plus, une forte quantité de canavanine peut engendrer des troubles digestifs. Par ailleurs, depuis son autorisation dans les compléments alimentaires à base de plantes par l'arrêté du 24 juin 2014 en France, la luzerne conduit à une mention sur l'étiquette du produit : elle doit contenir une mention visant à déconseiller l'administration de luzerne chez les femmes présentant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein. (55)

Interactions médicamenteuses : Aucune interaction médicamenteuse n'est mentionnée dans la littérature.

Contre-indications : La luzerne ne doit pas être employée chez les femmes enceintes ou allaitantes, en cas de lupus érythémateux ou de cancer hormonodépendant. (6) (55) (96) (99)

Conclusion : L'emploi de luzerne en association avec un traitement antidiabétique par voie orale n'est retrouvé dans des études cliniques chez l'homme. Elle exerce potentiellement un effet bénéfique sur la régulation glycémique chez des animaux. Cela doit être démontré chez l'homme. Cependant une activité hypocholestérolémiante pouvant être bénéfique chez un diabétique de type 2 dans le but de réduire le risque cardiovasculaire.



Melon amer – Momordica charantia – Cucurbitaceae

Le melon amer est une plante tropicale. Elle est surtout cultivée en Asie, au sud de l'Amérique, en Inde et à l'est de l'Afrique. Le fruit de la plante est utilisé en cuisine ou pour ses vertus médicinales. Son fruit de forme allongée rappelle celle des courges. (71) En mûrissant il laisse une amertume gustative d'où son nom « melon amer » ou parfois « courge amère ». (100)

Emplois : Au niveau européen, le melon amer ne présente pas de monographie de l'HMPC de l'EMA. Le melon amer est utilisé traditionnellement principalement pour ses propriétés antidiabétiques, mais aussi pour ses propriétés anti-inflammatoires, antivirales, anti cholestérol et cytotoxiques. Il est employé pour le traitement du diabète au sein des populations asiatiques, sud-américaines, indiennes et est-africaines. (60) (100) La population à l'est de l'Asie consomme le jus comme laxatif et pour **diminuer l'absorption intestinale des sucres**. (59) (60) Le fruit de la plante est consommé et bien connu pour son goût. (60)

Doses : Les doses de melon amer recommandées :

- 10 à 15 ml de jus de melon amer,
- 2 à 15 g de fruits séchés. (60)

Métabolites secondaires : Plus de 200 composants ont été retrouvés dans le melon amer. Le fruit du melon amer est riche en vitamines (A, B₁, B₂, B₃, B₉, C et E), en minéraux (potassium, calcium, zinc, magnésium, fer) et en fibres. Il contient des phénols, anthraquinones (flavonoïdes, isoflavones) qui lui confèrent des propriétés antioxydantes. Des terpènes (charantine), anthraquinones, vicine (alcaloïde) sont également retrouvés dans le melon amer. Les composants suivants sont retrouvés dans toute la plante : protéines (momorcharines, momordines), triterpènes glycosidiques, stérols, saponines, phénols (acide gallique, acide chlorogénique, catéchine). (60)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Les composants phénoliques du fruit lui confèrent des propriétés **antioxydantes**. (100)

-La momordine possède des propriétés abortives et antitumorales. (55)

-Les principaux composants réputés comme hypoglycémiants sont : polypeptide-P, charantine et vicine. Une **augmentation du niveau d'insuline, amélioration de la sensibilité à l'insuline, une diminution de l'absorption du glucose** en interférant sur les enzymes glucosidases.

-Le polypeptide-P est surtout intéressant chez les patients avec un diabète de type 1, car il mime l'action de l'insuline humaine.

In vivo : -L'administration d'un extrait éthanolique de melon amer à des rats permet de mettre en évidence une **diminution de l'hyperglycémie post-prandiale**. (100)

-L'injection sous-cutané de polypeptide-P a montré un **effet hypoglycémiant**. (56)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Les études cliniques sont peu nombreuses. Les résultats ne sont pas toujours concluants.

-Le contrôle glycémique n'a pas été mis en évidence lors d'une étude réalisée en 2012 avec des préparations à base de melon amer versus placebo. (60)

-Une étude montre que la consommation du melon amer diminue la formation de la cataracte diabétique, dépendante du niveau de la glycémie et permet un meilleur **contrôle glucidique**. (100)

Effets indésirables : Des effets indésirables sont observés suite à l'administration du melon amer : des douleurs abdominales, des diarrhées, des hémorragies utérines et des effets abortifs. Des cas d'hépatotoxicité et de coma hypoglycémique chez des rats sont observés. (56) (60)

Interactions médicamenteuses : Les interactions du melon amer avec d'autres médicaments ne sont pas recensées. (60)

Contre-indications : Le melon amer étant traditionnellement utilisé comme abortif, les femmes enceintes ne doivent pas le consommer. (100)

Conclusion : Les propriétés pharmacologiques du melon amer permettraient de diminuer la glycémie et d'améliorer la sensibilité à l'insuline. De plus, une activité antioxydante serait également observée. Le manque d'études cliniques et les résultats mitigés ne nous permettent pas de conseiller le melon amer en association avec un traitement antidiabétique.



Myrtillier – *Vaccinium myrtillus* – Ericaceae

Le myrtillier, dont les fruits sont les myrtilles ou airelle-myrtilles, est un sous-arbrisseau surtout retrouvé en Europe et en Amérique du nord. (55) (59) En France, ce buisson est surtout présent dans les bois, les montagnes et les Landes. (55) (59) (61) Les feuilles et les fruits de myrtille sont utilisés pour leurs propriétés thérapeutiques. (61)

Emplois : Au niveau européen, les feuilles de myrtille ne présentent pas de monographie du HMPC de l'EMA ni de l'ESCP. Cependant, la Commission E indique qu'elles sont employées « **dans le diabète sucré**, ainsi que dans la prévention et le traitement des maladies et troubles du tractus gastro intestinal, des reins et des voies urinaires, ainsi que des voies respiratoires, contre les rhumatismes, la goutte, les hémorroïdes, dans les troubles circulatoires, les problèmes cardiaques fonctionnels, comme stimulant du métabolisme et dépuratif en dermatologie ». (61) Les fruits frais et secs présentent chacun une monographie du HMPC de l'EMA. Ils sont indiqués traditionnellement pour le fruit sec dans « le traitement symptomatique de la diarrhée légère, des inflammations mineures de la muqueuse buccale », et pour le fruit frais « en cas de symptômes, d'inconfort et de lourdeur des jambes liés à des troubles circulatoires veineux mineurs, de fragilité capillaire cutanée ». (62) L'ESCP indique par voie orale l'emploi d'extrait de fruit de myrtille enrichie en anthocyanes dans le traitement symptomatique des troubles liés aux varices tels que jambes lourdes, et l'emploi du fruit sec de myrtille dans le traitement de diarrhées. (57)

En France, la note explicative de l'Agence du médicament (1998) reconnaît l'utilisation traditionnelle des feuilles et des fruits frais et secs de myrtille par voie locale et orale dans l'insuffisance veineuse et les hémorroïdes. Les feuilles et les fruits secs de myrtilles sont traditionnellement employés par voie orale dans le traitement des diarrhées légères. (55) (61)

Métabolites : Les feuilles de myrtille contiennent principalement des tannins condensés, des proanthocyanidols et des catéchols. Sont également présents, des flavonoïdes, des acides phénols et quelques alcaloïdes quinolizidiniques (myrtine, épimyrtine). (55) Du chrome et du manganèse sont également décelés. (61) Les fruits renferment principalement de l'eau, des sucres et des acides organiques. Ils contiennent aussi des flavonoïdes (hypéroside, quercitroside), des proanthocyanidols, des flavanols (épicatechol, catéchol) et des acides phénols. (55)

Doses : Les feuilles de myrtille sont utilisées dans des mélanges pour infusions dans lesquelles leur proportion peut aller jusqu'à 13 %. L'infusion nécessite 1 à 2,5 g de feuilles de myrtille sur lesquelles on verse l'eau bouillante, puis le mélange est filtré après 5 à 10 minutes. (61) En cas de diarrhées, l'HMPC de l'EMA recommande l'administration de 5 à 15 g de fruit sec de myrtille en décoction, 3 à 4 fois par jour. Le fruit frais de myrtille est administré sous forme d'extrait sec avec un DER [153-76:1] : 80 à 180 mg par jour (max 540 mg par jour) est la dose recommandée par l'HMPC de l'EMA. (62) L'ESCP recommande une administration de 320 à 480 mg par jour d'extrait standardisé de fruit de myrtille ou de 20 à 60 g par jour de fruit sec de myrtille. (58)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Les anthocyanosides du fruit de myrtille empêchent chez des lapins l'agrégation plaquettaire.

-Les anthocyanosides du fruit de myrtille **piègent les radicaux libres**, facilitent la régénération de la rhodopsine. (55)

-Une **activité antioxydante** d'extrait aqueux de feuilles de myrtille est démontrée. Cette action est mise en évidence par l'augmentation de la synthèse du glutathion. De plus, un extrait hydroéthanolique inhibe l' α -glucosidase. (101)

In vivo : -Un extrait de feuilles de myrtille chez des rats rendus diabétiques induit une **diminution de la glycémie, et du taux de triglycérides**. Le chrome induirait une action hypoglycémiante. (61)

-Les anthocyanosides du fruit de myrtille permettent d'observer une action vasoprotectrice et antiœdémateuse chez des animaux en per os ou en intraveineux.

-Un extrait hydro-alcoolique de fruit de myrtille administré chez des rats diabétiques montre un **effet hypolipémiant**. (55)

-L'administration à des souris de 250 ou 500 mg/kg d'extrait de fruit de myrtille riche en anthocyanines **inhibe** au niveau hépatique la **peroxydation lipidique**. (57)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Une alimentation enrichie en myrtilles, soit 22,5 g de fruit de myrtille 2 fois par jour, pendant 6 semaines **améliore la sensibilité à l'insuline** chez 32 patients obèses et insulino-résistants. (60) (102)

Complications diabétiques : -L'administration à 10 diabétiques de type 2 de 480 mg par jour d'extrait standardisé de fruit de myrtille **améliore la rétinopathie diabétique** en diminuant ou stoppant l'hémorragie rétinienne. (57)

-30 études montrent une meilleure acuité visuelle en lumière atténuée dû aux anthocyanosides des myrtilles. (55)

Troubles cardiovasculaires : -Une étude montre que l'administration quotidienne de 330 mL de jus de myrtille pendant 4 semaines chez des patients à haut risques cardiovasculaires induit une diminution de la PCR.

-Une étude réalisée sur 47 patients possédant des troubles vasculaires, versus placebo, montre une amélioration de la douleur, la lourdeur, l'œdème, l'articulation des doigts et de la paresthésie en administrant un extrait de 480 mg de fruit de myrtille pendant 30 jours. (57)

Effets indésirables : Aucun effet indésirable n'est décrit dans la littérature lors de l'administration des baies ou des feuilles. (57) (60)

Interactions médicamenteuses : Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée. En revanche, les baies de myrtille peuvent favoriser l'action de médicament antiagrégant plaquettaire. (60)

Contre-indications : Une hypersensibilité aux baies ou aux feuilles de myrtille est une contre-indication. (62)

Conclusion : Les feuilles et les fruits du myrtillier ont des propriétés antidiabétiques intéressantes (diminution de la glycémie et augmentation de la sensibilité à l'insuline) mais peu d'études sont disponibles. Concernant les complications diabétiques, les fruits du myrtillier montrent des activités bénéfiques : antioxydantes, hypolipémiantes, amélioration la rétinopathie diabétique. Notons que les feuilles et les fruits ne possèdent ni de toxicité ni d'interaction avec le traitement antidiabétique. Afin d'améliorer le contrôle du diabète, des fruits de myrtille peuvent être administrés chaque jour (45 g selon l'étude clinique).

Nopal – *Opuntia ficus indica*.
***Opuntia streptacantha* – Cactaceae**



Le nopal ou figuier de barbarie, est un cactus. Il a surtout été utilisé au Mexique mais son utilisation s'étend de plus en plus : Europe, nord de l'Amérique, Royaume Uni. (60) Les parties du nopal employées sont les fruits et les cladodes, rameaux ayant l'apparence d'une feuille. (55) (56) (60)

Emplois : Au niveau européen, le cladode du nopal ne présente pas de monographie selon le HMPC de l'EMA. Le nopal est traditionnellement employé au Mexique dans le **contrôle du diabète** et dans l'alimentation. (55)

Métabolites : Le cladode du nopal est très riche en fibres, principalement un mucilage (acide galacturonique) dans les jeunes cladodes. Le fruit du nopal contient des bétalaïnes (pigment rouge-violet). (55) (60)

Doses : Les doses employées au Mexique sont de 3 grammes par jour de drogue séchée. (56)

Propriétés pharmacologiques :

In vivo : -Des propriétés anti-inflammatoires des cladodes de nopal sont décrites.

-Les cladodes de nopal montrent une **activité antioxydante** et une prévention des lésions hépatiques causées chimiquement. (60)

-Un effet **antioxydant** et **piégeur de radicaux libres**, dû aux bétalaïnes contenues dans les fruits de nopal est démontré. (55)

In vitro : -Un extrait aqueux de cladode de nopal **améliore le métabolisme glucidique** (diminution de la glycémie) chez des rats rendus diabétiques. (103)

-Les cladodes de nopal protègent la muqueuse gastrique chez des rats. (60) (104)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Une étude réalisée au Mexique montre un **effet hypoglycémiant** des cladodes administrés à des diabétiques. (60)

-15 patients ont ingéré 2 capsules de 200 mg d'Opundia™, puis 30 minutes après ils ont consommé 75 g de glucose. Les résultats sont également recueillis 16 semaines après les premiers résultats. L'Opundia™ **réduit la glycémie** avec une sécurité d'emploi à long terme. 1 capsule d'OpunDia™ contient 200 mg du mélange d'extrait aqueux de cladode (75%), et d'extrait aqueux de peau de fruit de nopal (25%). (105)

Autres : -Un extrait d'*O. ficus indica* stimule la synthèse du glycogène musculaire à la suite d'un exercice physique. (60)

Effets indésirables : : Aucun effet indésirable n'est décrit dans la littérature lors de l'administration du fruit du nopal. (60)

Interactions médicamenteuses : La présence de fibre dans les cladodes de nopal nécessite d'administrer les médicaments à marge thérapeutique étroite ou les hypoglycémiants à distance du nopal, car une diminution de

l'absorption de ceux-ci pourrait être induite. Un traitement antidiabétique nécessite une autosurveillance glycémique, dû au risque d'hypoglycémie. (56) (60)

Contre-indications : Aucune contre-indication n'est décrite dans la littérature lors de l'administration du fruit du nopal. (60)

Conclusion : Les fruits et cladodes du nopal sont employés dans l'alimentation et semblent sûrs. Cependant, les études cliniques réalisées ne sont pas assez nombreuses pour affirmer l'effet sur la glycémie et éventuellement l'activité antioxydante bénéfique des cladodes et des fruits du nopal à une dose déterminée. En cas d'emploi du nopal avec un traitement antidiabétique, un renforcement de l'autosurveillance glycémique est nécessaire.



Oignon – *Allium cepa* – Amaryllidaceae

L'oignon est une plante herbacée vivace employée dans l'alimentation dans le monde entier.

Le bulbe est la partie de l'oignon utilisée. Il est employé comme condiment et légume dans l'alimentation de tous les jours. Des propriétés médicinales le caractérisent également. (55)

Emplois : Au niveau européen, le bulbe d'oignon ne présente pas de monographie selon le HMPC de l'EMA en raison du manque de données disponibles. En Afrique, il est employé par voie orale en cas de toux, de bronchite, d'asthme, de difficultés digestives avec flatulences et douleurs, et parfois en cas d'**hypertension artérielle** et de **diabète**. (62) (106) Par voie locale, il est employé dans le traitement de piqures d'insectes, petites brûlures, blessures, furoncles, verrues et bleus. (62) Selon la Commission E, le bulbe d'oignon est employé en cas de troubles digestifs et de perte d'appétit. (56)

En France, la note explicative de l'Agence du médicament (1998) ne retient pas dans sa liste le bulbe d'oignon. (55)

Métabolites : Le bulbe de l'oignon contient des fructanes, des polysaccharides, des saponosides, des stérols, des flavonoïdes (glycosides du quercétol) et des composés soufrés. Ces composés soufrés sont essentiellement l'isoalliine (dérivé sulfoxyde-L-cystéine) et d'autres composés dérivant de la cystéine (dérivés sulfoxydes, alkylcystéines, alcénylcystéines). Lorsque le bulbe d'oignon est coupé, l'alliinase dégrade les sulfoxydes en acide pyruvique et en alkythiosulfates. Ces composés instables permettent la synthèse de disulfures. Le sulfoxyde-L-cystéine est transformé en S-oxyde de thiopropanal. (55)

Doses : En cas de diabète ou d'hypertension artérielle, il est recommandé de consommer quotidiennement 20 g de bulbe d'oignon. (56)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Sur des animaux, l'oignon possède des **propriétés hypoglycémiantes**. (107)

-La S-méthyl-cystéine induit une **hypoglycémie**. (62)

-Le jus d'oignon montre une activité antimicrobienne. (55)

-Une activité antioxydante et anti-inflammatoire serait induite par la quercétine. (107)

-Les composés soufrés induisent une action antiagrégante plaquettaire, fibrinolytique. (55)

-Des extraits d'oignon **inhibent l' α -amylase** (porc) et **l' α -glucosidase** (rat). (62)

-Les composés soufrés contrôlèrent la glycémie et normaliseraient l'hexokinase, l'HMG CoA réductase et le glucose 6 phosphatase. (107)

In vivo : -Chez des rats un extrait d'oignon contenant une forte teneur en quercétol **augmente l'absorption du glucose par les tissus périphériques**, améliore la résistance à l'insuline et **inhibe le stress oxydant**. (107)

-Des rats rendus diabétiques ont reçu durant 15 jours une alimentation contenant 12% d'oignon, cela n'a pas permis de montrer une diminution de la glycémie.

-Le jus d'oignon administré à des rats pendant 4 semaines montre une activité **antioxydante, hypoglycémiante**, une amélioration des lésions rénales et hépatiques.

- Un extrait liquide d'oignon administré à des rats durant 30 jours induit une **activité hypoglycémiant et antioxydante** (diminution des activités de la superoxyde dismutase).
- Une alimentation enrichie en lipides chez des lapins recevant du sulfate S-méthyl-cystéine pendant 45 jours montre un effet bénéfique sur le **contrôle lipidique** (diminution du cholestérol total, et des triglycérides).
- Un extrait aqueux d'oignon administré chez des rats (0,5 mL/kg/j) exerce une activité antithrombotique. (62)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Une **diminution de la glycémie** est décrite suite à l'administration, durant 15 jours, de 20 grammes 3 fois par jour d'oignon frais. (62)

Cholestérolémie : -L'administration de jus d'oignon en une dose (préparé à partir de 50 grammes d'oignon) met en évidence une **diminution légère du cholestérol**. (62)

Autres : -L'administration régulière du bulbe d'oignon pourrait diminuer le risque de survenue du cancer de l'estomac. (55)

Effets indésirables : Un asthme bronchique, une réaction de dermatite de contact et une rhino conjonctivite sont mentionnés. (62)

Interactions médicamenteuses : Une interaction avec les anticoagulants est à prendre en compte (risque de saignements). (62)

Contre-indications : Les contre-indications à l'emploi du bulbe d'oignon ne sont pas décrites.

Conclusion : Les métabolites du bulbe d'oignon exercent des effets pharmacologiques notables sur la glycémie et les complications cardiovasculaires associées au diabète (hypercholestérolémie, stress oxydant). Les études cliniques, peu nombreuses, sont réalisées sur un petit nombre de patients. Les doses semblent importantes pour avoir une activité. Cette plante, utilisée dans l'alimentation quotidienne, ne présente pas de risque avec un traitement antidiabétique.



Olivier – *Olea europaea* – Oleaceae

L'olivier est un arbre commun pouvant atteindre 10 mètres de haut. Originaire d'Asie, il est surtout cultivé dans les pays méditerranéens. Les fruits (olives) et l'huile qu'il contient à maturité sont utilisés dans l'alimentation. Les feuilles sont utilisées pour leurs propriétés médicinales. (59)

Emplois : Au niveau européen, les feuilles d'olivier sont indiquées traditionnellement « pour favoriser l'élimination rénale » d'eau selon l'HMPC de l'EMA. (62) L'EFSA autorise l'allégation suivante « les polyphénols présents dans l'huile d'olive contribuent à **protéger les lipides sanguins contre le stress oxydatif** ». (55) (65)

En France, la note explicative de l'Agence du médicament (1998) reconnaît l'utilisation traditionnelle, par voie orale, des feuilles d'olivier pour « faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, et faciliter l'élimination rénale d'eau », de l'huile d'olive « comme cholérétique et cholagogue ». (55) En Allemagne, les feuilles d'olivier sont traditionnellement employées comme **hypotensives et en prévention d'une athérosclérose**. (62) Les feuilles d'olivier seraient employées **dans les diabètes légers** (grossesse, obésité). (59) En effet, aux Iles Canaries, des infusions de feuilles d'olivier sont utilisées comme hypoglycémiantes. (62)

Métabolites : Les feuilles d'olivier renferment différents séco-iridoïdes tels que l'oleuropéoside, le diester méthylique de l'oléoside, le ligstroside, l'oleuroside et de l'oléacine (génine de type aldéhyde séco-iridoïde). Elles contiennent aussi des triterpènes, des flavonoïdes (lutéolol, rutoside, glycosides de l'apigénol et des acides phénols (acide caféique). (55) L'huile renferme de l'hydroxytyrosol, 3-4-dihydroxyphenylethanol. (108)

Doses : Traditionnellement, pour un effet diurétique, il est recommandé de consommer les feuilles d'olivier quotidiennement pendant 2 à 4 semaines selon le HMPC de l'EMA à raison de : 10 g (feuilles fraîches) ou 5 g (feuilles sèches) dans 150 mL d'eau bouillante en décoction pour atteindre 100 mL, 2 fois par jour ; 7 à 8 g de feuilles sèches dans 150 mL d'eau bouillante en infusant 30 minutes, 3 à 4 fois par jour ; une dose de 6 à 10 g de plante coupée, soit 600 mg d'extrait aqueux sec, jusqu'à 3 fois par jour (30g/j) ; 200 à 275 mg de poudre de plante 3 à 5 fois par jour, jusqu'à 1375 mg par jour. (62) Selon l'EFSA, une consommation journalière de 20 g d'huile d'olive (contenant au moins 5 mg d'hydroxytyrosol) permet de lutter contre le stress oxydatif. (65)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Les extraits de feuilles d'olivier montrent une activité antimicrobienne (contre *Salmonella typhi*, *Vibrio paraeoliticus*, *Streptococcus aureus*).

-Un extrait de feuilles d'olivier met en évidence une action antivirale ainsi qu'une inhibition de l'agrégation plaquettaire. (62)

-Les composés phénoliques, extraits des feuilles d'olivier, exercent une activité **antioxydante** sur des cellules épithéliales de rats. Cette action est interprétée par une baisse des radicaux libres. (62) (109)

-Les extraits de feuilles d'olivier sont **hypoglycémiants** en **inhibant** l'activité des **alpha-amylases** humaines. L'inhibition de ces enzymes est provoquée par les flavonoïdes et les triterpènes contenus dans les extraits.

In vivo : -Un extrait de feuille d'olivier contenant de l'oleuropéine montre une action antivirale.

-500 mg par kg d'un extrait éthanolique de feuilles d'olivier administré à des rats par voie intra gastrique pendant 15 jours montre une activité **hypocholestérolémiant**.

-Les extraits de feuilles d'olivier montrent un effet **favorable sur le système cardiovasculaire** (hypotenseur, anti arythmique). (62)

-La **tension artérielle** est **normalisée** chez un rat rendu hypertendu ayant administré un extrait de feuilles d'olivier. (55)

-Un extrait de feuille d'olivier administré à des lapins induit une **baisse de la glycémie**.

-Plusieurs études réalisées sur des rats sont favorables à **l'action hypoglycémiante** des feuilles d'olivier. L'oleuropéoside est l'un des composants qui a montré cette activité par deux mécanismes : il **augmente l'action de l'insuline et la captation périphérique de glucose**. Son activité est perceptible pour une dose minimale de 16 mg par kg administrée à des rats rendus diabétiques sous forme de décoction.

-Un extrait de feuilles d'olivier (100, 250 et 500 µg) met en évidence une action sur la glande thyroïde (hyperthyroïdie).

-Un extrait hydro-alcoolique de feuilles d'olivier (40 mL/kg) permet d'induire un effet diurétique chez des rats. (62)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Une étude montre qu'un extrait de feuilles induit une **augmentation de la sensibilité de l'insuline**.

-L'EFSA admet en 2014 un manque d'études cliniques pour admettre qu'une consommation d'extrait aqueux de feuilles augmente la tolérance au glucose.

Troubles cardiovasculaires : -Une supplémentation en huile d'olive dans l'alimentation de 7000 sujets après 4 ans provoque une **diminution des accidents cardiovasculaires** et de la mortalité. (55)

Tension artérielle : -Dans une étude, 2 groupes de patients présentant une hypertension artérielle sont formés : le 1^{er} comprend 12 patients qui n'ont jamais eu de traitement anti-hypertenseur, le 2nd comprend 18 patients ayant été traités par un anti-hypertenseur. Après l'arrêt du traitement anti-hypertenseur sur 15 jours pour le 2nd groupe, les patients des 2 groupes ont consommé sur 2 semaines des gélules placebo remplacées ensuite par des gélules contenant 400 mg d'extrait aqueux de feuilles d'olivier 4 fois par jour pendant 3 mois. La **tension artérielle a diminué** dans les 2 groupes et aucun effet secondaire n'a été mentionné. (62)

-Un extrait éthanolique de feuilles séchées d'olivier avec un DER [3-7:1] administré à 232 sujets montre un **effet antihypertenseur**. (62)

-L'huile d'olive consommée régulièrement diminuerait légèrement la pression artérielle. (55)

Effets indésirables : Des effets indésirables comme une toux, des maux de tête, des vertiges et un inconfort musculaire sont mentionnés dans une étude clinique. (62)

Interactions médicamenteuses : Aucune interaction médicamenteuse n'est décrite dans la littérature. (62)

Contre-indications : Une hypersensibilité aux feuilles d'olivier ou en cas d'apport hydrique limité (maladie cardiaque, rénale) sont des contre-indications. (62)

Conclusion : Les feuilles d'olivier possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes en cas de diabète (contrôle glycémique, cholestérolémie diminuée, tension artérielle régulée, propriété antioxydante). Les études cliniques menées sont favorables à l'emploi de celles-ci dans le diabète, mais les formes et doses ne sont pas assez précisées. L'huile d'olive (20 g/j) est conseillée selon l'EFSA afin de protéger les lipides du stress oxydant.



Pissenlit – *Taraxacum officinale* – Asteraceae

Le pissenlit, appelé dent-de-lion ou laitue de chien, est une plante herbacée. (59) Elle est retrouvée dans les prairies et les champs des régions humides de l'hémisphère nord. (61) La racine et les parties aériennes sont utilisées pour leur propriétés médicinales. (55)

Emplois : Au niveau européen, la racine et les feuilles de pissenlit sont traditionnellement utilisées « pour augmenter le volume urinaire, comme adjuvant en cas de trouble urinaire bénin », la racine est traditionnellement employée « pour soulager les symptômes dus à des troubles digestifs mineurs et en cas de perte temporaire d'appétit » selon le HMPC de l'EMA. (62) L'ESCOP revendique l'utilisation de feuilles de pissenlit afin d'améliorer la production d'urines et de la racine de pissenlit dans la restauration des fonctions hépatiques et biliaires, dans la perte d'appétit, et en cas de dyspepsie. (57)

En France, la note explicative de l'Agence du médicament (1998) revendique l'utilisation traditionnelle des racines et feuilles du pissenlit « comme cholérétique et cholagogue, pour favoriser l'élimination rénale d'eau », et une utilisation traditionnelle pour les racines « pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ». (61)

Métabolites : La racine de pissenlit contient surtout des sels de potassium, de l'inuline et du fructose. Elle contient aussi des acides phénols, des alcools triterpéniques pentacycliques (taraxastérols, pseudotaraxastérols), des esters d'inositol. Des lactones sesquiterpéniques (eudesmanolides, germanocrolides, guianolides) retrouvées dans le pissenlit sont responsables de son amertume. (55) (59)

Les feuilles renferment principalement des acides phénols (dérivés de l'acide caféique, acide chlorogénique), des sels de potassium, des flavonoïdes. De l'acide taraxinique est également contenu dans les feuilles. (55)

Doses : En cas de troubles digestifs ou de perte d'appétit, l'HMPC de l'EMA recommande d'administrer les racines de pissenlit séchées en décoction [ou infusion] à raison de 4 [à 10] g, jusqu'à 3 fois par jour, ou sous forme d'un extrait sec éthanolique avec un DER [5,6-8,4:1] jusqu'à 600 mg par jour. Les feuilles de pissenlit sont employées, afin d'augmenter le volume urinaire selon le HMPC de l'EMA, en infusion à raison de 4 à 10 g de feuilles séchées jusqu'à 3 fois par jour, ou sous forme d'extrait éthanolique fluide avec un DER [1:1], 4 à 10 mL jusqu'à 3 fois par jour. (62)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Des activités **antioxydantes** et anti-inflammatoires sont induites par un extrait aqueux de racine de pissenlit. (55)

-Des extraits aqueux de feuilles de pissenlit montrent un effet diurétique plus important que ceux de racines administrées à des rats.

-Un extrait éthanolique de parties aériennes de pissenlit met en évidence une **sécrétion d'insuline**.

-L'acide chlorogénique serait impliqué dans l'activité hypoglycémiante en inhibant le glucose 6 phosphatase.

In vivo : -La plante entière administrée à des animaux (1 à 2 g/kg) montre un **effet hypoglycémiant** chez des animaux sains. En revanche, cet effet n'est pas montré chez des animaux diabétiques.

-Un extrait aqueux de parties aériennes de pissenlit induit une **inhibition de l' α -amylase**.

-Une activité **antioxydante** est induite par des extraits de racines, feuilles et tiges de pissenlit. (62)

-Des extraits éthanoliques de racines exercent un effet antiagrégant plaquettaire. (57)

-25 g/kg de racine séchée de pissenlit administré à des souris sous forme d'un extrait aqueux et éthanolique ne montre pas d'hypoglycémie.

-Une diminution de la cholestérolémie et de la triglycéridémie est constatée à la suite de l'administration d'un extrait aqueux de pissenlit chez des souris. Le *T.officinale* montre des propriétés potentiellement **antiathérogènes** en **diminuant la cholestérolémie**, en exerçant un effet anti-inflammatoire et une activité **antioxydante** (catalase et glutathion augmenté, superoxyde dismutase diminuée). (62)

-Chez des rongeurs, un extrait aqueux de racine de pissenlit est diurétique à forte dose et protecteur hépatique. (55) (60)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Un cas d'**hypoglycémie** est montré chez une femme présentant un diabète de type 2 traité par insuline à la suite de l'ingestion de feuilles de pissenlit en salade (dose non précisée). Lors de l'arrêt de l'ingestion de feuilles de pissenlit les symptômes d'hypoglycémie ont cessé. (55) (110)

Autres : -Le résultat observé d'une étude réalisée sur 17 sujets sains sur 24h, montre une augmentation de la fréquence des urines à la suite d'administration d'un extrait éthanolique de feuilles de pissenlit. (60)

Effets indésirables : Le pissenlit ne présente pas de toxicité. Il peut rarement provoquer des réactions allergiques cutanées, des douleurs gastriques et une hyperacidité. (55) (57) (60) Un cas d'**hypoglycémie** est observé chez une femme avec un DT2 traité par insuline. (55) (111)

Interactions médicamenteuses : Une vigilance est à apporter avec les médicaments influençant la kaliémie. Les patients traités de façon concomitante par du lithium et des plantes diurétiques peuvent subir une déshydratation. Le lithium pourrait alors exercer un effet toxique. (62) Il est mentionné que chez les insuffisants rénaux et cardiaques ainsi que chez les **diabétiques**, cette plante est à utiliser avec précaution du fait de sa teneur en potassium. (55) (62)

Contre-indications : Le pissenlit ne doit pas être administré chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants de moins de 12 ans et en cas d'ulcère, d'hyperkaliémie ou d'obstruction des voies biliaires. (60) (62)

Conclusion : Le manque d'études cliniques ne permet pas de prouver les activités pharmacologiques décrites (insulinosécrétion, antioxydante, hypocholestérolémiante et antiathérogène) des feuilles ou des racines de pissenlit en cas de diabète de type 2. En outre, un cas d'hypoglycémie étant rapporté, une vigilance est à apporter en cas d'administration de pissenlit avec un traitement antidiabétique. De plus, le pissenlit ne doit pas être employé en cas d'insuffisance rénale.



Pommier – *Malus sylvestris* – Rosaceae

Le pommier est un arbre fruitier commun pouvant aller jusqu'à 10 mètres de hauteur. Il existe depuis 5 000 ans en Asie occidentale. La pomme, fruit consommé, existe sous de nombreuses variétés. La pomme et l'écorce de tige de pommier peuvent être employées pour leurs vertus médicinales. (55) (80)

Emplois : Au niveau Européen, le pommier ne présente pas de monographie à l'HMPC de l'EMA. L'EFSA retient deux allégations concernant les pectines de pommes, « **contribuent au maintien d'une cholestérolémie normale** » et « **contribuent à atténuer la hausse de la glycémie après le repas** » sont autorisées par l'Union Européenne (selon le règlement du Journal officiel de l'Union Européenne n°432/2012). (65)

En France, purifiées, les pectines de pommes sont plus particulièrement employées chez les nourrissons en cas de diarrhées et dans le traitement symptomatique des régurgitations. De plus, elles permettent de réguler le transit en permettant d'augmenter le volume des selles. En pharmacotechnie, les pectines de pommes sont utilisées comme gélifiants ou agents stabilisants. (55) (80)

Métabolites : La pomme contient des sucres, des acides organiques et des pectines. Les pectines de la pomme sont retrouvées dans ses parois. Ce sont des polysaccharides complexes appelés polygalacturonanes. Ils sont très hydrophiles et sont obtenus à partir de pommes fraîches (0,5 à 1,6 % de sa masse).

L'écorce de tige de pommier contient de la phlorizine, un O-glucoside de dihydrochalcone. (55)

Doses : Il n'y a pas de doses maximales recommandées. En revanche la dose minimale pouvant permettre à une régulation du cholestérol et de la glycémie sont respectivement 6 grammes et 10 grammes par jour de pectines de pomme. (65)

Propriétés pharmacologiques :

- Les pectines de pommes ont la propriété d'épaissir au contact de l'eau notamment au niveau gastrique.
- Les pectines de pomme diminuent l'**absorption du glucose** au niveau intestinal.
- L'excrétion des acides biliaires est augmentée par les pectines de pomme. (55)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Pendant 8 semaines, 8 femmes et 4 hommes diabétiques de type 2 ont consommé 15 g par jour de fibres de pommes (contenant 2,5 g de pectines) en complément de leur régime alimentaire. Le résultat de l'étude montre un **meilleur contrôle du glucose et de l'HBA_{1c}**. (112)

-L'administration par voie parentérale de phlorizine induit une glycosurie en inhibant la réabsorption de glucose par le rein, la phloridzine a inspiré le développement de molécules utilisées avec ou sans la metformine dans le traitement du diabète de type 2 (dapagliflozine, canagliflozine). (55)

-12 diabétiques de type 2 ont administré quotidiennement 20 g de pectines de pomme pendant 4 semaines. L'étude met en évidence une augmentation de la tolérance au glucose. (113)

Cholestérolémie : -277 sujets (sur 7 études) ont ingéré 2 à 10 grammes par jour de pectines de pomme qui ont engendré une **diminution de la cholestérolémie totale** (-0,07mmol/l). (55)

-L'administration quotidienne de 17 g d'un mélange de fibres (guar et pectine de pomme, quantité de chaque indéterminée) **diminue la cholestérolémie de 11,3 %** au cours de 3 premières semaines. (114)

-12 g de pectines de pomme, administrés quotidiennement pendant 3 semaines, ont **diminué de 8 % la cholestérolémie**. (112)

Effets indésirables : Les effets indésirables ne sont pas décrits dans la littérature.

Interactions médicamenteuses : Les pectines de pommes peuvent diminuer l'absorption des médicaments pris de façon concomitante. La prise des pectines de pomme doit donc être évitée ou espacée le plus possible en cas de traitement à marge thérapeutiques étroite. Une autosurveillance glycémique des diabétiques traités par ADO ou insuline doit être renforcée. (55) Les pectines de pomme pourraient entraîner une moindre biodisponibilité des vitamines et des minéraux (en se complexant avec eux). (55)

Contre-indication : Aucune contre-indication n'est décrite dans la littérature.

Conclusion : Les pectines de pomme peuvent être administrées chez les diabétiques de type 2 afin de réguler la glycémie (10 g/j) mais aussi afin de limiter une complication cardiovasculaire telle que l'hypercholestérolémie (6 g/j). Cependant, les diabétiques doivent renforcer leur contrôle glycémique à cause des pectines pouvant diminuer l'absorption des médicaments pris de façon concomitante.

Psyllium – *Plantago afra*,
Plantago indica* – *Plantaginaceae



Le psyllium fait partie d'une variété de plantain.

Cette herbe annuelle de petite taille est présente dans les régions sablonneuses notamment du bassin méditerranéen. Le *Plantago afra* se cultive en Provence, tandis que le *Plantago indica* se cultive en Espagne et au Maroc. La graine de ces herbes est employée pour ses propriétés médicinales. (59) (55)

Emplois : Au niveau européen, les graines de psyllium sont utilisées sur la base d'un usage bien établi dans le « traitement de la constipation, et lorsqu'il est nécessaire d'obtenir des selles molles (interventions chirurgicales au niveau rectal ou anal, hémorroïdes, fissures anales) » selon le HMPC de l'EMA. (62) Les graines de psyllium sont indiquées, selon l'ESCOP, dans le traitement d'une constipation occasionnelle et pour faciliter la défécation dans certaines situations (hémorroïdes, grossesse). (57) L'allégation « dans le cadre d'un régime pauvre en graisses saturées et en cholestérol » est autorisée aux fabricants par la FDA (Food and Drug Administration). Elle permet d'établir un lien entre **une possible réduction des risques cardiovasculaires** et la consommation de 10 grammes de psyllium par jour. (55)

En France, la note explicative de l'Agence du médicament (1998) revendique l'indication des graines de psyllium par voie orale dans le « traitement symptomatique de la constipation ». (61)

Métabolites secondaires : La graine comporte des protéines (15 à 18%), des lipides à acides gras insaturés (5 à 10%), des stérols, de petites quantités d'alkaloïdes, d'iridoïdes (aucuboside) et des sucres (10 à 12% mucilages). (55)

Doses : L'usage bien établi des graines de psyllium dans le traitement de la constipation permet d'administrer de 25 à 40 grammes par jour répartis en 3 prises avec un volume suffisant de liquide. En général, pour 1 gramme de graine, il est nécessaire de boire 30 ml. (62)

Propriétés pharmacologiques :

In vivo : -Les graines de psyllium augmentent le volume du contenu intestinal, puis la stimulation du péristaltisme permet une accélération du transit. (62)

-Des graines de psyllium administrées à des souris induisent une **diminution du cholestérol total** et une **augmentation du HDL-c**. (62)

Etudes cliniques :

Glycémie : -34 hommes diabétiques de type 2 présentant une légère hypercholestérolémie ont absorbé 5,1 g de graines de psyllium 2 fois par jour pendant 8 semaines. Cette étude, réalisée *versus* placebo, montre **une diminution du cholestérol total (13%), du LDL cholestérol (8,9 %) et du glucose post-prandial (10%)**. (55) (115)

-L'administration de 15 g de graines de psyllium à 12 diabétiques de type 2 montre une **diminution de l'index glycémique** des aliments et permet donc d'**aider la régulation glycémique**. (62)

Cholestérolémie : -L'administration journalière de 10 grammes de psyllium induit une **baisse du cholestérol total** (-0,028 mmol/l pour une consommation de 1 gramme de psyllium) et du **LDL cholestérol** (-0,029 mmol/l pour une consommation de 1 gramme de psyllium) chez des patients présentant une hypercholestérolémie modérée. (55)

-15 g de graines de psyllium administrés quotidiennement chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie et traités par simvastatine 10 mg induisent la même diminution de cholestérol total que des patients souffrant d'hypercholestérolémie traités par simvastatine 20 mg. (60)

Autres : -L'administration de psyllium permet une diminution de la constipation en augmentant la masse fécale. 3,4 g de graines de psyllium administrées 3 fois par jour pendant 20 jours chez 68 personnes constipées. Une baisse de la constipation, pour 55 d'entre eux, s'est accompagnée d'une **diminution de la cholestérolémie** et d'une perte de poids. (62)

Effets indésirables : Peu d'effets indésirables sont induits par les graines de psyllium. Elles peuvent engendrer des ballonnements. De rares cas de réactions allergiques ont été décrits. De plus, la formation de bézoards peut être induite en cas de prise d'une quantité insuffisante de liquide lors de l'administration des graines. (58) (62)

Interactions médicamenteuses : Une diminution d'absorption des médicaments (à marge thérapeutique étroite) des vitamines et des minéraux pris en même temps que les graines de psyllium est démontrée. Il est nécessaire d'espacer les prises au minimum de 30 minutes à 1 heure. Les diabétiques doivent surveiller régulièrement leur glycémie. Les médicaments provoquant une diminution du péristaltisme (opioïdes) ne doivent pas être associés avec le psyllium car ils pourraient provoquer une obstruction gastro intestinale. (58) (62)

Contre-indications : L'emploi des graines de psyllium est contre-indiqué en cas de modifications brutales du transit, de saignements non diagnostiqués, d'inefficacité laxative, d'occlusion ou de paralysie intestinale et de difficultés lors de la déglutition. (62) L'administration chez les enfants de moins de 6 ans et une hypersensibilité aux graines de psyllium contre indique l'emploi de celles-ci. (58)

Conclusion : Les graines de psyllium, conseillées en officine pour leurs effets laxatifs, montrent des activités bénéfiques sur la glycémie et la cholestérolémie. Cependant des interactions avec les traitements antidiabétiques apportent un degré de vigilance. Les graines de psyllium peuvent être conseillées aux personnes diabétiques, à raison de 10,2 g à 15 g par jour, si celles-ci surveillent assidument leur glycémie et si elles espacent les prises de médicaments des graines de psyllium.



Soja – Glycine max – Fabaceae

Le soja est une plante herbacée annuelle. La graine est employée depuis très longtemps dans l'alimentation asiatique (lait, tofu). Les graines de soja (l'huile, les protéines et les lécithines) sont utilisées pour leur propriétés médicinales. (55) (59)

Emplois : Au niveau européen, les lécithines de soja sont traditionnellement utilisées « en cas de fatigue temporaire et de sensation de faiblesse » selon le HMPC de l'EMA. (62) La Commission E revendique une utilisation favorable des lécithines en cas d'**hypercholestérolémie**. (62) L'huile de soja est traditionnellement utilisée « pour le soulagement symptomatique des affections de la peau sèche associées à un eczéma récurrent léger » selon le HMPC de l'EMA. (62) L'allégation « les protéines de soja, incluses dans un régime pauvre en graisses saturées et en cholestérol, **peuvent réduire le risque de maladie cardiovasculaire en abaissant les taux de cholestérol sanguin** » est autorisée aux Etats Unis par la FDA. (55)

En France, l'huile de soja raffinée est utilisée dans l'alimentation. Elle est aussi employée en pharmacie pour permettre une nutrition par voie parentérale afin d'apporter un apport calorique suffisant (acides gras essentiels). Les graines de soja sont employées dans l'alimentation pour leur richesse en protéines (alimentation animale, substitution de la viande). (55) La graine de soja est également employée dans les compléments alimentaires dans le traitement d'**hypercholestérolémie**, l'huile de soja est recommandée dans les **préventions des risques cardiovasculaires**, et le soja est également employé afin de diminuer les symptômes de la ménopause. (59)

Métabolites : Les graines de soja contiennent des protéines (35 à 45 %), des glucides (15 à 35%), des lipides (15 à 20%, dont 2 à 3% de phospholipides telles que la lécithine), des saponosides à génine triterpénique et des isoflavones (0,8 à 1,6%). (55)

L'huile de soja contient des acides gras insaturés (acide linoléique, linoléique et oléique surtout). L'insaponifiable de soja se compose de stérols et de tocophérols (vitamine E). (55) (59)

Doses : Traditionnellement employées en cas de fatigue, les lécithines de soja sont administrées selon l'HMPC de l'EMA à raison de 750 à 2700 mg, 2 à 3 fois par jour. (62) Pour diminuer la cholestérolémie, 3,5 g de phospholipides sont administrés quotidiennement selon la Commission E. (56) (62) Un apport journalier de 25 g par jour de protéines de soja est recommandé par la FDA afin de réduire le risque cardiovasculaire en diminuant la cholestérolémie. (55)

Propriétés pharmacologiques :

- Les lécithines de soja induisent une **hypcholestérolémie** sur des animaux.
- Une activité protectrice des lécithines de soja sur des cellules hépatiques de 8 espèces animales est démontrée.
- Les isoflavones de soja ont la capacité d'interagir avec les récepteurs des œstrogènes. (62)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Une étude randomisée en double aveugle réalisée sur 25 patients diabétiques, avec un traitement ADO, montre qu'une alimentation enrichie en fibres et en protéines de soja pendant 12 semaines **améliore le contrôle de leur diabète (HbA1c)** et **permet une diminution de la glycémie post-prandiale**. (116)

Cholestérol : -Les protéines de soja administrées tous les jours (50 g) **diminuent le taux de cholestérol** et de **triglycérides**. (55)

-L'administration de 25 à 30 g par jour de protéines de soja induit une **diminution du LDL-c** de 0,16 à 0,23 mmol/L. (55)

-Une étude réalisée pendant 8 mois sur 12 patients présentant une hypercholestérolémie, ne permet d'observer aucun résultat positif sur les taux de cholestérol, de triglycérides en administrant respectivement 1,2 et 2,4 g de lécithines de soja les 4 premiers mois puis les 4 suivants. (62)

Autres : -L'administration de 70 mg d'isoflavones par jour à 75 femmes induit une diminution des bouffées de chaleur. (55)

Effets indésirables : Des réactions allergiques et des troubles gastro-intestinaux ont été mentionnés. (62)

Interactions médicamenteuses : L'administration de soja peut modifier l'absorption de lévothyroxine et interagir avec la warfarine. L'isoflavone de soja ne doit pas être administrée avec le tamoxifène (modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes). (55) (62)

Contre-indication : L'administration d'isoflavones de soja est contre-indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer hormonodépendant et en cas d'hypersensibilité. (62)

Conclusion : Les protéines de graines de soja peuvent améliorer le contrôle glycémique et la cholestérolémie. Le respect des contre-indications (cancer hormonodépendant, hypersensibilité) permet l'emploi chez les diabétiques de type 2 de 25 g par jour de protéines de soja afin de réduire le risque cardiovasculaire en diminuant la cholestérolémie.



Théier – *Camellia sinensis* – Theaceae

Le théier est un petit arbre dont on consomme une tisane élaborée à partir des feuilles de thé vert ou de thé noir. (61) Il est principalement cultivé au sud-est de l'Asie, en Afrique et en Amérique. (59) Les feuilles de thé noir subissent un processus de fermentation avant le séchage qui modifie leur composition. Les feuilles ont d'abord été employées pour leurs propriétés médicinales avant de voir l'usage comme boisson se répandre dans le monde entier. (55)

Emplois : Au niveau européen, les feuilles de thé vert sont traditionnellement employées « pour le soulagement de la fatigue et la sensation de faiblesse » selon le HMPC de l'EMA. (62)

En France, la note explicative de l'Agence du médicament (1998) revendique une utilisation traditionnelle des feuilles de théier par voie orale « dans le traitement symptomatique des diarrhées légères, dans les asthénies fonctionnelles, comme adjuvant des régimes amaigrissants, pour favoriser l'élimination rénale d'eau ». (61)

Métabolites : Les feuilles de thé vert contiennent majoritairement des composés phénoliques (>20%). Parmi eux on observe des acides phénols (acide chlorogénique, acide caféique), des esters galliques de glucose (tannins é galliques), des composés flavaniques dits « catéchines » (gallate épigallocatechol = EGCG, épicatechol, gallate épicatechol = ECG, catéchol, gallocatechol), des flavonoïdes (hétérosides de flavanols) et des proanthocyanidols. Elles renferment aussi des protéines (15-20%), des glucides (5%), de la caféine (2 à 4%), des acides aminés (3%). (55) Les feuilles de thé noir contiennent des méthylxanthines (théophylline, théobromine, caféine), des composés flavaniques (catéchines). La quantité de catéchines est 6 fois moins importante que dans les feuilles de thé vert. Au cours de l'étape d'oxydation, les théaflavines se forment. (55) (61)

Doses : Les feuilles de thé vert sont traditionnellement employées en cas fatigue, sous forme d'infusion, selon le HMPC de l'EMA à raison de 1,8 à 2,2 g, 3 à 5 fois par jour et sous forme de poudre à raison de 390 mg 3 fois par jour. (62) Une tasse de thé (200 mL) contient environ 45 mg de caféine. (117)

Propriétés pharmacologiques :

In vitro : -Un extrait méthanolique des feuilles de thé vert montre une activité antibactérienne. (62)

-Les flavanes et théaflavines ont une activité **antioxydante** et **piègent les radicaux libres**. Ils inhibent la peroxydation de lipides. (55) (62) L'EGCG, présent en grande quantité dans le thé vert, **piège le méthylglyoxal**. (42)

In vivo : -Une activité stimulante est démontrée suite à l'administration de feuilles de thé vert à des souris. (62)

-Des propriétés antimutagènes des flavanols du thé vert sont démontrées. (55)

-200 mg d'EGCG/kg administré quotidiennement à des rats pendant 3 semaines augmente la sensibilité à l'insuline.

-L'administration de 2 g de feuilles de thé vert dans 100 mL d'eau à des souris en surpoids montre une **diminution du poids**, associé à une **diminution de la cholestérolémie** et de la **triglycéridémie**. (62)

-Une activité anticancéreuse est montrée par des extraits et infusions de thé vert et de l'EGCG. (55)

-Chez des rats rendus hypertendus, l'administration de 200 mg/kg/j d'EGCG pendant 3 semaines, provoque une **diminution de la pression artérielle** et une **amélioration du tonus vasculaire**. (118)

Etudes cliniques :

Glycémie : -Une étude sur 17413 sujets sains montre que la consommation de thé vert, soit 6 tasses par jour, **réduit le risque d'apparition du DT2 de 33%**. (62)

-Une étude réalisée chez 56 patients obèses et hypertendus montre que l'administration chaque jour pendant 3 mois d'une capsule d'extrait de thé vert (379 mg) **diminuait la tension artérielle, la glycémie à jeun et la résistance à l'insuline**. (60) (119)

Troubles cardiovasculaires : -Plusieurs études montrent que la consommation d'infusion de thé vert induit un **effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire**. (55)

-Une étude sur 3454 sujets montre qu'une administration de 3 à 4 tasses de thé par jour **diminue l'athérosclérose**. (62)-42 patients atteints d'une maladie cardiovasculaire administrent 300 mg d'EGCG, l'analyse permet d'observer une amélioration de la fonction endothéliale 2 heures après la dose. (120)

› Cholestérol : -Le thé vert induit une **baisse de la cholestérolémie** (0,15 à 0,20 mmol/L). Plusieurs études ne montrent pas de diminution significative de la cholestérolémie à la suite d'administration de thé vert. (60) (62)

› Tension artérielle : -Une consommation quotidienne de thé vert (≥ 120 mL), pendant 1 an, **diminue le risque d'hypertension artérielle**. Cet effet est constaté lors d'une étude réalisée sur 1507 sujets sans antécédent d'hypertension. (62)

Autres : -Une étude Japonaise réalisée sur 12 ans montre qu'une consommation de 3 à 4 tasses par jour d'infusion de thé diminuerait la mortalité globale. Cette diminution de la mortalité s'est renforcée en consommant 10 tasses par jour. (55) (62) Les études sur la perte de poids ne sont pas toutes convaincantes. L'administration quotidienne pendant 3 mois chez des femmes obèses de 300 mg d'EGCG ne permet pas d'observer un effet réel sur le poids. Lors de 6 études, des patients en surpoids ont administrés 270 à 645 mg de catéchines conduisant à une infime perte de poids (-0,04kg). (55) Une étude réalisée sur 80 patients obèses a permis de mettre en évidence une perte de poids $7,0 \pm 1,6$ kg en administrant quotidiennement 250 mg d'EGCG ainsi que 150 mg de caféine pendant 3 mois. (62)

Effets indésirables : Des effets indésirables sont décrits tels que des douleurs abdominales, des nausées, des flatulences, des maux d'estomac. Un surdosage (> 300 mg caféine) en consommant plus de 6 tasses de thé entraîne des agitations, et des tremblements. Plusieurs cas d'hépatites sont décrits, mais d'autres analyses sont nécessaires avant d'affirmer cela. (55) (62)

Interactions médicamenteuses : Les feuilles de thé vont réduire l'action des médicaments sédatifs, en raison de leur teneur en caféine. Les effets indésirables des médicaments sympathomimétiques peuvent être augmentés par la consommation de feuilles de thé. De plus, l'INR a été diminué au cours d'une étude. (60)

Contre-indications : L'emploi de feuilles de thé vert est contre-indiqué en cas d'ulcère gastroduodénal, d'hyperthyroïdisme et de **troubles cardiovasculaires** (hypertension, arythmie...etc). (62)

Conclusion : Les feuilles de thé vert couramment employées, sont à utiliser avec précaution. En effet, les feuilles de thé vert sont contre indiquées en cas de troubles cardiovasculaires car elles contiennent de la caféine (le DT2 est un facteur de risque cardiovasculaire). Néanmoins, selon les études cliniques, les propriétés des feuilles thé sont intéressantes pour limiter le risque de survenue du DT2 et les troubles cardiovasculaires.

3.3. Discussion : analyses des constituants et mécanisme d'action de ces plantes

La phytothérapie employée dans le diabète de type 2 accompagne le traitement et ne se substitue pas au régime alimentaire voire au traitement antidiabétique oral. Les recherches bibliographiques nous ont permis d'élaborer une liste de plantes pouvant être employées dans le diabète de type 2 :

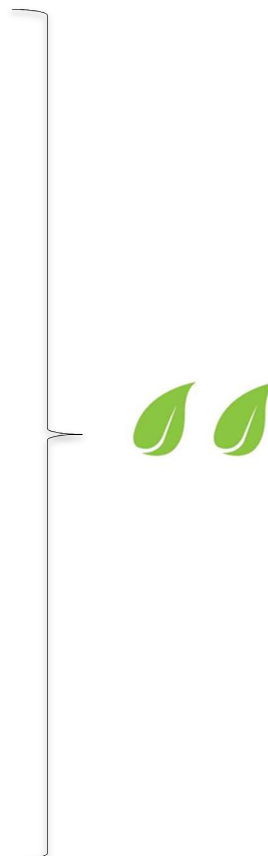
Plantes employées avec les traitements antidiabétiques en respectant les interactions éventuelles, sans toxicité, et présentant un intérêt dans la prise en charge du diabète de type 2 :

- Ail, *Allium sativum*
- Fenugrec, *Trigonella foenum graecum*
- Ispaghul, *Plantago ovata*
- Psyllium, *Plantago afra*, *Plantago indica*



Plantes pouvant être employées avec les traitements antidiabétiques avec précaution, car il y a une possibilité d'interactions et l'intérêt dans la prise en charge du diabète de type 2 est incertain :

- Artichaut, *Cynara scolimus*
- Avoine, *Avena sativa*
- Cannelier, *Cinnamomum verum*-*Cinnamomum cassia*
- Chardon-Marie, *Silybum marianum*
- Fucus, *Fucus vesiculosus*
- Guar, *Cyamopsis tetragonolobus*
- Guggul, *Commiphora wightii*
- Haricot, *Phaseolus vulgaris*
- Gymnema, *Gymnema sylvestre*
- Konjac, *Amorphallus konjac*
- Lin, *Linum usitatissimum*
- Myrtille, *Vaccinium myrtillus*
- Nopal, *Opuntia ficus indica*-*Opuntia streptacantha*
- Oignon, *Allium cepa*
- Olivier, *Olea europea*
- Pommier, *Malus sylvestris*
- Soja, *Glycine max*
- Théier, *Camelia sinensis*



À l'aide des fiches élaborées, nous pouvons classer chaque drogue végétale en fonction de son mécanisme d'action. Ainsi, ces drogues :

- contribuent à faire baisser la glycémie (diminution/régulation de l'absorption du glucose ou stimulation de la production d'insuline ou
- diminuent les risques de complications associées au diabète (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, obésité abdominale ou stress oxydant).

Les mécanismes d'action, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses liées à l'usage de ces drogues végétales ont été synthétisés ainsi que les drogues végétales à privilégier dans ces domaines. Nous n'avons pas traité dans ce travail la phytothérapie employée dans la perte de poids ce sujet a notamment été abordé dans la thèse d'exercice en pharmacie d'A. Geneslay et un article destiné aux professionnels de santé en découlant. (121) (122)

3.3.1. Phytothérapie hypoglycémiante

a) Diminution de l'absorption du glucose : plantes à fibres alimentaires

Définition des fibres alimentaires

Les fibres, dites « fibres alimentaires », sont, selon l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) des dérivés glucidiques (oligosaccharides et polysaccharides) pouvant être associés à de la lignine ou d'autres composants non glucidiques d'origine végétale. Les fibres peuvent être également des polymères glucidiques synthétiques ou hémi synthétiques. Elles proviennent de l'intérieur des cellules des végétaux ou de leurs parois. Elles se distinguent par leur caractère plus ou moins hydrosoluble. Les fibres insolubles dans l'eau sont essentiellement la cellulose, l'hémicellulose et la lignine. En revanche les polysaccharides complexes tels que les pectines, les mucilages et les gommes sont des fibres hydrosolubles. (12) (55)

Indication

Selon l'ANSES, les fibres sont indiquées en première intention pour réguler le transit intestinal. Elles pourraient également prévenir le cancer colorectal. De plus, chez des patients présentant une hypercholestérolémie ou un diabète, elles permettent de **réduire et retarder l'absorption du cholestérol et des oses**. (55) Un apport en fibres alimentaires est donc bénéfique en cas de diabète non insulino-dépendant.

Mécanisme d'action

Les fibres ne peuvent être ni digérées ni absorbées au niveau intestinal. (123) Leur caractère hydrophile leur permet au niveau gastrique et intestinal de piéger l'eau et ainsi de gonfler. Cette activité leur permet de participer à un effet de satiété, et donc d'être employées dans les régimes amaigrissants. Les fibres auraient également un effet favorable sur la glycémie. En effet, plusieurs études montrent qu'il y a moins de personnes diabétiques lorsque la population consomme beaucoup de fibres. Selon d'autres études, les fibres solubles tel que

les pectines et la gomme guar, administrées à fortes doses (>25 g/j) en complément de l'alimentation réduisent la vitesse d'absorption du glucose au niveau de l'intestin. En effet, elles engendreraient une moindre activité des enzymes digestives (amylases) dû à la formation de gels amplifiant la viscosité du bol alimentaire. (55) (124) (125) L'alpha amylase est une enzyme salivaire et pancréatique qui permet la lyse des disaccharides en glucose. En inhibant l'action de celle-ci, la glycémie post prandiale est diminuée car le glucose est moins bien absorbé au niveau intestinal ou son absorption est retardée. (8) On note que l'apport moyen journalier en fibres de la population des pays industrialisés est de 20 à 25 grammes. Or, les valeurs recommandées, nettement plus importantes, sont de 35 g par jour de fibres. (55)

Effets indésirables et précautions d'emploi

L'HMPC de l'EMA recommande d'être prudent en cas de co-administration de fibres alimentaires et de médicaments (surtout à marge thérapeutique étroite)¹³. (126) En effet, une moindre absorption des médicaments et donc un sous dosage est possible en raison de l'augmentation de viscosité du bol alimentaire entraînée par la prise de fibres alimentaires. Pour les mêmes raisons, l'autosurveillance glycémique doit être renforcée en raison des risques d'hypoglycémies possibles. (62) (122) Les drogues végétales contenant des fibres peuvent induire des flatulences, des ballonnements. Afin d'éviter une intolérance digestive, les doses peuvent être administrées progressivement. L'administration de fibres chez les jeunes enfants n'est pas recommandée. (55)

¹³ Les médicaments à marge thérapeutique étroite sont essentiellement : antivitamin K, antiépileptique, lithium, immunosuppresseurs, digitalique, théophylline, antiarythmiques, lithium, ciclosporine.

b) Plantes hypoglycémiantes à retenir

Compte-tenu des études cliniques réalisées, les plantes à fibres retenues ainsi que les formes et doses d'utilisation sont récapitulées dans le tableau 5.

Droque végétale	Partie de drogue	Forme	Dose
Avoine, <i>Avena sativa</i>	Fruit	Poudre	4 g/j de glucanes
Fenugrec, <i>Trigonella foenum graecum</i>	Graine	Poudre	25 g/j
Fucus, <i>Fucus vesiculosus</i>	Thalle	Extrait sec	250 mg/j
Guar, <i>Cyamopsis tetragonolobus</i>	Graine	Poudre	8 g/j
Haricot, <i>Phaseolus vulgaris</i>	Cosse	Poudre	1,2 à 1,6 g
Ispaghul, <i>Plantago ovata</i>	Tégument	Granulés	6,8 g 2 fois/j
Konjac, <i>Amorphallus konjac</i>	Tubercule	Poudre	3,6 g/j de glucomannanes
Lin, <i>Linum usitatissimum</i>	Graine	Poudre	10 g/j
Pommier, <i>Malva sylvestris</i>	Fruit	Poudre	10 g/j de pectines
Psyllium, <i>Plantago afra</i> , <i>Plantago indica</i>	Graine	Poudre	10,2 à 15 g/j

Tableau 5 : Drogues végétales hypoglycémiantes contenant des fibres

Drogues végétales susceptibles de diminuer la glycémie par d'autres mécanismes

Notre étude a également mis en évidence des drogues végétales susceptibles de diminuer la glycémie par d'autres mécanismes. (Tableau 6) Notons que des mécanismes correspondent à ceux des médicaments employés dans le DT2. (Annexe I)

- Certaines drogues végétales agiraient en régulant la sécrétion d'insuline, notamment en favorisant la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas (i.e. extrait aqueux de feuilles d'*Eucalyptus globulus*, trigonelline de graines de *Trigonella foenum graecum*, thalle de *Fucus vesiculosus*, fruit de *Momordica charantia*, parties aériennes de *Taraxacum officinale*, éleuthéroside de racine d'*Eleutherococcus senticosus*),
- Les métabolites secondaires d'autres drogues végétales pourraient augmenter le nombre de récepteurs à l'insuline comme évoqué avec certaines molécules (i.e. ginsénosides des racines de *Panax ginseng*), et mimer l'activité de l'insuline (i.e. proanthocyanidols d'écorce de *Cinnamomum cassia*),
- Le transport du glucose pourrait être facilité ainsi que son stockage sous forme de glycogène (i.e. feuilles d'*Eucalyptus globulus*), ou l'absorption du glucose par les tissus

périphériques pourrait être augmentée (i.e. quercétol du bulbe d'*Allium cepa*, oleuropéoside de feuilles d'*Olea europea*),

- La suppression du goût sucré serait décrite, en mâchant des feuilles de *Gymnema sylvestre*, selon la médecine chinoise et indienne,
- La diminution du glucagon pourrait être induite (i.e. *Trigonella foenum graecum*).

Drogue végétale	Partie de drogue	Forme	Dose (étude clinique)	Rapport bénéfice/risque favorable
Cannelier de Chine, <i>Cinnamomum cassia</i>	Ecorce	Poudre	3 g/j	Oui
Eleuthérocoque, <i>Eleutherococcus senticosus</i>	Racine	—	—	Non
Eucalyptus, <i>Eucalyptus globulus</i>	Feuille	—	—	Non
Ginseng, <i>Panax ginseng</i>	Racine	Poudre	—	Non
Gymnema, <i>Cinnamomum cassia</i>	Feuille	—	—	(Plutôt) Oui
Melon amer, <i>Momordica charantia</i>	Fruit	—	—	Non
Oignon, <i>Allium cepa</i>	Bulbe	Bulbe frais	20 g 3 fois/j	Oui
Olivier, <i>Olea europea</i>	Feuilles	Extrait (non précisé)	—	Non
Pissenlit, <i>Taraxacum officinale</i>	Parties aériennes	—	—	Non

Tableau 6 : Drogues végétales hypoglycémiantes selon différents mécanismes d'action possible

Nous retiendrons, le cannelier de Chine et l'oignon. L'écorce de cannelier de chine possède une monographie de contrôle à la Pharmacopée européenne permettant d'affirmer une qualité de la drogue. Elle ne possède de monographie à l'HMPC de l'EMA. Mais cependant, les études cliniques recensées permettent son emploi chez un diabétique de type 2 avec une surveillance glycémique renforcée. Le bulbe d'oignon, employé dans l'alimentation, ne présente pas de risque au cours du diabète. De plus, une étude clinique permettrait d'affirmer une utilisation efficace et sans risque au cours du diabète. Cependant, il ne possède pas de monographie à l'HMPC de l'EMA.

Les feuilles de gymnema mâchées, diminueraient le goût sucré et donc engendreraient une moindre consommation de sucre. Nous nous sommes interrogés sur le contrôle de cette drogue, car elle n'est pas répertoriée au sein de la Pharmacopée européenne. L'herboristerie Cailleau vend le gymnema sous forme de feuilles en vrac et exerce les contrôles internes nécessaires. Cailleau Herboristerie fait partie des adhérents au Syndicat National des Compléments Alimentaires (SYNADIET) et permet donc d'affirmer qu'il s'engage à respecter

une charte de qualité. (127) Cependant, il manque des informations concernant les feuilles mâchées (fraîches, sèches, quantités etc.).

Le manque d'information (formes, doses, études cliniques) sur les autres drogues ne nous permet pas d'obtenir un rapport bénéfice/risque favorable.

Notons que différents mécanismes d'action, non liés à la présence de fibres, du fenugrec, du fucus et du haricot sont mentionnés pour leur activité hypoglycémiante. Sur le plan biochimique, nous avons retrouvé l'action de 4 drogues végétales (chardon marie, ginseng, oignon, pissenlit). Leur activité sur la glucose 6 phosphatase normaliserait la glycémie.

3.3.2. Phytothérapie et complications du diabète

Un patient avec un syndrome métabolique présente plus de risque de développer un incident cardiovasculaire. Une étude danoise (STENO-2) permet de démontrer une diminution de 50% des complications micro et macro vasculaires du diabète de type 2 en limitant la survenue du syndrome métabolique (moins de consommation de graisses saturées, traitement par hypocholestérolémiant, hypotenseur). De ce fait, une limitation du syndrome métabolique (notamment l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle) permet de diminuer la survenue d'une complication vasculaire liée au diabète de type 2. (8)

a) Drogues végétales et prévention de l'hypertension artérielle

Parmi les drogues végétales dites hypotensives (bulbe d'*Allium sativum*, écorce de cannellier de Chine, graine de *Linum usitatissimum*, feuilles d'*Olea europea* et feuilles de *Camellia sinensis*), seule l'ail peut être employée dans le cadre d'une hypertension artérielle avec un rapport bénéfice/risque favorable.

b) Dyslipidémie

Plusieurs mécanismes sont observés afin de réduire la dyslipidémie induite par le diabète de type 2. On observe principalement le mécanisme lié aux fibres alimentaires, mais également celui lié aux phytostérols, aux dérivés soufrés et éventuellement aux acides phénols. (56)

Les fibres alimentaires vont agir selon le même mécanisme décrit ci-dessus pour diminuer la glycémie. Les fibres solubles dans l'eau forment un gel et piègent de nombreuses molécules (stérols, acides biliaires) empêchant leur transport et leur absorption. Les fibres solubles diminuent le taux de cholestérol dans le sang chez des animaux. De plus des études cliniques sont réalisées. Elles ont montré qu'une consommation quotidienne d'un gramme de fibres diminuait le taux de cholestérol sanguin de 0.045 mmol/L et le taux de HDL-c de 0.057 mmol/L. La consommation journalière de fibres est bénéfique sur la survenue des événements cardiovasculaires et a été prouvée dans des études cliniques réalisées chez l'homme. Par exemple, l'une d'entre elles met en évidence

que l'administration de 10 grammes supplémentaires de fibres induit une baisse de 14 % de survenue d'accident coronarien. (55)

Parmi ces drogues végétales, sur la base des études cliniques, nous pouvons sélectionner les drogues contenues dans le tableau 7.

Droque végétale	Partie de droque	Forme	Dose
Avoine, <i>Avena sativa</i>	Fruit	Poudre	3 g β -glucanes/j
Fenugrec, <i>Trigonella foenum graecum</i>	Graine	Poudre	25 g/j
Guar, <i>Cyamopsis tetragonolobus</i>	Graine	Poudre	10 g/j
Ispaghul, <i>Plantago ovata</i>	Tégument	Granulés	7 à 15 g/j
Konjac, <i>Amorphallus konjac</i>	Tubercule	Poudre	3 à 4 g/j de glucomannanes
Lin, <i>Linum usitatissimum</i>	Graine	Poudre	50 g/j
Pommier, <i>Malva sylvestris</i>	Fruit	Poudre	6 g/j de pectines
Psyllium, <i>Plantago afra</i> , <i>Plantago indica</i>	Graine	Poudre	10 à 15 g/j

Tableau 7 : Drogues végétales hypocholestérolémiantes à fibres

Les phytostérols des plantes possèdent une structure chimique voisine de celle du cholestérol. (6) (55) La différence structurelle repose sur l'addition de carbone(s) (un ou deux) sur leur chaîne latérale. (55) Des études chez l'animal et l'Homme montrent qu'il y a une compétition de ces molécules lors de l'absorption intestinale. Les phytostérols diminuent l'absorption du cholestérol au niveau de l'intestin en inhibant son agrégation dans les micelles. Leur action se manifeste par une diminution du cholestérol et du LDL. Cette activité est exercée par les stanols ou les stérols. Les stanols proviennent d'une réduction des stérols. L'administration journalière de 2 grammes de stanols ou de stérols induit une réduction de 8 à 10 % du taux de LDL. Cet effet est perçu dans les 2 à 3 semaines à la suite de l'administration des stanols ou stérols. (6) (55)

Parmi ces drogues végétales, sur la base des études cliniques, nous pouvons sélectionner : le soja (25 g par jour de protéines de *Glycine max*). L'administration d'isoflavones de soja est contre-indiquée en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer hormonodépendant ou en cas d'hypersensibilité.

Les dérivés soufrés contenus dans certaines plantes semblent agir sur les dyslipidémies. Les mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés. Ils agiraient en inhibant l'activité de l'HMG-CoA réductase, enzyme nécessaire à la synthèse hépatique de cholestérol. (56) (60)

Au final, des plantes montrent une inhibition de la synthèse hépatique du cholestérol. Les plantes auraient une action bien déterminée même si le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé (Figure 10).

Les acides phénols (notamment la cynarine présente dans l'artichaut) et flavonoïdes pourraient diminuer la cholestérolémie. (56) (Figure 10)

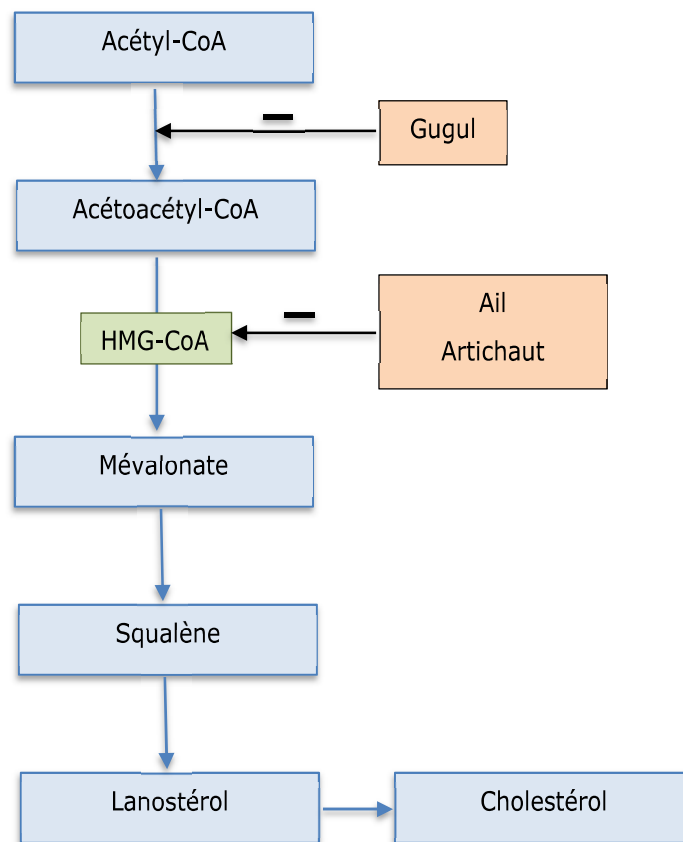


Figure 10 : Action inhibitrice des plantes sur la synthèse de cholestérol (56)

Parmi ces drogues végétales, sur la base des études cliniques, nous pouvons sélectionner celles du tableau 8.

Droque végétale	Partie de drogue	Forme	Dose	Précautions
Ail, <i>Allium sativum</i>	Bulbe	Poudre	900 à 1380 mg/j	Surveiller l'INR en cas de traitement par anticoagulants.
Artichaut, <i>Cynara scolymus</i>	Feuille	Extrait sec aqueux, infusion	5 à 10 g/j	Une obstruction des voies biliaires, des troubles biliaires (calculs) ou une hépatite sont des contre-indications.

Tableau 8 : Drogues végétales hypocholestérolémiantes selon différents mécanismes d'action possible

c) Diminution du stress oxydant et de la formation des produits avancés de la glycation

Parmi les drogues végétales sélectionnées, 7 sont utilisées pour prévenir les complications liées au diabète en raison de leur teneur en molécules antioxydantes.

Antioxydants

Définition

Les antioxydants sont des molécules capables de bloquer l'oxydation et les conséquences du stress oxydant. Ils vont agir en captant l'électron célibataire du radical libre ou bien en agissant sur les enzymes impliquées dans la synthèse des ERO. En captant l'électron libre l'activité des AGEs sera limitée. (128)

Phytonutriments et anti-oxydants

Les phytonutriments sont des substances organiques nutritives assimilées directement par l'organisme. Les 3 grandes classes de phytonutriments antioxydants sont les polyphénols, les caroténoïdes et sulfures d'allyle. Ce sont des piègeurs de radicaux libres. (35) (55)

-Les polyphénols sont des métabolites observés dans de nombreuses plantes. On dénombre des milliers de polyphénols différents. Deux groupes les composent, les flavonoïdes et les non flavonoïdes. Parmi les flavonoïdes on distingue différentes familles, les flavonols, les flavones, les flavanones, les isoflavones et les anthocyanes. Les familles des composés non flavonoïdes sont principalement les acides phénols, les lignines et les stilbènes. (35) (129) Les flavonoïdes sont des piègeurs de radicaux libres. (55)

-Les caroténoïdes, molécules terpéniques, possèdent une activité puissante contre les radicaux libres. Le plus connu est le β -carotène, c'est un précurseur de la vitamine A. D'autres molécules possèdent la même activité que celui-ci comme le lycopène, la lutéine, la zéaxanthine. Ils sont retrouvés dans différentes parties de plantes (racine, feuilles, fruit). Le manque d'études ne permet pas d'affirmer leur action bénéfique dans les pathologies cardiovasculaires. (35) (55)

-Les sulfures d'allyle sont des composés soufrés présentant une activité antioxydante. Plus particulièrement ils favorisent les enzymes SOD, catalase, glutathion peroxydase afin de piéger les espèces réactives de l'oxygène. (35) (55)

Effets indésirables

Des études ont montré qu'une supplémentation à haute dose d'antioxydants augmentait le risque de maladies cardiovasculaires. Un apport de 20mg de β carotène par jour augmenterait le risque de cancer chez les fumeurs. (74)

Plantes aux propriétés antioxydantes

Les plantes anti-oxydantes décrites dans ce travail nous permettent d'établir une liste de celles-ci selon leur métabolite aux propriétés anti-oxydantes (sur la base d'études pharmacologiques) :

- S-allyl-cystéine de l'Ail, *Allium sativum*,
- Acides phénols de feuilles d'Artichaut, *Cynara scolymus*,
- Avénanthramides de grains d'Avoine, *Avena sativa*,
- Silymarine du Chardon-Marie, *Silybum marianum*,
- Acide phénol de Fucus, *Fucus vesiculosus*,
- Anthocyanosides de Myrtillier, *Vaccinium myrtillus*,
- Bétalaïnes de Nopal, *Opuntia ficus indica*-*Opuntia streptacantha*,
- Quercétol d'Oignon, *Allium cepa*,
- Composés phénoliques (non précisés) de feuilles d'Olivier, *Olea Europea*,
- Gallate épigallocatechol de Thé vert, *Camellia sinensis*.

En revanche, peu d'études cliniques justifient l'utilisation de ces drogues végétales riches en anti-oxydant pour diminuer les complications des diabètes, liées en partie à la formation des AGEs. En conséquence, il faut raisonner en termes de rapport bénéfices/risques. Comme résumé dans le tableau 9, on privilégiera l'ail, l'artichaut, l'avoine, le chardon-marie, le fucus, le myrtillier et l'oignon. Notons que toutes les drogues végétales possèdent une monographie de contrôle à la Pharmacopée européenne, sauf l'oignon et le nopal.

Droge végétale	Partie De drogue	Bénéfice	Risque	Rapport bénéfice/risque favorable
Ail, <i>Allium sativum</i>	Bulbe	Monographie à l'HMPC de l'EMA, dans la prévention d'athérosclérose sur la base d'un usage traditionnel Utilisation alimentaire	Saignement avec anticoagulants. Ne doit pas être employé avec un traitement par saquinavir ou ritonavir.	Oui
Artichaut, <i>Cynara scolymus</i>	Feuille	Monographie à l'HMPC de l'EMA, dans le traitement de troubles digestifs sur la base d'un usage traditionnel, à l'ESCOP comme adjuvant au traitement d'hypercholestérolémie légère Etudes cliniques bénéfiques en cas d'hypercholestérolémie	Contre-indications : obstruction des voies biliaires, troubles biliaires (calculs), hépatite	Oui
Avoine, <i>Avena sativa</i>	Fruit	EFSA : lien entre les fibres et baisse de la cholestérolémie et la glycémie post-prandiale Utilisation alimentaire	Absence de monographie à l'HMPC de l'EMA. Diminution absorption des médicaments à marges thérapeutiques étroites, hypoglycémiant	Oui
Chardon-Marie, <i>Silybum marianum</i>	Fruit	Monographie à l'HMPC de l'EMA, usage bien établi dans le traitement de soutien d'hépatite alcoolique, usage traditionnel dans les troubles digestifs. Etudes cliniques favorables si DT2, hypercholestérolémie	Ne doit pas être utilisé chez : femme enceinte, allaitante, <18ans Possible inhibition de certaines isoformes du CYP450.	Oui
Fucus, <i>Fucus vesiculosus</i>	Thalle	Monographie à l'HMPC de l'EMA, adjuvant à un régime hypocalorique pour aider à la perte de poids sur la base d'un usage traditionnel	Prise à distance des antidiabétiques. Pas d'administration avec : lithium, amiodarone, traitement agissant sur la glande thyroïde. Apport Iode <400 µg/j	Oui
Myrtille, <i>Vaccinium myrtillus</i>	Fruit frais	Monographie à l'HMPC de l'EMA, usage traditionnel en cas de troubles circulatoires veineux mineurs Etude clinique favorables en cas DT2	Non observé.	Oui
Nopal, <i>Opuntia ficus indica</i>	Cladode, fruit	Utilisation alimentaire	Absence de monographie à l'HMPC de l'EMA et de monographie de contrôle à la Pharmacopée. Peu de données	Non
Oignon, <i>Allium cepa</i>	Bulbe	Etudes cliniques bénéfiques mais doses importantes. Utilisation alimentaire	Absence de monographie à l'HMPC de l'EMA Saignement avec anticoagulants.	Oui
Olivier, <i>Olea europea</i>	Feuille	Monographie à l'HMPC de l'EMA, usage traditionnel comme diurétique EFSA : 20 g d'huile/j ↓ stress oxydant	Il ne doit pas être administré en cas d'insuffisance rénale ou de maladie cardiaque. Pas de doses efficaces	Non (Huile Oui)
Théier, <i>Camellia sinensis</i>	Feuille	Monographie à l'HMPC de l'EMA, usage traditionnel en cas de fatigue. Etudes cliniques favorables à la survenue d'un risque cardiovasculaire.	La caféine ne doit pas être employée en cas de troubles cardiovasculaires.	Non

Tableau 9 : Drogues végétales aux propriétés antioxydantes

4. Conclusion : sélection de 4 produits de phytothérapie présentant un rapport bénéfice/risque favorable dans le cadre d'un diabète non insulino-dépendant

4.1. Les Produits de phytothérapie : efficacité, qualité et sécurité

Il existe sur le marché différents types de produits manufacturés à base de plantes. La réglementation sur ces produits impacte leurs efficacité et sécurité.

4.1.1. Produits de phytothérapie sur le marché français

En France, les plantes sont retrouvées dans des phytomédicaments, des compléments alimentaires ou des dispositifs médicaux.

Les Phytomédicaments

Les phytomédicaments sont des médicaments contenant un ou plusieurs composés actifs, contenus dans les plantes, impliqués dans l'activité thérapeutique. (50) Un médicament à base de plantes est défini selon le code de la santé publique (CSP) à l'article L5121-1 par « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes ». (130)

Les compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont décrits selon le décret 2006-352 du 20 mars 2006 par « des plantes et préparations de plantes possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des nutriments (vitamines, minéraux), à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique ». (99)

Les dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux sont définis selon le CSP à l'article L5211-1 par « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens ». (131)

Les produits mis sur le marché (phytomédicaments, compléments alimentaires, dispositifs médicaux) ne présentent pas tous le même niveau de preuve et donc n'ont pas tous la même réglementation décrite ci-dessous. Les principaux produits sur le marché et les différentes formes d'utilisation des plantes médicinales seront détaillés à la suite.

4.1.2. Réglementation des produits de phytothérapie

Les phytomédicaments

Les médicaments à base de plantes possédant ou présentant une activité thérapeutique doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ou l'*European Medicines Agency* (EMA), afin de pouvoir être vendus en officine. L'obtention de cette AMM indique qu'ils présentent une certaine efficacité, une sécurité et une qualité pharmaceutique renforçant encore la sécurité de ces produits. Les phytomédicaments bénéficient d'une procédure d'enregistrement de l'usage traditionnel. Leur efficacité repose sur une utilisation traditionnelle de la plante depuis plus de 30 ans, dont 15 ans dans l'Union Européenne sous une forme donnée et à une dose donnée dans une pathologie donnée. Ces plantes médicinales font toutes l'objet d'une monographie de l'HMPC (*Committee on Herbal Medicinal Products*) de l'EMA. Si certaines formes et doses de la plante médicinale ont fait l'objet d'une quantité suffisante d'études cliniques justifiant leur indication thérapeutique, elles présenteront alors un usage bien établi. Rappelons que la vente des phytomédicaments est exclusivement réservée aux professionnels de santé au sein d'une officine. (50)

Les compléments alimentaires

Présentés, comme les médicaments, sous forme de doses (comprimés, ampoules buvables, gélules etc.), les compléments alimentaires enrichissent l'alimentation quotidienne, mais ne possèdent pas d'activité thérapeutique. Ils peuvent néanmoins présenter des activités physiologiques. Avant leur mise en vente, ils doivent être déclarés à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). Depuis Juin 2014, 540 plantes, parfois médicinales, peuvent être les ingrédients de compléments alimentaires. L'EFSA permet d'inscrire sur les compléments alimentaires une allégation nutritionnelle et de santé (ex : maintien d'une cholestérolémie normale pour les glucomannanes de konjac) lorsqu'une preuve scientifique a été apportée. La vente des compléments alimentaires n'est pas réservée aux professionnels de santé. (50)

Les dispositifs médicaux

Les DM à base de plantes sont apparus récemment du fait de la complexité (preuve scientifique, coût) concernant les compléments alimentaires pour obtenir une allégation nutritionnelle ou physiologique. Les dispositifs médicaux remplacent parfois les compléments alimentaires quand l'actif peut justifier d'une activité mécanique et que le complément alimentaire ne pouvait pas avoir une allégation santé. Leur mise sur le marché nécessite au fabricant d'obtenir le marquage Communauté Européenne (CE). Pour obtenir ce marquage CE, le fabricant doit soumettre les DM à une procédure d'évaluation de la conformité. La vente des DM n'est pas réservée aux pharmaciens. (50)

En conclusion, il convient de privilégier les phytomédicaments ou, le cas échéant, les compléments alimentaires de qualité pharmaceutique (contrôle des drogues végétales, des produits intermédiaires et du produit fini).

4.2. Drogues végétales et produits de phytothérapie présentant un rapport bénéfice/risque favorable

Dans ce contexte, nous avons sélectionné les produits de phytothérapie pouvant être utiles à l'officine en cas de diabète type 2 (Tableau 10).

Droque végétale	Forme	Dose efficace	Précautions éventuelles	Produit	Posologie
Ail, <i>Allium sativum</i> , Bulbe	Poudre	900 à 1380 mg/j en 2 ou 3 prises	-Surveiller l'INR en cas d'emploi avec des anticoagulants oraux.	Inod'Ail -Complément alimentaire	1 gélule = 300 mg 3 à 5 gélules /j
Ispaghul, <i>Plantago ovata</i> , Tégument	Granulés	13,6 à 15 g/j en 2 ou 3 prises	-Les granulés doivent être avalés avec un grand verre d'eau. -Eviter la position allongée. -Prise à distance des traitements à marge thérapeutique étroite et des hypoglycémiantes. -Contre-indications : occlusion intestinale, colopathie, fécalome, douleur abdominale ou saignements de cause indéterminée.	Spagulax mucilage pur -Phytomédicament	1 sachet = 7 g de tégument, 1 sachet 2 fois/j
Konjac, <i>Amorphallus konjac</i> , Tubercule	Poudre	3 à 4 g/j de glucomannanes	-Les gélules doivent être avalées avec un grand verre d'eau. -Eviter la position allongée. -Prise à distance des traitements à marge thérapeutiques étroite et des hypoglycémiantes. -Contre-indications : troubles de la déglutition, occlusion intestinale	Arkogélules konjac -Complément alimentaire	1 gélule = 330 mg glucomannanes 9 à 12 gélules/j
Psyllium, <i>Plantago afra-Plantago indica</i> , Graine	Poudre	10,2 à 15 g/j	-Les sachets sont à avalés avec un grand verre d'eau. -Eviter la position allongée. -Prise à distance des traitements à marge thérapeutique étroite et des hypoglycémiantes. Ne pas l'associer avec un traitement diminuant le péristaltisme (risque occlusion). -Contre-indications : modifications brutales du transit, saignements non diagnostiqués, occlusion intestinale ou difficulté lors de la déglutition. -Ne pas l'administrer si restriction de potassium car Psyllia en contient.	Psyllia -Phytomédicament	1 sachet = 3,6 g de poudre 1 sachet 3 fois/j

Tableau 10 : Drogues végétales présentant un rapport bénéfice/risque favorable : produits pouvant être proposés aux diabétiques de type 2 (132)

Diminution de la glycémie : Les produits retenus contiennent essentiellement des drogues végétales à fibres. Nous retenons l'**ispaghul**, le **konjac** (décrit dans les complications) et le **psyllium**. Spagulax mucilage pur et Psyllia sont des phytomédicaments. L'ispaghul et le psyllium possèdent une monographie à l'HMPC de l'EMA indiquant leur emploi en cas de constipation sur la base d'un usage bien établi. Même si ce n'est pas l'indication recherchée, les données (pharmacologiques, cliniques, de toxicités etc) présentent dans ces monographies permettent une utilisation rassurante et une sécurité d'emploi. Notre recherche permet de les conseiller dans le cadre du diabète de type 2, en respectant les précautions éventuelles et les contre-indications. Nous rappelons l'importance d'une surveillance glycémique renforcée lors de l'emploi des plantes à fibres (ADO jusqu'à 2 contrôles/j, insulinothérapie jusqu'à 4 contrôles/j). (133)

D'autres drogues végétales, contenant surtout des fibres, dont les doses efficaces retrouvées lors des études cliniques ne correspondent pas avec celles des produits de phytothérapie retrouvés en vente libre. Elles pourraient être bénéfiques en l'absence de contre-indications et lorsque les contrôles de qualité de la drogue sont appliqués (i.e. 25 g/j de poudre de graine de **fenugrec**, 8 g/j de « **gomme** » **guar** et de 10 g/j de **pectines de pomme**). De plus, l'administration de 20 g 3 fois/j de bulbe d'**oignon** (contenant des flavonoïdes, des dérivés soufrés) serait efficace. Les propriétés des feuilles de **gymnema** semblent intéressantes. Mâchées, les feuilles diminuent le goût sucré des aliments.

Diminution des complications cardiovasculaires : Notre recherche rejoint les phytomédicaments contenant des **drogues végétales à fibres** citées au-dessus. Nous retenons le **konjac** et également l'**ail** (propriétés hypotensives, hypocholestérolémiantes, usage alimentaire). L'Inod'ail est un complément alimentaire. L'efficacité de l'ail est démontrée. En effet, il possède une monographie à l'HMPC de l'EMA qui indique son emploi dans la prévention d'une athérosclérose sur la base d'une utilisation traditionnelle. De plus, l'ail présente une monographie de contrôle à la Pharmacopée européenne permettant un contrôle de la drogue. Arkogélules konjac est un complément alimentaire. Son efficacité est prouvée par l'intermédiaire d'études cliniques réalisées chez des diabétiques de type 2. De plus, l'allégation de santé suivante « maintien d'une cholestérolémie normale » est autorisée par l'EFSA. Concernant la qualité, le konjac ne possède pas de monographie à la Pharmacopée. Cependant, le laboratoire Arkopharma adhère à la chartre du Syndicat National des Compléments Alimentaires, permettant ainsi d'affirmer une qualité de la drogue. L'emploi du konjac n'est pas toxique et paraît sûr, car il est employé dans les préparations alimentaires ou pharmaceutiques.

D'autres drogues végétales sont efficaces lors des études cliniques, mais elles ne sont pas retrouvées dans les produits de phytothérapie aux formes et doses correspondantes. Dans le but de diminuer la cholestérolémie, en l'absence de contre-indications, les drogues suivantes pourraient être conseillées quotidiennement de 25 g de graines de **soja** (contenant des phytostérols mais également des phytoestrogènes), de 5 à 10 g de feuilles séchées d'**artichaut** (contenant des acides phénols) sous forme d'extrait aqueux sec ou en infusion et de 3 g de β glucanes de grains d'**avoine**. Enfin, les plantes pouvant avoir une activité antioxydante et être employées en prévention à la formation des AGEs sont le bulbe d'**ail**, le bulbe d'**oignon**, les fruits du **myrtillier**. D'autres drogues végétales possèdent des propriétés intéressantes confirmées cliniquement, mais les doses et formes retrouvées dans les produits ne correspondent pas (**fucus**, **chardon-marie**).

Bibliographie

1. FFD. Les 90 ans de la découverte de l'insuline. [En ligne] 21 mars 2017. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline>.
2. Histoire du diabète. *Dinno Santé, voir le diabète autrement*. [En ligne] 20 mars 2017. https://www.dinnosante.fr/fre/17/histoire-du-diabete?mobile_bloc=comprendre_diabete.
3. Laouar.A.S. Le diabète dans l'histoire. [En ligne] 03 avril 2017. http://www.santetropicale.com/santemag/algerie/fascicule/fascicule_diabete_11.pdf.
4. INVS. Diabète - Généralités. *Institut de veille sanitaire*. [En ligne] 02 avril 2017. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Generalites-et-chiffres-cles/Le-diabete-Generalites>.
5. ONP. Le pharmacien et les plantes, cultivez votre expertise. *Les Cahiers de l'Ordre National des Pharmaciens*. 2014, 5.
6. Ollier.C. *Le conseil en phytothérapie*. Pays-Bas : Pro-officina, 2011. p. 178. Vol. 2.
7. HAS. *Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète*. 2014.
8. Hartemann.A, Grimaldi.A. *Guide pratique du diabète*. Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2013. p. 285.
9. OMS. Centre des Médias : Diabète. *Organisation Mondiale de la Santé*. [En ligne] [Citation : 10 janvier 2017.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>.
10. FFD. Le diabète dans le monde. *Fédération Française des Diabétiques*. [En ligne] 02 Avril 2017. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/definition-diabete/chiffres-monde>.
11. INVS. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. *Journée mondiale du diabète 2015 : suivi du diabète et poids de ses complications en France*. [En ligne] http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2015/34-35/pdf/2015_34-35.pdf.
12. Perlemuter.L, Sélam.J-L, Collin de l'Horlet.G. *Diabète et maladies métaboliques*. Belgique : Masson, 2003. p. 407. Vol. 4.
13. FFD. La glycémie. *Fédération Française des Diabétiques*. [En ligne] 12 Janvier 2017. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie>.
14. Haïat.R, Leroy.G, Slama.G. *Diabète de type 2 et risque cardiovasculaire*. Paris : Frison-Roche, 2008. p. 93.
15. Gillery.P. Le dosage de l'hémoglobine A1c en 2013. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2013, Vol. 7, 3, pp. 256-261.
16. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. [En ligne] 2013. [Citation : 9 mars 2017.] https://www.has-sante.fr//portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf.
17. Buysschaert.M. *Diabétologie clinique*. 4. Paris : De Boeck, 2011. p. 199.
18. Monnier.L. *Diabétologie*. 2. Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010. p. 417.
19. Junquero.D, Rival.Y. Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s). *Médecine Sciences*. 2005, Vol. 21, 12, pp. 1045-1052.

20. Rorive.M, Letiexhe.M.R, Scheen.A.J, Ziegler.O. Obésité et diabète de type 2. *Revue médicale de Liège*. 2005, Vol. 60, 5-6, pp. 374-382.
21. Cohn-Zanchetta.E, Midy.F. *Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique*. Saint Denis La Plaine : Haute Autorité de Santé : s.n., 2010. p. 37.
22. Krzesinski.J.M, Weekers.L. *Revue Médicale de Liège. Hypertension et Diabète*. 2005, pp. 572-577.
23. Vergès.B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2007, pp. 9-16.
24. Tanguy.B, Aboyans.V. Dyslipidémie et diabète. *Revue générales métabolisme, réalités cardiologiques*. 2014, 303, p. 41.
25. Schlienger.J-L. Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*. mai 2013, Vol. 42, 5.
26. Cariou.B. Hypoglycémie et diabète de type 2 : mythe ou réalité ? *Médecine des maladies Métaboliques*. mai 2015, Vol. 9, 3.
27. Halimi.S. Hypoglycémie chez les patients diabétiques. *Endocrinologie - Nutrition*. 2015, Vol. 13, 1.
28. Scheen.A.J. Le Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Revue Médicale de Liège*. 2007, Vol. 62, 4, pp. 216-219.
29. Pillon.F, Tan.K, Jouty.P, Frullani.Y. Le traitement médicamenteux du diabète de type 2. *Actualités pharmaceutiques*. décembre 2014, 541, pp. 23-28.
30. Pillon.F, Tan.K, Jouty.P, Frullani.Y. Diabète de type 2 : l'essentiel sur la pathologie. *Actualités pharmaceutiques*. 2014, 541, pp. 18-22.
31. Grimaldi.A. *Traité de diabétologie*. 2. Paris : Flammarion, 2009. p. 1044.
32. Grimaldi.A. *Diabète de type 2*. Paris : Elsevier, 2004. p. 504.
33. Haleng.J, Pincemail.J, Defraigne.J.O, Charlier.C, Chapelle.J.P. Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège*. 2007, Vol. 10, 62, pp. 628-638.
34. Bonnefont-Rousselot.D, Beaudoux.J.L, Thérond.P, Peynet.J, Legrand.A, Delattre.J. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2004, Vol. 62, pp. 147-157.
35. Delattre.J, Beaudoux.J.L, Bonnefont-Rousselot.D. *Radicaux libres et stress oxydant Aspects biologiques et pathologiques*. Paris : Tec & Doc, 2005. p. 549.
36. Defraigne.J.O. Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète. *Revue médicale de Liège*. 2005, Vol. 60, 5-6, pp. 472-478.
37. INSERM. A quoi sert le système endothéline. [En ligne] [Citation : 10 avril 2017.] <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/5190>.
38. *Quelle place pour les antioxydants dans la prévention du diabète de type 2*. Hokayem.M, Bisbal.C, Lambert.K, Avignon.A. 4, 2012, *Médecine des Maladies Métaboliques*, Vol. 6, pp. 327-331.
39. Barouki.R. Stress oxydant et vieillissement. *Médecines Sciences*. 2006, Vol. 22, 3, pp. 266-272.
40. Boulanger.E, Puisieux.F, Gaxatte.C, Wautier.J.L. Vieillesse : rôle et contrôle de la glycation. *La revue de Médecine interne*. 2007, 28, pp. 832-840.
41. Guillet.C. Implications des produits terminaux de glycation dans les complications liées au diabète. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2010, Vol. 24, pp. 109-114.

42. Wautier.M.P, Tessier.F.J, Wautier.J.L. Les produits de glycation avancée : un risque pour la santé humaine. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Elsevier Masson, 2014, 72, pp. 400-408.
43. Roussel.R. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. *Médecine des maladies métaboliques*. 2011, Vol. 5.
44. HAS. Test de la sensibilité au monofilament.
45. Lorin.F. Les psychotropes, médicaments de la douleur chronique. *Psychiatrie Med*. [En ligne] [Citation : 10 septembre 2017.] <https://www.psychiatriemed.com/textes/41-dr-fabrice-lorin/73-les-psychotropes-medicaments-de-la-douleur-chronique-dr-fabrice-lorin.html>.
46. Anton.R, Wichtl.M. *Plantes thérapeutiques - Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Paris : Tec & Doc, 2003. p. 692.
47. OMS. Réglementation des médicaments à base de plantes - La situation dans le monde. [En ligne] 1998. [Citation : 11 juin 2016.] <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2226f/s2226f.pdf>.
48. ANSM. *Liste des monographies française en vigueur*. 2017.
49. Pharmacopée française. Liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement. ANSM. [En ligne] 28 septembre 2017. <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Plan-Preamble-index>.
50. Derbré.S. Proposer des solutions efficaces et sûres en phytothérapie. *Actualités pharmaceutiques*. 2016, 557.
51. PubChem. Galegine. *PubChem open chemistry Database*. [En ligne] [Citation : 10 octobre 2016.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Galegine#section=Top>.
52. PubChem. Metformin. *PubChem Open Chemistry Database*. [En ligne] [Citation : 10 avril 2017.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4091#section=Top>.
53. *Metformin : its botanical background*. Bailey.C.J. 3, s.l. : John Wiley and Sons, 2004, Vol. 21.
54. Fraiture.A. Toxicité pour le bétail et usages médicaux du Galega officinalis (Leguminosae) et de la galégine. [En ligne] 2014. [Citation : 10 01 2017.] http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2014_158_2_02.pdf.
55. Bruneton.J. *Pharmacognosie - Phytochimie - Plantes médicinales*. Paris : Lavoisier , 2016. p. 1487. Vol. 5.
56. Capasso.F, Gaginella.T.S, Grandolini.G, Izzo.A.A. *Phytotherapy - A Quick Reference to Herbal Medicine*. Berlin : Springer, 2003. p. 424.
57. ESCOP-Monographs. *The Scientific Foundation For Herbal Medicinal Products*. 2. New York : Thieme, 2003. p. 556. Vol. 2.
58. ESCOP-Monographs—. *Medicinal Products Supplement*. 2. New York : Thieme, 2003. p. 556. Vol. 2.
59. Arnal-Schnebelen.B. *Phytothérapie La santé par les plantes*. Paris : Sélection Reader's Digest, 2010. p. 431.
60. Edwards.S, Costa Rocha.I, Williamson.E, Heinrich.M. *Phytopharmacy an Evidence-Based Guide to Herbal Medicinal Products*. Oxford : Wiley Blackwell, 2015. p. 416.
61. Wichtl.M, Anton.R,. *Plantes thérapeutiques - Tradition, pratique officinale et science et thérapeutique*. 2. Strasbourg : Tec & Doc, 2003. p. 692.

62. EMA. European Medicines Agency. [En ligne] 8 juillet 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000009.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d.
63. Schlienger, J-L. L'ail au banc d'essai dans la prévention cardiovasculaire et les maladies métaboliques. *Cah. Nutr. Diét.* 2007, Vol. 42, 4, pp. 225-227.
64. Devaraj.S, Yimam.M, Brownell.L.A, Jialal.I, Singh.S, Jia.Q. Effects of Aloe vera supplementation in sublects with prediabetes/métabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders.* 2012, Vol. 10, 10, pp. 1-6.
65. UE. REGLEMENT (Union Européenne) N°432/2012 DE LA COMMISSION du 16 mai 2012. *Journal Officiel de l'Union Européenne.* 2006.
66. Tapolaa.N, Karvonena.H, Niskanenb.L, Mikolac.M, Sarkkinena.E. Glycemic responses of oat bran products in type 2 diabetic patients. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2005, Vol. 15, 4, pp. 255-261.
67. Crawford.P. Effectiveness of Cinnamon for lowering Hemoglobin A1c in patients with type 2 diabetes : a randomized, controlled trial. *The journal of the American Board of family.* 2009, Vol. 22, 5, pp. 507-512.
68. Akilen.R, Tsiami.A, Devendra.D, Robinson.N. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect on cinnamon in multi-ethnic type 2 diabetic patients in the UK : a randomized, placebo controlled, double blind clinical control. *Diabetic Medicine.* 2010, Vol. 27, 10, pp. 1159-1167.
69. Stolf.A.M. Effects of Sylmarin on Diabetes Mellitus Complications : a review. *Phytotherapy Research.* 2017, 31, pp. 366-374.
70. Bone.K, Mills.S. *Principles and practice of phytotherapy - Modern Herbal Medicine.* London : Elsevier, 2013. p. 1051.
71. Schlienger.J-L. Diabète et phytotérapie les faits. *Médecine des maladies métaboliques.* 2014, Vol. 8, 1, pp. 101-105.
72. Lordana.S, Smyth.T.J, Soler-Vila.A, Stanton.C, Rossa.R.P. The α -amylase and α -glucosidase inhibitory effects of Irish seaweed extracts. *Food Chemistry.* 2013, Vol. 141, 3, pp. 2170-2176.
73. Paradis.M.E, Couture.P, Lamarche.B. A randomized crossover-placebo-controlled trial investigation the effect of brown seaweed (*Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus*) on postchallenge plasma glucose and insulin levels in men and women. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2011, Vol. 36, pp. 913-919.
74. Mason.P. *Dietary Supplements.* London : Pharmaceutical Press, 2009. p. 278.
75. Daovy.A. Le ginseng. *Actualités pharmaceutiques.* 2009, 485, pp. 45-48.
76. Gandhi.G, Vanlahruaia.P,. Polyphénols rich *Cyamopsis tetragonoloba* and Beta-cells protective effects in type 2 diabetic rats. *Food and chemical toxicology.* 2014, 66, pp. 358-365.
77. Derbré.S. Tour d'horizon des compléments alimentaires à base de plantes. *Actualités pharmaceutiques.* 2010, 490, pp. 20-31.
78. Ramesh.B, Karuna.R, Streenivasa.R.S,. Effect of Commiphora mukul gum resin on hepatic marker enzyme, lipid peroxydation and antioxydants status in pancreas and heart of streptozocin induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of medical tropical biomedicine.* 2012, Vol. 2, 11, pp. 895-900.

79. Nohr.L.A, Rasmussen.L.B, Straand.J. Resin from the mukul myrrh tree, guggul, can it be used for treating hypercholesterolemia ? A randomized, controlled study. *Complementary Therapies in Medicine*. 2009, Vol. 17, 1, pp. 16-22.
80. Debuigne.G, Couplan.F,. *Petit Larousse des plantes qui guérissent*. Tours : Larousse, 2006. p. 895.
81. El Shafey. A, El Ezabi. M,. Effects of *Gymnema sylvestre* leaves extract on certain physiological parameters of diabetic rats. *Journal of king Saud University*. 2013, Vol. 25, 2, pp. 135-141.
82. Kamble. B, Gupta. A,. Effects of *Gymnema sylvestre* extract in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in streptozocin induced diabetic rats. *Chemico-biological Interactions*. 2016, 245, pp. 30-38.
83. Bhagyashree.K, Ankur.G, Ismail.M, Laxman.K, Shirish.J, Amol.J, Duraiswamy.B. Effects of *Gymnema sylvestre* extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Glimepiride in streptozotocin induced diabetic rats. *Chemico Biological Interactions*. 2016, Vol. 245, 5, pp. 30-38.
84. *Antidiabetic effect of leaf extract from Gymnema sylvestre in non-insulin-dependant diabetes mellitus patients*. Baskaran.K, Kizar.B. 3, 1990, Vol. 30, pp. 295-305.
85. Kumar.S.N, Mani.U.V. An open label study on the supplementation of *Gymnema sylvestre* in type 2 diabetics. *Journal. Diet. Suppl*. 2010, Vol. 7, 3, pp. 273-282.
86. Zuniga.L. Effect of *Gymnema sylvestre* Administration on Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion. *Journal of Medicinal Food* . 2017, Vol. 20, 8, pp. 750-754.
87. *An In Vitro and In Vivo Study of the α -amylase activity of Phaseolamin*. Moura De Gouveia.N, Vieira Alves.F,. 8, 2014, Vol. 17, pp. 915-920.
88. *Antioxydant effects on Phaseolus vulgaris in streptozocin-induced diabetic rats*. Vankateswaran. S, Pari. L,. 3, 2002, Vol. 11, pp. 206-209.
89. *The protective effect of Phaseolus vulgaris on cataract in type 2 diabetes*. Longo-Mbenza. B, Muaka. M,. 4, Medical hypothesis, Discovery and Innovation Ophtalmology Journal : s.n., 2013, Vol. 2, pp. 105-108.
90. EFSA. EU Register on nutrition and healt claims. [En ligne] 5 octobre 2017. http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search#.
91. Yang.Y. Studies on the effect of konjac oligosaccharides on blood sugarand serum cholesterol in the diabetic mice. *Journal of Hubei University*. 2001, 03.
92. Hsiao-Ling.C, Wayne Huey-Herng.S, Tsai-Sung.T, Yung-Po.L, Yi-Chuan.C. Konjac Supplement Alleviated Hypercholesterolemia and Hyperglycemia in Type 2 Diabetic Subjects—A Randomized Double-Blind Trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003, Vol. 22, 1, pp. 36-42.
93. Chearskul.S, Sangurai.S, Nitiyanant.W, Kriengsinyos.W, Kooptiwut.S, Harindhanavudhi.T. Glycemic and Lipid Responses to Glucomannan in Thais with Type 2 Diabetes Mellitus. *J.Med.Assoc.Thai*. 2007, Vol. 90, 10, pp. 2150-2157.
94. Saper.R.B. Common Dietary Supplements for Weight Loss. *American Family Physician*. 2004, Vol. 70, 9, pp. 1731-1738.
95. Legifrance. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. *Legifrance - Le service public de la diffusion du droit*. [En ligne] [Citation : 4 octobre 2017.]

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&dateTexte=&categorieLien=id>.

96. Bora.K.S, Sharma.A. Phytochemical and pharmacological potential of *Medicago sativa* : a review. *Pharmaceutical biology*. 2011, Vol. 49, 2, pp. 211-220.

97. Arkopharma. Arkogélules Alfafa. *Arkopharma*. [En ligne] [Citation : 6 juillet 2017.] <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-alfalfa>.

98. Haidara.M.A, Morsy.M.D, Abdel-Razek.H.A, Mikhailidis.D.P, Isenovic.E.R. Effects of L-canavanine and ozone on vascular reactivity in septicemic rats. *J.Physiol.Biochem*. 2010, Vol. 66, 3, pp. 255-264.

99. Legifrance. Legifrance le service public de la diffusion du droit. *Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires*. [En ligne] [Citation : 21 novembre 2016.] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341>.

100. Baby.J, Jini.D. Antidiabetics effects of *momordica charantia* and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2013, Vol. 3, 2, pp. 93-102.

101. Bljajić.K, Petlevski.R,. Chemical composition, Antioxydant and alpha glucosidase inhibiting activities of the aqueous and hydroethanolic extract of *vaccinium myrtillus* leaves. *Molecules*. 2017, Vol. 22, 5, p. 703.

102. Stull.A.J. Bioactives in Blueberries Improve Insulin Sensitivity in Obese, Insulin-Resistant Men and Women. *JN The Journal Of Nutrition*. 2010, Vol. 140, 10, pp. 1764-1768.

103. Hwang.S, Kang.I.J, Lim.S. Antidiabetic of fresh nopal (*Opuntia ficus indica*) in low-dose streptozocin-induced diabetic rats fed a high-fat diet. *Evidence-Based complementary and alternative medicine*. 2017, Vol. 2017, pp. 1-8.

104. Galati.EM. Study on the increment of the production of gastric mucus in rats treated with *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. cladodes. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002, Vol. 83, 3, pp. 229-233.

105. Godar.M.P, Ewinga.B, Pischelb.I, Zieglerb.A, Benedekb.B, Feiste.B. Acute blood glucose lowering effects and long-term safety of *Opuntia*TM supplementation in pre-diabetic males and females. *Journale of Ethnopharmacology*. 2010, Vol. 130, pp. 631-634.

106. Gbekley.E.H, Karou.D, Gnoula.C, Agbodeka.K, Anani.K, Tchacondo.T, Agbonon.A, Batawila.K, Simpore.J. Ethnobotanical study of plants used in the treatment of diabetes in the traditional medicine of Maritime Region, Togo. *The Pan African Medicinal Journal*. 2015, Vol. 20, 437.

107. Hamid.A, Muhammad Sajid. Spice plant *Allium cepa* : Dietary supplement for treatment of type 2 diabetes mellitus. 2014. Vol. 30, 10, pp. 1128-1137.

108. PubChem. Hydroxytyrosol. *PubChem Open Chemistry Database*. [En ligne] [Citation : 10 juin 2017.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/82755#section=Top>.

109. Vogel.P, Kasper Machado.L, Garavaglia.J, Zani.V.T. Polyphenols benefits of olive leaf (*Olea europea* L) to human health. *Nutricion Hospitalaria*. 2015, Vol. 31, 3, pp. 1427-1423.

110. Goksu.E, Eken.C, Karadeniz.O. First report of hypoglycemia secondary to dandelion (*Taraxacum officinale*) ingestion. *The American Journal Of Emergency Medicine*. 2010, Vol. 28, 1, p. 111.

111. Goksu.E, Eken.C et al. First report of hypoglycemia of secondary to dandelion (*Taraxacum officinale*) ingestion. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2010, Vol. 28, 1, p. 111.

112. Mayne.P.D, McGiii.A.R, Gormley.T.R, Tomkin.G.H. The effect of apple fiber on diabetic control and plasma lipids. *Irish Journal Of Medical Science*. 1982, Vol. 151, 2, pp. 36-42.
113. Schwartz.SE., Levine.R.A, Weinstock.R.S, Petokas.S, Mills.C.A, Thomas.F.D. Sustained pectin ingestion: effect on gastric emptying and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetic patients. *AM.J.Clim.Nutr*. 1988, Vol. 48, 6, p. 1413.
114. Biesenbach.G. [The lipid lowering effect of a new guar-pectin fiber mixture in type II diabetic patients with hypercholesterolemia]. *Leber.Magen.Dam*. 1993, Vol. 23, 5, pp. 204-207.
115. Anderson.J, et al. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999, Vol. 70, 4, pp. 466-473.
116. Vaisman.N, Laosink.M, Rouws.C.H. Tube feeding with a diabet-specific feed for 12 weeks improves glycaemic control in type 2 diabetes patients. *Clinical Nutrition*. 2009, Vol. 28, 5, pp. 549-555.
117. VIDAL. Caféine. *Eureka santé*. [En ligne] 12 Décembre 2016. [Citation : 9 mars 2017.] <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/cafeine-theine.html>.
118. Moore.R.J, Jackson.K.G, Minihan.A.M. Green tea (*Camellia sinensis*) catechins and vascular function. *British Journal of Nutrition*. 2009, 102, pp. 1790-1802.
119. Bogdanski.P, Suliburska.J, Szululska.M, Stepien.M, Jablecka.A. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers and oxydative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutrition Research*. 2012, Vol. 32, 6, pp. 421-427.
120. Widlansky.M, Hamburg.N, Anter.E, Holbrook.M, Kahn.D, Elliott.J, Keaney.J, Vita.J. Acute EGCG supplementation Reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J. AM. Coll. Nutr*. 2007, Vol. 26, 2, pp. 95-102.
121. Geneslay.A. *Intérêts des compléments alimentaires à base de plantes dans les régimes amaigrissants*. Angers : s.n., 2012.
122. Geneslay.A, Derbré.S. Place des compléments alimentaires à base de plantes dans les régimes amaigrissants. *Actualités pharmaceutiques*. 2014, 536, p. 53.
123. AFSSA. Les fibres alimentaires : définitions, méthodes de dosage, allégations nutritionnelles. *Agence française de sécurité sanitaire des aliments*. [En ligne] 2002. [Citation : 17 juin 2016.] [file:///C:/Users/terri/Desktop/THESE/Fibres/\(0000\).pdf](file:///C:/Users/terri/Desktop/THESE/Fibres/(0000).pdf).
124. Derbré.S. *Actualités pharmaceutiques. Tour d'horizon des compléments alimentaires à base de plantes*. mai 2010, 496.
125. Clere.N. Surpoids, obésité et conseil officinal. *Actualités pharmaceutiques*. juin 2013, 527, p. 41.
126. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes. *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*. [En ligne] [Citation : 10 juillet 2017.] [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1).
127. SYNADIET. Qui sommes nous - Annuaire des adhérents. *Syndicat National des Compléments Alimentaires*. [En ligne] [Citation : 15 octobre 2017.] <http://www.synadiet.org/qui-sommes-nous/annuaire-adherents>.

128. Favier.A. Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2006, 64, pp. 390-396.
129. Richard.T, Tamsamani.H, Delaunay.J.C, Krisa.S, Mérillon.J.M. Stilbènes : de la chimie à la neuroprotection. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 2014, 49, pp. 173-180.
130. Legifrance. Code de la santé public - Article L5121-1. *Legifrance le service public de la diffusion et du droit*. [En ligne] [Citation : 21 Novembre 2016.] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid>.
131. Légifrance. Code de la santé publique - Régime juridique des dispositifs médicaux - Article L5211-1. *Légifrance le service public de la diffusion du droit*. [En ligne] [Citation : 11 avril 2017.] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000006690282&idSectionTA=LEGISCTA000006171570&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20090917>.
132. VIDAL. Vidal en ligne. [En ligne] 10 septembre 2017. <https://www.vidal.fr/>.
133. HAS. *L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : une utilisation très ciblée*. 2011. *menteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2*. 2013.

Table des matières

Liste des abréviations	11
Introduction.....	12
LE DIABETE DE TYPE II.....	14
1. Définition	14
2. Prévalence	14
2.1. Prévalence mondiale	14
2.2. Prévalence en France.....	15
3. Facteurs de risque.....	15
4. Dépistage.....	15
5. Physiopathologie	17
6. Syndrome métabolique	20
6.1. Définition.....	20
6.2. Obésité abdominale.....	20
6.2.1. Définition.....	20
6.2.2. Obésité abdominale et diabète.....	21
6.3. Hypertension artérielle	21
6.3.1. Définition.....	21
6.3.2. Hypertension et diabète	21
6.4. Dyslipidémie.....	22
6.4.1. Définitions	22
6.4.2. Hypercholestérolémie et diabète.....	23
7. Complications	24
7.1. Les complications aiguës	24
7.1.1. Les hypoglycémies	24
a) Définition	24
b) Facteurs favorisants	24
c) Traitement et prévention	25
7.1.2. L'acidose lactique	26
a) Définition	26
b) Mécanisme physiopathologique.....	26
c) Traitement et prévention	26
7.1.3. L'hyper osmolarité	28
a) Définition	28
b) Facteurs favorisants	28
c) Mécanisme physiopathologique.....	28
d) Traitement et prévention	29

7.1.4.	L'acidocétose	30
a)	Définition	30
b)	Mécanisme physiopathologique	30
c)	Traitement.....	31
7.2.	Les complications chroniques	32
7.2.1.	La microangiopathie.....	32
1.	Néphropathie	42
a)	Généralités.....	42
b)	Mécanisme.....	42
c)	Examen.....	43
d)	Prise en charge et traitement.....	43
2.	Rétinopathie	43
a)	Généralités.....	43
b)	Mécanismes.....	44
c)	Examen.....	44
d)	Prise en charge et traitement.....	44
3.	Neuropathie.....	45
a)	Généralités.....	45
b)	Mécanisme.....	45
c)	Examen.....	46
d)	Prévention et traitement.....	46
7.2.2.	La macroangiopathie diabétique	47
a)	Définition	47
b)	Facteurs de risque	47
c)	Mécanismes.....	48
d)	Prise en charge et traitement.....	48

PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE II.....49

1.	Introduction	49
2.	Matériels et méthodes	52
2.1.	Elaboration d'une liste de produits de phytothérapie dans la prise en charge du diabète de type 2.	52
2.2.	Elaboration d'une liste de plantes utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2.	52
3.	Résultats	56
3.1.	Liste des produits de phytothérapie.....	56
3.2.	Liste des drogues végétales utilisées dans la prise en charge du diabète de type 2 en Europe.....	57
3.3.	Discussion : analyses des constituants et mécanisme d'action de ces plantes.....	116
3.3.1.	Phytothérapie hypoglycémiante	117
a)	Diminution de l'absorption du glucose : plantes à fibres alimentaires	117
	Définition des fibres alimentaires	117
	Indication	117
	Mécanisme d'action	117

Effets indésirables et précautions d'emploi	118
b) Plantes hypoglycémiantes à retenir	119
3.3.2. Phytothérapie et complications du diabète	121
a) Drogues végétales et prévention de l'hypertension artérielle	121
b) Dyslipidémie	121
c) Diminution du stress oxydant et de la formation des produits avancés de la glycation	124
4. Conclusion : sélection de 4 produits de phytothérapie présentant un rapport bénéfice/risque favorable dans le cadre d'un diabète non insulino-dépendant	127
4.1. Les Produits de phytothérapie : efficacité, qualité et sécurité	127
4.1.1. Produits de phytothérapie sur le marché français	127
4.1.2. Réglementation des produits de phytothérapie	128
4.2. Drogues végétales et produits de phytothérapie présentant un rapport bénéfice/risque favorable	129
Bibliographie	131
Table des matières	139
Tables des illustrations	142
Table des tableaux	143
Annexes	144

Tables des illustrations

Figure 1 : Voies impliquées dans les complications du diabète	33
Figure 2 : Voie des polyols.....	34
Figure 3 : Voie de la protéine kinase C	36
Figure 4 : Voie des hexosamines	37
Figure 5 : Réaction de Fenton	38
Figure 6 : Lyse du peroxyde d'hydrogène	39
Figure 7 : Réaction de Maillard	41
Figure 8 : Galega officinalis.....	50
Figure 9 : Structure chimique de la galépine et de la metformine.....	51
Figure 10 : Action inhibitrice des plantes sur la synthèse de cholestérol.....	123

Table des tableaux

Tableau 1 : Les états de la glycémie (13) (14)	16
Tableau 2 : L'IMC selon les stades d'obésité (20)	20
Tableau 3 : Désordres quantitatifs et qualitatifs des lipoprotéines au cours du DT2 (23)	23
Tableau 4 : 5 stades d'évolution de la néphropathie diabétique (8)	42
Tableau 5 : Drogues végétales hypoglycémiantes contenant des fibres	119
Tableau 6 : Drogues végétales hypoglycémiantes selon différents mécanismes d'action possible	120
Tableau 7 : Drogues végétales hypocholestérolémiantes à fibres	122
Tableau 8 : Drogues végétales hypocholestérolémiantes selon différents mécanismes d'action possible.....	123
Tableau 9 : Drogues végétales aux propriétés antioxydantes	126
Tableau 10 : Drogues végétales présentant un rapport bénéfice/risque favorable : produits pouvant être proposés aux diabétiques de type 2 (132).....	129

Annexes

Annexe I : Classes pharmacologiques du traitement antidiabétique. (29)

Classe Pharmacologique	Molécules	Mécanisme d'action	Avantages	Inconvénients
Biguanides	Metformine	Diminution de la résistance à l'insuline ↑ utilisation périphérique du glucose ↓ synthèse hépatique de glucose ↓ LDL, VLDL ↓ appétit	Faible risque d'hypoglycémie ↓ Morbi-mortalité cardiovasculaire Bonne tolérance à long terme	Diarrhées, Contre-indications : Insuffisance rénale, cardiaque, respiratoire, hépatique, alcool, chirurgie.
Sulfamides hypoglycémiants	Gliclazide Glipizide Glimépiride Glibenclamide	Augmentation de la sécrétion d'insuline	Bonne tolérance	Hypoglycémie → Surveillance glycémique
Glinides	Répaglinide	Stimulation de la sécrétion d'insuline	Action hypoglycémiante rapide	Hypoglycémie → Surveillance glycémique
Inhibiteurs des α -glucosidases	Acarbose Miglitol	Inhibition des α -glucosidases intestinales : ↓ de la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables	Pas de prise de poids	Troubles digestifs : flatulences, diarrhées
Analogues du GLP-1	Exénatide Liraglutide	Stimulation de la sécrétion d'insuline	Pas de prise de poids Faible risque d'hypoglycémie	Nausées, vomissements, diarrhées. Contre-indication en cas d'insuffisance rénale
Inhibiteurs de la DPP-4 - Gliptines	Sitagliptine Vildagliptine Saxagliptine	Augmentation des incrétines	Faible risque d'hypoglycémie	Contre-indications : insuffisance rénale, hépatique.
Insuline		Activation directe des récepteurs à l'insuline	Bon équilibre glycémique	Hypoglycémie → Surveillance glycémique Prise de poids

Annexe II : Produits de phytothérapie en vente libre sur le marché français.

ARKOGELULES ARTICHAUT



Composition

Droque	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Artichaut	Feuille	Poudre	200 mg/gélule

Allégations du fabricant : Absente.

Posologies : 1 gélules matin, midi et soir avant les repas.

ARKOGELULES AVENA SATIVA



Composition

Droque	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Avoine	Graine	Poudre	280 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Favorise la détente et la relaxation »

Posologies : 1 gélules matin, midi et soir au moment du repas avec un verre d'eau.

ARKOGELULES CHARDON-MARIE



Composition

Droque	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Charon-Marie	Fruit	Poudre	390 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Troubles digestifs d'origine hépatique »

Posologies : 1 gélules matin, midi et soir au moment des repas avec un verre d'eau.

ARKOGELULES FENUGREC



Composition

Droque	Partie de droque utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Fenugrec	Graine	Poudre	495 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Equilibre du métabolisme glucidique – Manque d'appétit »

Posologies : 3 gélules par jour avec un grand verre d'eau au moment des repas.

ARKOGELULES FUCUS



Composition

Drogue	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Fucus	Thalle	Poudre	130 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Effet satiété »

Posologies : 1 gélule midi et soir, 30 minutes avant les repas, avec un grand verre d'eau.

ARKOGELULES GYMNEMA SYLVESTRE



Composition

Droque	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Extrait de feuilles de Gymnema	Feuilles	Poudre	100 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Glycémie – Réduit l'envie de sucre »

Posologies : 2 gélules par jour avec un grand verre d'eau

ARKOGELULES INOD'AIL



Composition

Drogue	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Ail	Bulbe	Poudre	300 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Confort circulatoire »

Posologies : 1 gélule 3 fois par jour avec un grand verre d'eau au moment des repas.

ARKOGELULES KONJAC



Composition

Droque	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Konjac	Tubercule	Poudre	333 mg de glucomannanes/gélule

Allégations du fabricant : « Perte de poids »

Posologies : 3 gélules avec un ou deux verre(s) d'eau, 30 minutes avant les 3 principaux repas.

ARKOGELULES LÉCITHNE DE SOJA



Composition

Drogue	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Soja	Graine	Poudre	550 mg de lécithines/gélule

Allégations du fabricant : absente.

Posologies : 3 à 4 gélules avec un grand verre d'eau, entre les repas.

ARKOPHARMA ALFAFA



Composition

Drogue	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Luzerne	Feuille		435 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Vitalité des ongles et des cheveux »

Posologies : 1 gélule matin, midi et soir au moment des repas avec un grand verre d'eau.

ARKOPHARMA GRAINES DE LIN



Composition

Droque	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Lin	Graine	Poudre	6,5 g/sachet

Allégations du fabricant : « Transit intestinal »

Posologies : 1 à 2 sachets par jour.

CARB BLOCKER



Composition

Drogue	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Haricot	Cosse	Poudre	500 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Neutralise naturellement l'amidon »

Posologies : 1 ou 2 gélules avant les repas.

ELUSANES GINSENG



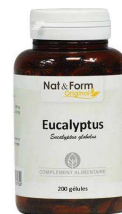
Composition

Drogue	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Ginseng	Racine	Extrait sec	200 mg/gélules

Allégations du fabricant : « Vitalité »

Posologies : 1 gélule matin et soir avec un grand verre d'eau.

EUCALYPTUS NAT & FORM



Composition

Droque	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Eucalyptus	Feuille	Poudre	250 mg

Allégations du fabricant : Absente

Posologies : jusqu'à 6 gélules par jour au cours des repas.

GEL D'ALOE VERA BIO



Composition

Droque	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Aloe vera	Feuille	Gel	500 mL

Allégations du fabricant : Absente

Posologies : 30 mL 2 à 3 fois par jour avant ou entre les repas.

EQUILIBRE GLUCO



Composition

Drogues et composants	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Gymnema	Feuille	Extrait sec	250 mg/gélule
Acide α -lipoïque			100 mg/gélule
Haricot	Cosse	Poudre	150 mg/gélule
Chrome			0,16 mg/gélule
Vitamine E			25 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Rééquilibrez votre taux de sucre »

Posologies : 2 gélules par jour à prendre avant ou entre les repas. Cure de 30 jours, renouvelable.

FENUGREC + GYMNEMA



Composition

Drogues et composants	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Fenugrec	Graine	Poudre	125 mg/gélule
Gymnema	Feuille	Extrait sec	112,5 mg/gélule
Acide α -lipoïque			50 mg/gélule
Magnésium			30 mg/gélule
Chrome			6,25 μ g/gélule

Allégations du fabricant : « Complexe pour aider à maintenir une glycémie normale »

Posologies : 4 gélules par jour en 2 prises, pendant les repas avec un grand verre d'eau. Cure de 2 à 3 mois conseillé, renouvelable.

GLYCABIANE



Composition

Droque et composants	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Chrome			10 µg/gélule
Cannelle	Ecorce	Extrait sec	228 mg/gélule
L-carnosine			100 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Le chrome contribue au maintien d'une glycémie normale »

Posologies : 2 gélules par jour avec un grand verre d'eau pendant le repas du midi. La durée du traitement est recommandée à 1 mois. En complément d'un traitement.

GOMME DE GUAR



Composition

Droque	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Gomme Guar	Graine	Poudre	250 mg

Allégations du fabricant : Absente

Posologies : 1 à 2 gélules avant chaque repas, avec un grand verre d'eau.

GUGGUL AYUR-VANA



Composition

Drogue	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Guggul	Gomme		500 mg guggulstérone /gélules

Allégations du fabricant : « Aide à maintenir des taux sains de cholestérol »

Posologies : 2 à 3 gélules par jour au moment des repas avec un grand verre d'eau.

ISPAGHUL NAT & FORM



Composition

Drogue	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Ispaghul	Graine	Poudre	300 mg

Allégations du fabricant : Absente

Posologies : 3 à 6 gélules par jour avec un grand verre d'eau.

NATURACTIVE PECTINES DE POMME



Composition

Drogue	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Pommier	Fruit	Poudre	200 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Equilibre du métabolisme glucidique – Manque d'appétit »

Posologies : 1 gélules matin et soir avec un grand verre d'eau avant les repas. Réservé à l'adulte.

PHYSIOMANCE DT2



Composition

Drogues et composants	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Chrome			500 µg/comprimé
Zinc			10 mg/comprimé
Thé vert	Feuille	Poudre	375 mg/comprimé
Olivier	Feuille	Poudre	25,6 mg/comprimé
Cannelle	Non précisé	Poudre	25 mg/comprimé
Acide α-lipoïque			50 mg/comprimé
Taurine			100 mg/comprimé

Allégations du fabricant : « Formule ciblée pour maintenir une glycémie normale »

Posologies : ½ comprimé par jour.

SUGAR DEFENSE



Composition :

Drogues et composants	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Gymnema	Feuille	Extrait	125 mg/comprimé
Kino de malabar	Ecorce et cœur de bois		125 mg/comprimé
Acide α-lipoïque			100 mg/comprimé
Figuier de barbarie	Feuille		50 mg/comprimé
Melon amer	Fruit	Extrait	50 mg/comprimé
Myrtille	Feuille	Extrait	50 mg/comprimé
Ginseng sibérien	Racine	Poudre	25 mg/comprimé
Pissenlit	Racine		25 mg/comprimé
Zinc			7,5 mg/comprimé
N-Acétyl-L-carnitine			5 mg/comprimé
Vitamine B6			2 mg/comprimé
Chrome			25 µg/comprimé

Allégations du fabricant : « Cholestérol »

Posologie : 1 comprimé par jour au cours du repas avec un verre d'eau.

Régulation des sucres Bio-Conseils



Composition

Drogues	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Café vert	—	—	100 mg/gélule
Chardon Marie	—	Extrait	50 mg/gélule
Cannelle	—	Extrait	50 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Régulation des sucres »

Posologie : 1 gélules à avaler au cours du repas le midi et le soir avec un verre d'eau.

SANTAFLOR OIGNON BULBE



Composition

Droque	Partie de drogue utilisée	Forme	Quantité de principe actif
Oignon	Bulbe	Poudre	280 mg/gélule

Allégations du fabricant : « Stimulant, diurétique »

Posologie : 2 gélules midi et soir avec un grand verre d'eau.

DIABETE DE TYPE II : PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES COMPLICATIONS

RÉSUMÉ

Le diabète de type 2 est une maladie dont l'incidence ne cesse de croître. Les thérapeutiques évoluent afin de permettre une meilleure prise en charge des patients. Ces derniers sont de plus en plus favorables aux thérapeutiques naturelles. En 2011, 35 % des Français reconnaissent utiliser la phytothérapie en complément des thérapeutiques allopathiques classiques. Sur la base de la tradition ou d'études pharmacologiques ou cliniques, les plantes employées dans le diabète de type 2 et ses complications, sont essentiellement des plantes qui favorisent la perte de poids, diminuent la glycémie, la tension artérielle et la cholestérolémie. Certaines plantes anti-oxydantes pourraient également être bénéfiques. Notre étude bibliographique a étudié le rapport bénéfices/risques de 29 drogues végétales, entrant dans la composition de produits de phytothérapie en vente libre sur le marché français. Elle permet au pharmacien de proposer à l'officine aux patients atteints d'un diabète non insulino-dépendant deux phytomédicaments et 2 compléments alimentaires en complément de leur traitement habituel : Inod'ail, Spagulax mucilage pur, Arkogélules konjac, Psylia.

Mots-clés : Diabète – Complications cardiovasculaires - Phytothérapie

TYPE II DIABETES : THE ROLE OF PHYTOTHERAPY IN ITS TREATMENT AND PREVENTION OF COMPLICATIONS

ABSTRACT

The incidence of type II diabetes has not ceased to increase. Therapies are evolving to allow better patient management most recently favouring natural therapies. In 2011, 35 % of French patients were known to use phytotherapy to complement classical allopathic treatment. Customarily, plants used in the treatment of type II diabetes and its complications are those which promote weight loss, reduce blood sugar and lower both cholesterol and blood pressure. Amongst them, plants with antioxidant properties could prove to be equally beneficial. Our bibliographic study has examined the relative benefits and risks of 29 plants derived drugs used as ingredients in French, over-the-counter phytotherapy products. It also allows for the pharmacist, in a pharmacy, to offer two phytomedications and two dietary supplements to non insulin dependent diabetics in addition to their regular treatment. These being, Inod'ail, Spagulax mucilage pur, Arkogélules konjac and Psylia.

Keywords : Diabetes – Cardiovascular diseases – Herbal medicine