

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad Dahleb – Blida 1

Faculté des sciences

Département de Chimie



Mémoire Présenté par

Hasnaoui Manel, Fadelou Ouarda

En vue d'obtenir le diplôme de Master

Domaine : Sciences de la matière

Filière : Chimie

Option : Chimie des Produits Naturels

Titre

**Contrôle Qualité des compléments alimentaires falsifiés avec
substances dopantes non déclarées : Simulation d'analyse
par spectroscopie IRTF**

Soutenu le 27 Septembre 2020, devant le jury composé de :

S.Brahimi	Dr	Président	Université de Blida 1
N.Bouzidi	Dr	Examinatrice	Université de Blida 1
Y. Daghbouche	Pr	Promotrice	Université de Blida 1

Promotion 2019-2020

Remerciements

Nous remercions tout d'abord "**Allah**" le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la force pour réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier sincèrement notre promotrice **Pr.DAGHBOUCHE. Y**, pour son aide, ses conseils précieux, sa patience son dynamisme, sa rigueur scientifique et sa disponibilité qui ont donné vie à ce travail.

Nous remercions vivement **Dr.BOUZIDI.N**, **Dr .ZIANE.R** et tous les enseignants du département de chimie de la faculté des sciences de l'université Saad Dahlab Blida 1 qui ont participé à notre formation universitaire.

Nous adressons nos vifs remerciements aux doctorants **Ms FEKHAR.M**, **Mme BOUNAAS.K** et **M^{elle} BENSEMMANE.N** pour leur disponibilité, conseils et aide durant notre travail.

Nous remercions tous les membres de jury qui nous font l'honneur d'évaluer notre travail.

Enfin, Nous remercions tous ceux ou celles qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire.

A vous tous, un grand Merci.

Dédicace

Je dédie ce travail à :

Mes chers parents qui' n'ont pas cessé de m'encourager durant toutes mes années d'études, que dieu le tout puissante les protège et leur prête une longue vie.

A ma chères sœurs SABHA et mes chères frères NOUR ELDINNE et FARROUK,

A toute ma famille,

A mes chères amies,

Pour leurs soutiens et leurs patiences aux moments difficiles de mon travail.

Et enfin, à toute la promotion de « CHIMIE DES PRODUITS NATURELS »

2019/2020.

Manel

Dédicace

Avec tout respect et amour je dédie ce modeste travail :
A mes chers parents Pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien, leurs sacrifices et toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.

A mes chères sœurs :

Rahma, son mari et ses enfants, khiera, Amina et Manel.

A mes chères frères :

Abdelrahmen,

et Ahmed, sa femme Soraya et son fils.

A tous mes tantes et mes oncles,

A toutes mes chères cousines spécialement Soumaya et sa famille.

A toute la famille Fadelou et Daouar,

A mes amies qui m'ont encouragé pendant cette période de mémoire.

A tous mes collègues de la promotion 2019/2020

Option : Chimie Des Produits Naturels

OUARDA

Table des matières

Résumés (français, arabe, anglais)	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction générale	1
Chapitre I : Généralité sur les compléments alimentaires	
I.1. Historique	3
I.2. Définition.....	3
I.2.1. Selon le journal officiel de la république Algérienne	3
I.2.2. Selon le Journal officiel des communautés européennes.....	4
I.2.3. Selon le DSHEA (Dietary Supplement Health and Education Act) et le FDA (Food and Drug Administration).....	4
I.3. Les ingrédients des compléments alimentaires	5
I.4. Définition d'un médicament.....	6
I.5. La différence entre complément alimentaire et médicament.....	6
I.6. Le processus de fabrication d'un complément alimentaire	7
I.7. Adulteration	8
I.8. Aspects sanitaires	9
I.8.1. Effets bénéfiques.....	9
I.8.2. Risques sur la santé.....	9
I.9. Aspects réglementaire et législatif des compléments alimentaires	11
I.9.1. Réglementation Européenne	11
I.9.2. Réglementation Algérienne	11
I.9.3. L'étiquetage des CA	13
I.9.4. Réglementation Américaine.....	14
I.10. Le marché des compléments alimentaires	15
I.10.1. Le marché international des CA	15
I.10.2. Le marché national.....	15
I.11. Les compléments alimentaires minceur et pour grossir	16
I.11.1. Les compléments alimentaires minceur.....	16

I.11.1.1. Choix de complément alimentaire minceur	16
I.11.1.1.1. Les brûleurs de graisses.....	17
I.11.1.1.2. Les coupe-faim.....	19
I.11.1.1.3. Les diurétiques.....	20
I.11.2. Autres compléments alimentaires minceur	20
I.11.3. Les adultères trouvés dans des CA minceur	21
I.11.3.1. Les anorexiques	21
I.11.3.2. Les stimulants	22
I.11.3.3. Les anxiolytiques	23
II.11.3.4. Les antidépresseurs	23
I.11.3.5. Les laxatifs	24
I.11.4. Les compléments alimentaires pour grossir.....	24
I.11.4.1. Le choix d'un complément alimentaire spécial prise de poids	24
I.11.4.1.1. Les CA stimulant l'appétit.....	25
I.11.4.1.2. Les compléments alimentaires de prise de masse.....	25
I.11.5. Les adultères trouvés dans les CA pour grossir	26
I.11.6. Les travaux de recherche réalisée antérieurement sur l'analyse des compléments alimentaires commercialisées minceur et pour grossir	27

Chapitre II : Spectroscopie infrarouge et les méthodes de calibration monovariante et multivariée

II.1. Principe de la spectrométrie infrarouge	30
II.2. Présentation des absorptions dans l'infrarouge.....	31
II.3. Spectromètres et analyseurs infrarouge.....	31
II.4. Principe de spectromètres à transformée de Fourier (IRTF).....	32
II.4.1. La transmission.....	33
II.4.2. Réflexion Totale Atténuée.....	34
II.5. La loi de Beer-Lambert	35
II.6. Méthodes de calibrage chimiométrique	36
II.7. Régression des moindres carrés partiels (Partial Least Squares PLS)	37
II.7.1. Historique	37
II.7.2. Définition et objectif.....	38

Chapitre III : Simulation de l'analyse des compléments alimentaires par spectroscopie IRTF

III.1. Introduction	40
III.2. Classement différentes substances	41
III.2.1 Les principes actifs.....	41
III.2.2. Les Médicaments.....	41
III.2.3. Echantillonnage des compléments alimentaires.....	42
III.3. Définition de logiciel TQ Analyst.....	43
III.4. Calibration monovariée.....	44
III.4.1. Calibration monovariée de la cyprohéptadine dissout dans le dichlorométhane par spectrométrie IRTF	44
III.4.2. Étapes de la création d'une méthode de calibration monovariée en TQ Analyst.....	45
III.4.3. Les paramètres analytiques	48
III.4.4. Résultats de Quantification de la cyprohéptadine dans les extraits des compléments alimentaires par calibration monovariée	51
III.5. Calibration PLS multivariée.....	52
III.5.1. Préparation de la matrice de calibration	52
III.5.2. Préparation de la matrice de validation de la méthode.....	54
III.5.3. Étapes de la création d'une méthode dans le TQ Analyst.....	54
III.5.4. Paramètres analytiques fournis par le logiciel.....	55
III.5.5. Paramètres d'optimisation des modèles mathématiques.....	55
III.5.6. Prédiction des teneurs des analytes dans des mélanges synthétiques par calibration interne.....	57
III.5.7. Résultats de la prédiction interne des principes actifs dans les extraits de compléments alimentaires.....	60
Conclusion générale.....	62
Références bibliographiques.....	63

Résumé

En raison de la pandémie de Covid-19, nous avons été empêchés de réaliser la partie expérimentale. C'est pourquoi nous avons fixé comme objectif, à travers ce master, la maîtrise du logiciel TQ Analyst d'OMNIC 9.0 intégré dans le nouveau spectrophotomètre IRTF acquit au sein de notre équipe par la réalisation d'une étude de simulation permettant la quantification de l'adultération dans les compléments alimentaires minceur et pour grossir.

L'édition professionnelle de TQ Analyst offre une large sélection d'analyses quantitatives et de classification. On peut également configurer une méthode qui mesure simplement les caractéristiques spectrales et rapporte les valeurs mesurées. Une fois qu'une méthode est développée, elle peut facilement être exécutée à partir d'une application d'analyse spectrale Thermo Scientific telle que l'OMNIC ou RESULT.

Dans cette étude de simulation, nous avons maîtrisé (i) toutes les étapes de calibrations monovariée pour la détermination des paramètres analytiques de la cyprohéptadine (principe actif de médicament à effet pour grossir) (ii) les étapes du développement des modèles de calibration multivariée PLS pour la détermination simultanée des teneurs de quatre adultérants (quatre principes actifs de médicaments qui sont la furosémide, la fluoxétine, la sibutramine et la phénolphtaléine) dans les compléments alimentaires « minceur », en se basant sur la lecture des paramètres analytiques de qualité en l'occurrence les erreurs de prédiction RMSEP les erreurs de calibrage RMSEC et le coefficient de corrélation.

Mots-clés : Complément alimentaire, grossir, minceur, adultération, calibration monovariée, calibration multivariée, régression des moindres carrés partiels PLS.

Abstract

Due to the Covid-19 pandemic, we were prevented from carrying out the experimental part. This is why we have set as an objective, through this master's degree, the mastery of the OMNIC 9.0 TQ Analyst software integrated into the new IRTF spectrophotometer acquired within our team by carrying out a simulation study allowing the quantification of adulteration in slimming and weight gain supplements.

The professional edition of TQ Analyst provide a broad selection of quantitative and classification analyses. You can also set up a method that simply measures spectral features and reports the measured values. Once a method is developed, it can easily be run from a Thermo Scientific spectral analysis application such as OMNIC or RESULT.

In this simulation study, we have mastered (i) all the steps of monivariate calibrations for the determination of the analytical parameters of cyproheptadine (active ingredient of drug with effect for weight gain) (ii) the steps of the development of multivariate PLS calibration models for the simultaneous determination of the contents of four adulterants (four active ingredients of drugs which are furosemide, fluoxetine, sibutramine and phenolphthalein) in "slimming" food supplements, based on the reading of the analytical quality parameters in this case the prediction errors RMSEP the errors of RMSEC calibration and the correlation coefficient.

Keywords: Dietary supplements, gain, slim, adulteration, monivariate calibration, multivariate calibration, partial least squares regression PLS.

ملخص

بسبب انتشار ووباء كوفيد-19، مُنعنا من إجراء الجزء التطبيقي، ولهذا السبب نهدف من خلال مذكرة الماستير هذه ، إتقان برنامج TQ Analyst من OMNIC 9.0 مدمج في مقياس الطيف الضوئي IRTF الجديد الذي تم الحصول عليه داخل فريقنا من خلال إجراء دراسة محاكاة تسمح بتحديد كمية الغش في مكملات التخسيس وزيادة الوزن.

يقدم الإصدار الاحترافي من TQ Analyst مجموعة واسعة من التحليل الكمي والتصنيف، كما يمكننا أيضًا تكوين طريقة لقياس الخصائص الطيفية التي تبلغنا عن القيم المقاسة، بمجرد تطوير الطريقة ، يمكن تشغيلها بسهولة من تطبيق التحليل الطيفي Thermo Scientific مثل OMNIC أو RESULT.

في دراسة المحاكاة هذه ، أتقنا (1) جميع خطوات المعايرة أحادية المتغير لتحديد الإعدادات التحليلية للسيربوهيتادين (مادة الفعالة للدواء ذات التأثير في زيادة الوزن) (2) مراحل تطوير نماذج معايرة PLS متعددة المتغيرات من أجل التحديد المتزامن لكمية أربعة مواد مغشوشة (أربعة مكونات فعالة من الأدوية وهي فوروسيميد ، فلوكستين ، سيبوترامين ، الفينول فتالين) في المكملات الغذائية "التخسيسية" ، بناءً على قراءة الإعدادات الجودة التحليلية ، في هذه الحالة أخطاء التنبؤ RMSEP وأخطاء معايرة RMSEC ومعامل الارتباط.

الكلمات المفتاحية: المكملات الغذائية ، التسمين ، التخسيس ، الغش ، معايرة أحادية المتغير ، معايرة متعددة المتغيرات ، إنحدار المربعات الصغرى الجزئية PLS.

Liste des tableaux

	Page
Tableau I.1 : les frontières entre les 3 catégories les aliments, les compléments alimentaires et les médicaments.	7
Tableau I.2 : Effets indésirables signalés à la suite d'une pratique illicite de falsification.	10
Tableau I.3 : Valeurs Nutritionnelles de Référence -Besoin (VNR-B) pour les vitamines et les sels minéraux.	12
Tableau I.4 : Apports Journaliers de Référence (AJR) en énergie et en certains nutriments à l'exclusion des vitamines et des sels minéraux (adulte).	13
Tableau I.5 : les règles pour les allégations nutritionnelles aux USA.	14
Tableau I.6 : compositions chimiques du thé vert.	18
Tableau I.7 : les études réalisées sur l'adultération des compléments alimentaires en perte de poids et les méthodes d'analyse utilisées.	27
Tableau I.8 : les études réalisées sur l'adultération des compléments alimentaires grossir et les méthodes d'analyse utilisées.	29
Tableau III.1 : Principes actifs associés généralement à la falsification des CA.	41
Tableau III.2 : Les médicaments disponibles avec leurs principes actifs et excipients.	41
Tableau III.3 : Compléments alimentaires pour grossir avec leurs ingrédients.	42
Tableau III.4 : Compléments alimentaires pour minceur et leurs ingrédients.	43
Tableau III.5 : Les plantes qui entrent dans les CA pour minceur et grossir.	43
Tableau III.6 Série d'étalonnage pour la calibration monovariée de la cyprohéptadine dissout dans CH ₂ Cl ₂ .	45
Tableau III.7 : Paramètres analytiques pour les trois bandes choisies.	50
Tableau III.8 : Teneur de la cyprohéptadine dans les extraits des différents CA.	52
Tableau III.9 : Gammes de concentrations des 4 principes actifs.	53
Tableau III.10 : Composition des solutions étalons (matrice de calibration).	53
Tableau III.11 : Composition des mélanges synthétiques (matrice de validation).	54
Tableau III.12 : Résultats de calibration et de validation du furosémide.	56
Tableau III.13 : Résultats de calibration et de validation de la fluoxétine.	56
Tableau III.14 : Résultats de calibration et de validation de la sibutramine.	57
Tableau III.15 : Résultats de calibration et de validation de la phénolphtaléine.	57

Tableau III.16 : Résultats de prédiction du furosémide dans les mélanges synthétiques.	58
Tableau III.17 : Résultats de prédiction de la fluoxétine dans les mélanges synthétiques.	58
Tableau III.18 : Résultats de prédiction de la sibutramine dans les mélanges synthétiques.	58
Tableau III.19 : Résultats de prédiction de la phénolphtaléine dans les mélanges synthétique.	58
Tableau III.20 : Concentrations prédites des quatre principes actifs dans les extraits des compléments alimentaires.	60

Liste des figures

	Page
Figure I.1: Les ingrédients des compléments alimentaires	6
Figure I.2: Processus de fabrication d'un complément alimentaire.	8
Figure I.3: Les types d'adultérations des compléments alimentaires.	9
Figure I.4: structure chimique de la sibutramine.	22
Figure I.5 : structure chimique de rimonabant.	22
Figure I.6 : structure chimique de L'éphédrine.	23
Figure I.7: structure chimique des benzodiazépines.	23
Figure I.8: structure chimique de la fluoxétine.	23
Figure I.9: Structure chimique de la sertraline.	24
Figure I.10: Structure chimique de la phénolphtaléine.	24
Figure I.11: structure chimique de la Cyproheptadine.	26
Figure I.12 : structure chimique de la dexaméthasone.	26
Figure II.1 : le spectre des radiations électromagnétiques.	30
Figure II.2 : Spectre d'un film de polystyrène dans le moyen infrarouge.	31
Figure II.3 : Diagramme des spectromètres et analyseurs dans l'infrarouge.	32
Figure II.4 : Interféromètre de Michelson.	33
Figure II.5 : Principe de la transmission.	33
Figure II.6 : un système de l'ATR-IRTF.	34
Figure II.7 : Schéma représentative de la chimiométrie.	37
Figure III.1 : Fenêtre du logiciel TQ Analyst d'OMNIC 9.0.	44
Figure III.2 : 3 ^{ème} étape « Components ».	46
Figure III.3 : 4 ^{ème} étape « Standards ».	47
Figure III.5 : 6 ^{ème} étape de « Calibration ».	47
Figure III.6 : Résultat de la calibration.	48
Figure III.7 : Choix de la bande d'écart-types des spectres de calibration à 1756 cm ⁻¹ .	48
Figure III.8 : Droite de calibration de la cyprohéptadine à 1756 cm ⁻¹ .	50
Figure III.9 : Droite de calibration de la cyprohéptadine à 1685cm ⁻¹ .	50
Figure III.10 : Droite de la calibration monovariée de la cyprohéptadine à 1614cm ⁻¹ .	51

Figure III.11 : Résultat de prédiction de concentration pour la solution inconnue « X ».	52
Figure III.12 : Droite de calibration et validation du furosémide.	59
Figure III.13 : Droite de calibration et validation de la fluoxétine.	59
Figure III.14 : Droite de calibration et validation de la sibutramine.	59
Figure III.15 : Droite de calibration et validation de la phénolphtaléine.	60

Liste des Abréviations

2DCOS : Two-Dimensional Correlation Spectroscopy.

AJR : Apport Journalier de Référence AJR.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marche.

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

ATR : Attenuated Total Reflectance (Réflectance totale atténuée).

CA : Compléments Alimentaires.

CE : Conseil Européen.

CLA : Conjugated Linoleic Acid.

CLS : Classical Least-Squares (Moindres carrés classique).

DFE : Equivalents de Folate Alimentaire.

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes.

DOSY1H-RMN: Diffusion Ordered Spectroscopy 1H- Résonance Magnétique Nucléaire.

DSC: Differential Scanning Calorimetry.

DSHEA: Dietary Supplement Health and Education Act.

EFSA: European Food Safety Authority.

ESI: ElectroSpray Ionization.

FDA: Food and Drug Administration.

FI : Flow Injection.

FTIR : Fourier-Transform Infrared (Infrarouge à transformée de Fourier).

GC-MS : Gas Chromatography-Mass Spectrometry (Chromatographie gazeuse Spectrométrie de masse).

GMS : Grandes et Moyennes Surfaces.

HPLC -DAD: High-Performance Liquid Chromatography-Diode-Array Detection

ILS : Inverse Least-Squares (Moindres carrés inverse).

LC / MS / MS: Liquid Chromatography /Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry.
(Chromatographie liquide/ Spectrométrie de masse/ Spectrométrie de masse).

LC /PDA:Liquid Chromatography/PhotoDiode Array.

LC-HRMS: Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry.

LD : Limite de Détection.

LPL : Lipoprotéine Lipase.

LQ : Limite de Quantification.

MLR : Multiple Linear Regression (Régression linéaire multiple).

MS/MS: Mass Spectrometry/Mass Spectrometry.

NE : Equivalents de Niacine.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PCR : Principal Component Regression (Régression du composante principale).

PLS : Partial Least Squares (Moindres carrés partiels « MCP »).

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

RMSEC : Root Mean Square Error of Calibration (Erreur Quadratique Moyenne de Calibration).

RMSECV : Root Mean Square Error of Cross Validation (Erreur Quadratique Moyenne de Validation Croisée).

RMSEP : Root Mean Square Error of Prediction (Erreur Quadratique Moyenne de Prédiction).

RSD : Relative Standard Deviation (Déviation standard relative).

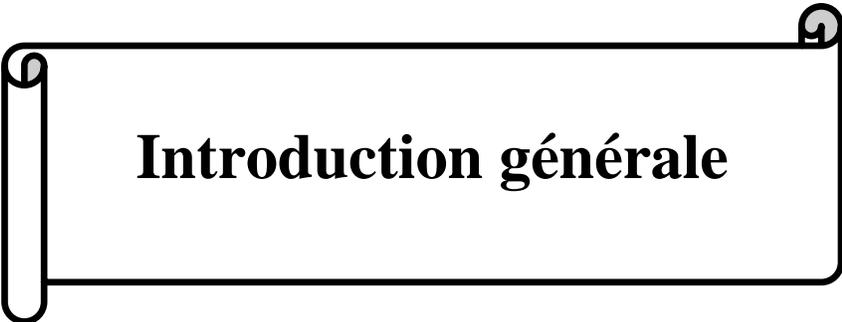
TLC-MS: Thin-Layer Chromatography- Mass Spectrometry.

UE: Union Européenne.

USFDA: the US Food and Drug Administration.

UV : Ultraviolet.

VNR-B : Valeurs Nutritionnelles de Référence-Besoin.



Introduction générale

Introduction Générale

« À notre époque, aujourd'hui même, le complément alimentaire est devenu indispensable et indissociable d'une Pleine Santé au 21^{ème} siècle.

Une dizaine d'études, prouvent de façon scientifique que 80% de la population est carencée au moins dans une dizaine de nutriments essentiels : vitamine C, magnésium, vitamine D, etc. Il a été reporté que la nourriture, a plus changé en 50 ans qu'en 50 siècles, au niveau des associations alimentaires et de la qualité, la nourriture s'est dramatiquement appauvrie en 50 ans et bien la vraie réponse santé du 21^{ème} siècle, passe par le complément alimentaire de façon obligatoire ». **Dr Yann ROUGIER** (*Médecin spécialiste et Conseiller scientifique*).

Aujourd'hui les phénomènes d'obésité et de maigreur sont devenus un problème de santé dans le monde entier affectant de nombreuses personnes de tous âges enfants, jeunes et personnes âgées des deux sexes.

Beaucoup de gens qui veulent perdre ou prendre du poids recourent à des compléments alimentaires (CA) à base de plantes (100% naturels). En fait, contrairement aux produits pharmaceutiques traditionnels, beaucoup considèrent ces produits comme inoffensifs en raison de leur origine naturelle ou de leur composition sûre (vitamines, minéraux, herbes ou autres plantes, acides aminés et substances telles que les enzymes et les tissus organiques).

Les réglementations exigent qu'une liste complète des ingrédients et du contenu net du produit apparaisse sur les étiquettes des CA. Malgré ces réglementations claires, les problèmes courants affectant la sécurité de ces préparations frauduleuses avec les substances actives synthétiques utilisées dans les médicaments pharmaceutiques traditionnels, peuvent entraîner des effets secondaires qui sont une préoccupation majeure car des producteurs peu scrupuleux peuvent falsifier ces produits pour obtenir des effets rapides et augmenter les ventes.

Devant l'ouverture du marché national à ces CA et un système répressif inefficace, le développement de nouvelles méthodes d'analyse rapide, simple et disponible est indispensable et toujours nécessaire.

Plusieurs groupes scientifiques ont utilisé des méthodes d'analyse pour confirmer la présence des substances actives synthétiques dans les CA à base de plante, sans qu'ils soient mentionnés sur les étiquettes, telles que la HPLC-MS/MS, la GC-MS ou la RMN. Toutes ces techniques sont

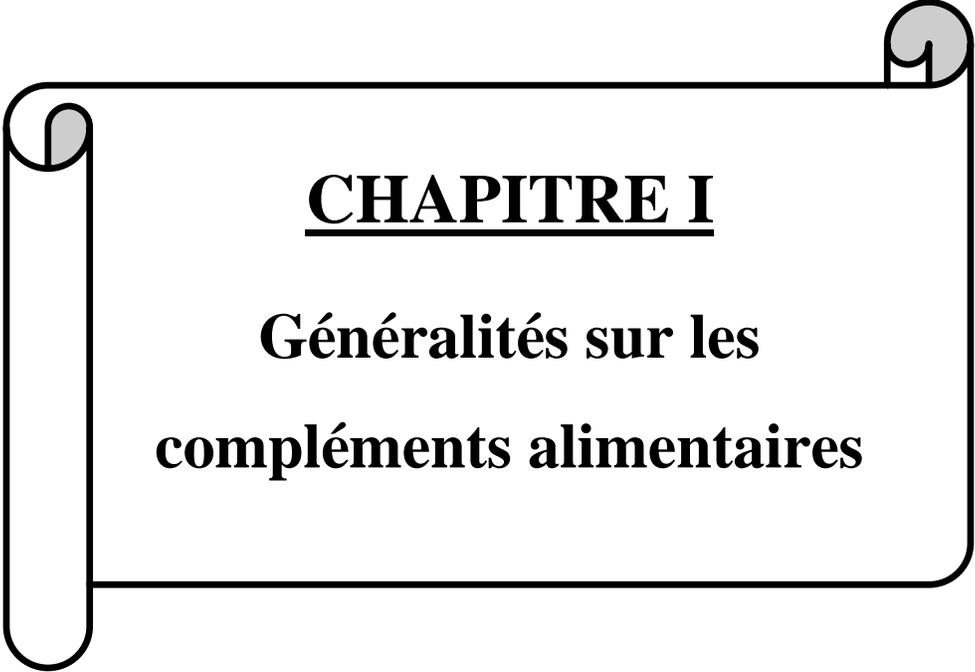
coûteuses et nécessitent des analystes chimistes qualifiés et une longue durée pour exécuter les tests.

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) étant une technique rapide, peu coûteuse, fiable et disponible au niveau de la majorité des laboratoires d'analyse qui travaillent dans le domaine de la sécurité alimentaire et de la santé publique.

Cependant, en raison de la pandémie de Covid-19, nous avons été empêchés de réaliser la partie expérimentale relative au développement d'une méthode d'analyse basée sur l'utilisation de la spectroscopie IRTF contribuant à la répression des fraudes des compléments alimentaires. C'est pourquoi nous avons réalisé une étude de simulation afin de maîtriser les logiciels TQ Analyst de l'OMNIC 9.0 intégrés dans le nouveau spectrophotomètre IRTF permettant la calibration monovariée et la calibration multivariée PLS (Partial Least Squares).

Ce manuscrit est réparti en trois chapitres :

- Le premier chapitre présente, d'une part, les généralités sur les compléments alimentaires et leurs aspects réglementaire et législatif et d'autre part une synthèse des travaux de recherche réalisés antérieurement sur l'analyse des CA, minceur et pour grossir commercialisés, pour la détection d'éventuelle fraude.
- Le deuxième chapitre s'intéresse aux connaissances de bases de la spectroscopie infrarouge et les méthodes de calibrage chimiométrique notamment la régression par moindres carrés partiels (PLS).
- Le troisième chapitre comporte une étude de simulation qui a pour objectif de détecter et quantifier la fraude dans les compléments alimentaires à base de plantes par les méthodes de calibration monovariée (application de la loi de Beer-Lambert) et la calibration multivariée (PLS) en exploitant le logiciel TQ analyst d'OMNIC9.0.
- Enfin, nous avons terminé ce mémoire par une conclusion générale qui résume les principaux acquis.



CHAPITRE I

**Généralités sur les
compléments alimentaires**

I. Généralités sur les compléments alimentaires

I.1. Historique

Le complément alimentaire remonte à plusieurs siècles. Et comme souvent en sciences et en médecine, tout a débuté avec l'observation.

Lors des voyages maritimes, l'équipage restait plusieurs mois, sans toucher la terre ; le scorbut frappait alors les pirates ; il se manifestait par une grande fatigue, une altération de la peau et des hémorragies. Or, lorsque les bateaux emportaient dans leurs cargaisons des agrumes destinés à nourrir les marins, ceux-ci se portaient mieux et ne souffraient pas du scorbut. Quelques siècles plus tard, les chercheurs mirent en évidence dans ces agrumes la molécule active contre le scorbut, la fameuse vitamine C.

Autre exemple, le rachitisme et la vitamine D. Au XIX^e siècle, les jeunes enfants étaient atteints de rachitisme ; cette maladie se manifeste par un retard de croissance et des déformations osseuses, Or lorsqu'ils consommaient certains poissons, les enfants paraissaient protégés. On découvrit plus tard la molécule responsable de cette protection, c'est la vitamine D.

Ce fut essentiellement au 20^{ème} siècle que le progrès en biochimie conjugués à ceux de la physiologie permit d'individualiser les molécules protectrices, indispensables à la santé. Selon leur nature biochimique, on leur donne le nom de minéraux comme le fer ou iode ou de vitamine telles les vitamines C et D. L'étape suivante permit d'extraire ces minéraux ou ces vitamines à partir des aliments qui en sont riches, puis de les concentrer sous la forme d'un comprimé. On devient ainsi capable de réaliser les premiers compléments alimentaires.

Ultérieurement, il devient possible de fabriquer des vitamines en usine, sans avoir même besoin de les extraire des aliments. Enfin, le concept s'est étendu des maladies dites de civilisation comme le cancer, l'obésité, les maladies cardio-vasculaires, voire la maladie d'Alzheimer. Chacun de ces pathologies correspond à une problématique multifactorielle ou intervient non pas un seul nutriment (comme la vitamine C dans le scorbut) mais l'ensemble de l'alimentation [1].

I.2. Définition

I.2.1. Selon le journal officiel de la république Algérienne

En application des dispositions de la loi n° 09-03 du 29 Safar 1430 correspondant au 25 février 2009, susvisée, par le décret exécutif n°12-214 du 23 Joumada Ethania 1433 correspondant au 15 mai 2012, fixant les conditions et les modalités d'utilisation des additifs alimentaires dans les

denrées alimentaires destinées à la consommation humaine, l'article 3 définit les compléments alimentaires comme : « Des sources concentrées en vitamines et en sels minéraux éléments nutritifs, seuls ou en combinaison, commercialisées sous forme de gélules, comprimés, poudres ou solutions. Ils ne sont pas ingérés sous forme de produits alimentaires habituels mais sont ingérés en petite quantité et dont l'objectif est de suppléer la carence du régime alimentaire habituel en vitamines et/ou en sels minéraux » [2].

Cette définition reste quand même restrictive, quand on sait qu'il existe des compléments alimentaires à base de plantes ou de préparation de plantes qui ont pour but de pallier les carences du régime alimentaire régulier d'une personne. De plus, en Algérie, la liste de plantes autorisées dans les compléments alimentaires n'est pas précisée [3].

I.2.2. Selon le Journal officiel des communautés européennes

Selon la directive 2002/46/CE du parlement européen et du conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires, l'article 2 définit Les compléments alimentaires comme étant les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » [4].

I.2.3. Selon le DSHEA (Dietary Supplement Health and Education Act) et le FDA (Food and Drug Administration)

Le congrès a défini le terme 'complément alimentaire' dans la loi sur la santé et l'éducation des compléments alimentaires (DSHEA) de 1994. « Un complément alimentaire est un produit pris par voie orale qui contient un "ingrédient alimentaire" destiné à compléter le régime alimentaire ».

Les « ingrédients diététiques » de ces produits peuvent comprendre :

- Vitamines.
- Minéraux.
- Herbes ou autres plantes.
- Acides aminés.
- Substances telles que les enzymes, les tissus organiques, les métabolites.

Les compléments alimentaires peuvent également être des extraits ou des concentrés, et peuvent être trouvés sous de nombreuses formes telles que des comprimés, des capsules, des gélules, des gélules, des liquides ou des poudres des barre énergétique et des liquides ou des poudres. Il doit être précisé qu'il ne s'agit pas d'une alimentation classique et ne doit pas être consommé comme unique source d'alimentation. Il doit être clairement étiqueté comme « complément alimentaire » [5].

I.3. Les ingrédients des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires peuvent être composés de :

1. Les vitamines : Même en petite quantité, la majorité des vitamines sont essentielles car elles ne peuvent être synthétisées par notre corps à l'exception de la vitamine D. Elles doivent donc être apportées par l'alimentation ou par les compléments alimentaires.

- Vitamine A : pour la santé visuelle,
- Vitamine B : les fonctions métaboliques,
- Vitamine E : Les propriétés anti-oxydantes,
- Vitamine C : la vitalité et les défenses naturelles.

2. Les oligoéléments : Appelés ainsi car on les trouve à l'état de traces, et qu'ils représentent ensemble moins de 15 g de la masse corporelle totale, on en dénombre 15 au total, parmi lesquels figurent principalement : le fer, le zinc, le cuivre, le fluor, l'iode, le chrome et le sélénium.

Les minéraux remplissent des fonctions essentielles : ils entrent dans la composition des enzymes et des hormones, ils jouent un rôle clé dans la constitution des os et des dents, ils contribuent au maintien du rythme cardiaque, de la contraction musculaire, de la conductivité neuronale et de l'équilibre acido-basique.

3. Les plantes et préparations de plantes (sont exclues de ce cadre les plantes ou préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique).

4. Les substances à but nutritionnel ou physiologique comme les acides aminés, les protéines ou les acides gras oméga-3 ; des enzymes, comme la papaine ; des hormones ; des sucres particuliers, comme les fructo-oligosaccharides ; ou d'autres types de substances, tels que les flavonoïdes.

5. Ferments et levures : les probiotiques, levure de bière etc.

6. Ingrédient d'origine animale : la gelée royale, le pollen, la propolis, huiles de boisson, etc.
7. Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine et dans les conditions prévues par la réglementation [6,7].

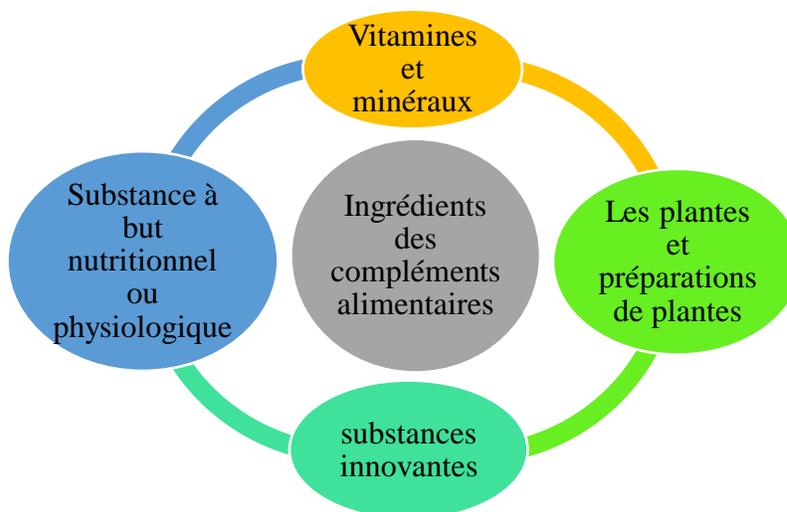


Figure I.1 : Les ingrédients des compléments alimentaires [7].

I.4. Définition d'un médicament

Le médicament est soumis à un régime juridique spécial et sa mise sur le marché dépend de conditions strictes dans le but de protéger la santé publique [3].

Vu la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé modifiée et complétée, et vu le décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain, l'article 170 définit le médicament comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques » [8].

I.5. La différence entre complément alimentaire et médicament

Même s'ils sont présentés sous forme de gélules, pastilles, comprimés, sous d'autres formes de préparations liquides ou en poudres, les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments et ne constituent en aucun cas une alternative aux médicaments prescrits par un médecin ou délivrés par un pharmacien [58]. Le tableau suivant met en évidence les frontières parfois faibles entre les 3 catégories : les aliments, les compléments alimentaires et les médicaments [9].

Tableau I.1 : Les frontières entre les aliments, les compléments alimentaires et les médicaments.

	Aliments	Compléments Alimentaires	Médicaments
Composition	Nutriments	Vitamines, minéraux, substances ayant un effet physiologique	Produits de synthèse
Fonction	Couvrir les besoins énergétique et nutritionnel vitaux	Confort et maintient d'un état de santé	Prévenir et guérir une maladie
Dose	Portions alimentaires	Doses physiologiques	Doses thérapeutiques
Allégation	Allégations nutritionnelles	Allégations nutritionnelles	Allégations thérapeutiques
Prescription médicale	Faibles	Faibles	fortes

I.6. Le processus de fabrication d'un complément alimentaire

L'ingrédient sélectionné est intégré à un mélange et présenté sous une forme galénique : comprimé, gélule, capsule, infusion. Cette forme sera par la suite mise sous emballage et identifiée par un numéro de lot permettant sa traçabilité. Une déclaration à la DGCCRF sera obligatoire avant toute mise sur le marché [6]. La figure I.2 suivante montre le processus de fabrication d'un complément alimentaire.

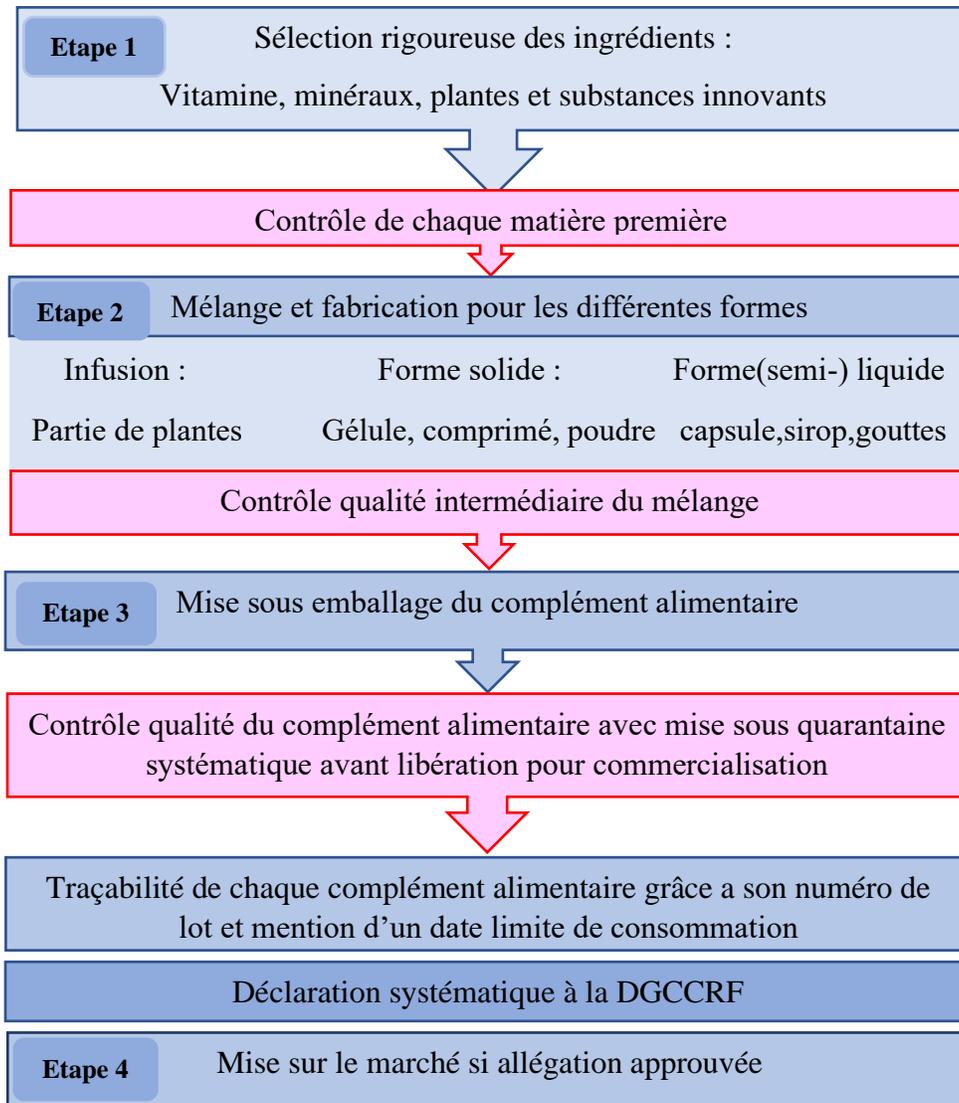


Figure I.2 : Processus de fabrication d'un complément alimentaire [6].

I.7. Adultération

Pour bien comprendre ce qu'est une substance non approuvée, au sens de la directive fondatrice, il est de prime importance de définir le terme adultération. Sa définition au sens large, couvre une vaste quantité de pratiques visant à dénaturer un produit. Plus spécifiquement, on peut définir le terme d'adultération par la non-conformité d'un produit vis-à-vis de son étiquetage. Trois types principaux expliquent l'adultération d'un complément alimentaire figure I.3 [10].

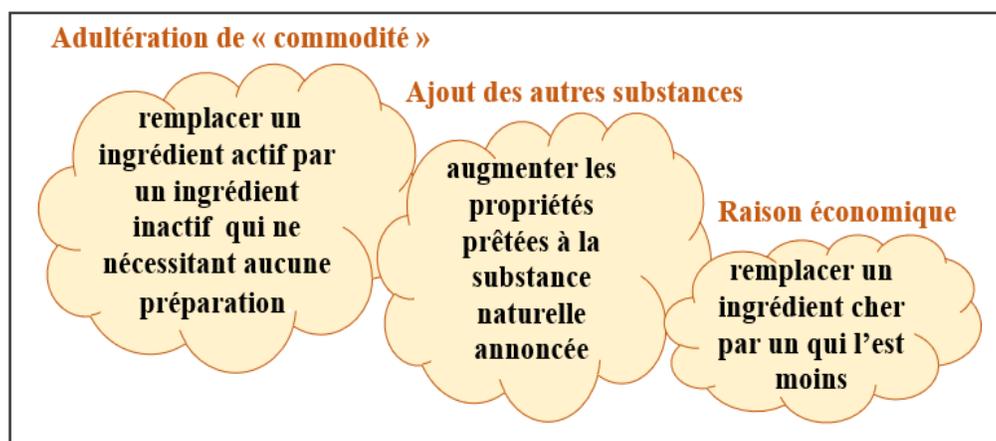


Figure I.3 : Les types d'adultérations des compléments alimentaires.

I.8. Aspects sanitaires

I.8.1. Effets bénéfiques

- Rôle dans la prévention des maladies cardio-vasculaires :
 - Les fibres alimentaires diminuent les chances de développer des maladies cardiovasculaires ;
 - La vitamine D diminue notamment le risque de maladies cardiovasculaires chez les personnes carencée ;
 - On recommande activement de prendre un supplément de vitamine D3 pour lutter contre une très longue liste de conditions médicales, y compris cardiaque, un taux de cholestérol élevé et l'hypertension artérielle par l'amélioration de la santé des vaisseaux sanguins ainsi que celle du muscle cardiaque.
- Les acides gras essentielles oméga-3 et le diabète :

Les oméga-3 améliorent la sensibilité des cellules à l'insuline, ce qui réduit d'autant le niveau de sucre sanguin et contribue à prévenir le diabète.

Des chercheurs britanniques ont récemment avancé l'hypothèse que les compléments d'oméga-3 seraient plus efficaces lorsqu'il existe une forte composante inflammatoire comme on la trouve souvent dans l'obésité ou la résistance à l'insuline [7].

I.8.2. Risques sur la santé

En raison de l'adultération des CA avec des drogues synthétiques de différentes classes thérapeutiques, pose de graves risques pour la santé. Les effets indésirables rapportés étaient surtout d'ordre cardiovasculaire et moins fréquemment d'ordre neuropsychiatrique, hépatique, néphrologique, dermatologique, cancérigène, etc.

Généralités sur les compléments alimentaires

Certains effets indésirables signalés à la suite de pratiques adultérant illicites sont cités dans le tableau I.2 [11].

Tableau I.2 : Effets indésirables signalés à la suite d'une pratique illicite de falsification [11].

Références	Type de préparation	Adultérant synthétiques	Effets indésirables signalés
[12]	La médecine alternative	Glucocorticoïdes	Syndrome de Cushing, hirsutisme, myopathie proximale, élévation pression artérielle, intolérance au glucose, neuropsychologique des troubles tels que la dépression et l'irritabilité émotionnelle.
[13]	Phytothérapie chinoise	Sibutramine	Maux de tête sévères, vertiges, sensation d'engourdissement
[14]	Produits minceur à base de plantes	N-desmethyl-sibutramine, un analogue de la sibutramine ; N-nitrosfenfluramine, un analogue du fenfluramine	Effet hépatotoxique psychose aiguë
[15]	Médecines traditionnelles chinoises	Salicylate, Piroxicam	Nécrose épidermique
	Médecines traditionnelles chinoises	Phénylbutazone	Syndrome d'hypersensibilité
[16]	Produits amincissants à base de plantes	Sibutramine	Palpitations, tremblements, insomnie, vertiges, myocarde infarctus, tachycardie supraventriculaire, hypertension, généralisée la faiblesse.
	Produits amincissants à base de plantes	N-desmethyl-sibutramine, N-nitrosfenfluramine (analogues synthétiques)	Tachycardie supraventriculaire, insuffisance hépatique.
	Produits amincissants à base de plantes	Fenfluramine, Phénolphtaléine	Hypertension pulmonaire, insuffisance cardiaque, hypokaliémie.

I.9. Aspects réglementaire et législatif des compléments alimentaires

I.9.1. Réglementation Européenne

Au sein de l'Union Européenne, les compléments alimentaires sont réglementés en tant que denrées alimentaires et sont donc soumis à l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA) ou European Food Safety Authority (EFSA).

L'EFSA analyse et accepte ou non la mise sur le marché des compléments alimentaires. Elle représente une source indépendante de conseils scientifiques et de communication dans le domaine des risques liés à la chaîne alimentaire. L'EFSA permet l'évaluation des risques relatifs à la sécurité des aliments destinés à l'alimentation humaine et animale. En étroite collaboration avec les autorités nationales et en consultation ouverte avec les parties prenantes, elle fournit des avis scientifiques indépendants ainsi qu'une communication claire sur les risques existants et émergents [17].

Étant considérés comme des aliments dans l'UE, les CA sont soumis aux dispositions de la législation alimentaire générale (règlement (CE) 178/2002), les responsabilités en matière de sécurité alimentaire reposant principalement sur les exploitants du secteur alimentaire. Cela implique également que les CA doivent se conformer à d'autres législations alimentaires telles que les réglementations en matière d'hygiène (règlement (CE) 852/2004), le niveau maximal de contaminants (règlement (CE) 1881/2006) et le règlement sur les nouveaux aliments (règlement (CE) 258 / 97) entre autres [18].

I.9.2. Réglementation Algérienne

Selon le journal officiel de la république algérienne n° 61 de l'article 10, l'état encourage les producteurs et distributeurs de compléments alimentaires à établir des bonnes pratiques pour la commercialisation et la distribution de leurs produits, en fournissant notamment des informations sur la composition analytique de ces produits et l'assurance qualité [19].

En application des dispositions de l'article 14 du décret exécutif n° 13-378 du 5 Moharram 1435 correspondant au 9 novembre 2013, susvisé ayant pour objet de fixer les modalités applicables en matière d'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires suivant :

Art. 14 : Les données numériques sur les vitamines et les sels minéraux doivent être exprimées en unités métriques et/ou en pourcentage des valeurs nutritionnelles de référence par 100 g ou par

Généralités sur les compléments alimentaires

100 ml. Ces informations peuvent être exprimées par ration, telle que quantifiées sur l'étiquetage, ou par portion, à condition que le nombre de portions soit indiqué sur l'emballage (Tableau I.3).

Tableau I.3 : Valeurs Nutritionnelles de Référence-Besoin (VNR-B) pour les vitamines et les sels minéraux [20].

Élément nutritif	Unité	Apport journalier de référence (AJR)
Vitamines		
Vitamine A	μg, équivalents d'activité du rétinol (EAR), équivalents du rétinol (ER)	800
Vitamine D	μg	5
Vitamine E	μg	12
Vitamine K	μg	60
Vitamine C	mg	100
Thiamine	mg	1,2
Riboflavine	mg	1,2
Niacine	mg, équivalents de niacine (NE)	15
Biotine	μg	30
Folate	μg, équivalents de folate alimentaire (DFE)	400
Pantothénate	mg	5
Vitamine B6	mg	1,3
Vitamine B12	μg	2,4
Minéraux		
Calcium	mg	1000
Magnésium	mg	310
Potassium	mg	2000
Phosphore	mg	700
Chlorure	mg	800
Fluorure	mg	3,5
Fer	mg	22
Zinc	mg	14
Chrome	μg	40
Iode	μg	150

Généralités sur les compléments alimentaires

Cuivre	µg	900
Sélénium	µg	60
Manganèse	µg	3
Molybdène	µg	45

Art. 15 : La valeur énergétique ainsi que les protéines, les lipides totaux, les acides gras saturés, les glucides, les sucres et le sel peuvent être exprimés par le pourcentage des apports journaliers de référence (AJR) pour 100 g ou 100 ml (Tableau I.4).

Tableau I.4 : Apports journaliers de référence (AJR) en énergie et en certains nutriments à l'exclusion des vitamines et des sels minéraux (adulte) [20].

Énergie ou nutriment	Apport journalier de référence (AJR)
Energie	8 400 kJ (2 000 kcal)
Graisses totales	70 g
Acides gras saturés	20 g
Glucides	260 g
Sucres	90 g
Protéines	50 g
Sel	6 g

I.9.3. L'étiquetage des CA

Les règles d'étiquetage des compléments alimentaires sont celles des denrées alimentaires, ces règles sont définies par la réglementation algérienne en vigueur concernant l'étiquetage des denrées alimentaire est régie par le décret exécutif n° 05-484 du 22 décembre 2005 modifiant et complétant le décret exécutif n°90-367 du 10 novembre 1990 relatif à l'étiquetage et à la présentation des denrées alimentaires. Les mentions obligatoires que doit comporter l'étiquette d'une denrée alimentaire sont énumérées ci-après [21] :

- 1- La dénomination de vente.
- 2- La quantité nette pour les denrées préemballées.
- 3- Le nom ou la raison sociale ou la marque déposée et l'adresse du fabricant ou du conditionneur ou du distributeur ou de l'importateur lorsque la denrée est importée.
- 4- Le pays d'origine et/ou de provenance.
- 5- L'identification du lot de fabrication.
- 6- Le mode d'emploi et les précautions d'emploi au cas où leurs omissions ne permettrait pas

de faire un usage approprié de la denrée.

- 7- La date de fabrication ou de conditionnement et la date de la durabilité minimale ou, dans le cas des denrées alimentaires très périssable microbiologiquement, la date limite de consommation.
- 8- La liste des ingrédients.
- 9- Les conditions particulières de conservation.

I.9.4. Réglementation Américaine

Le Food & Drug Administration (FDA) a établi des nouvelles règles pour les allégations nutritionnelles aux États-Unis Tableau I.5.

Tableau I.5 : Règles pour les allégations nutritionnelles aux ÉU [22].

Règles	Est interdit	Est autorisé
L'allégation ne doit pas suggérer que le produit a un effet sur une maladie	Réduit la douleur liée à l'arthrose	Aide à renforcer le cartilage articulaire
L'allégation ne peut faire référence à un symptôme.	Fait baisser le taux de sucre dans le sang	Aide à maintenir un bon taux de sucre dans le sang
L'utilisation de termes tels que maladies, antibiotique, diurétique, antidépresseur ou tout autre qui pourrait suggérer une intention curative est interdite	Aide à soulager la déprime	Aide à réduire le stress et la tension
Une allégation ne peut se cacher sous le nom du produit	Cholestérol	Santé cardiaque
L'allégation ne doit pas se référer au principe actif si celui-ci est considéré comme un médicament par la FDA	/	/
Une allégation ne peut suggérer que le complément alimentaire ou l'un de ses ingrédients pourrait se substituer à une thérapie	Antidépresseur à base de plantes	/
L'utilisation de photo, ou quelque représentation de maladie est interdite	On ne peut pas symboliser une douleur sur une articulation	On peut montrer une articulation

I.10. Le marché des compléments alimentaires

I.10.1. Le marché international des CA

D'après le Synadiet, le marché mondial des compléments alimentaires est estimé à 200 milliards de dollars en 2014. Il est principalement réparti entre l'Asie (44,2%), l'Amérique du Nord (32,6%) et l'Europe occidentale (14,4%).

Le marché européen des compléments alimentaires s'élève à 10,3 milliards d'euros, Il se concentre sur 4 principaux pays qui représentent 60% du marché : l'Italie (19%), la France (15%), l'Allemagne (14%) et le Royaume-Uni (12%). En 2016, le marché français représente 1,62 milliard d'euros, en hausse de 5,3 % comparé à 2015 [23].

La pharmacie y reste le premier circuit de vente, représentant 52 % des achats des consommateurs en valeur [24] :

- **Pharmacie** : Le monopole de la vente de médicaments permet aux pharmacies de conserver un avantage certain sur la distribution de produits santé en particulier celle des compléments alimentaires. En effet, leur crédibilité est renforcée par le conseil à la vente apporté par les pharmaciens aux clients. Cependant, comparé aux autres circuits, les pharmacies disposent de stocks faibles, linéaires et restreints.
- **Parapharmacie** : La vente de compléments alimentaires en parapharmacie dispose des avantages des officines et des grandes et moyennes surfaces (GMS) :
 - Les prix sont inférieurs à ceux pratiqués dans les pharmacies.
 - Les clients bénéficient des conseils de pharmaciens / diététiciens.
 - L'offre de produit est large.
 - Les parapharmacies font régulièrement des offres promotionnelles.
 - La couverture du territoire par les parapharmacies est cependant plus limitée que celle des officines.

I.10.2. Le marché national

Les compléments alimentaires ne sont pas considérés comme des médicaments, donc la commercialisation ne nécessite pas d'autorisation sur le marché (AMM : Autorisation de Mise sur le Marche) fondée sur l'évaluation par un comité d'experts d'un dossier englobant les preuves d'efficacité et d'innocuité.

L'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché avec les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur (non-tromperie du consommateur).

En Algérie, la consommation des compléments alimentaires est régie selon les conditions d'emploi fixées dans l'annexe III (article 6) du décret exécutif n° 12-214 du 23 Joumada Ethania 1433 correspondant au 15 mai 2012. Les compléments alimentaires doivent également répondre aux spécifications d'identité et de pureté fixées par les normes algériennes, ou à défaut par les normes admises au plan international (article 8) [3].

I.11. Les compléments alimentaires minceur et pour grossir

I.11.1. Les compléments alimentaires minceur

Le surpoids et l'obésité sont devenus un problème de santé publique dans le monde entier. L'obésité touche plus de 50% de femmes et 36% d'hommes en Algérie. Une statistique élevée qui fait de l'Algérie le pays du Maghreb avec le plus grand nombre de personnes obèses. Révèle que 15,9% des enfants et 17,5% des adultes du pays sont concernés par ce fléau. Au total, ils sont plus de 6 millions d'Algériens en surcharge pondérale. L'OMS a démontré qu'une alimentation variée et équilibrée ainsi qu'une activité physique régulière restent les meilleures solutions pour contrôler un excès de poids. Cependant, un nombre croissant de recherches s'effectuent pour trouver des alternatives thérapeutiques à ce 'fléau'. Parmi celles-ci, on retrouve les compléments alimentaires à visée amincissante [25, 26].

I.11.1.1. Choix de complément alimentaire minceur

Pour choisir le bon complément alimentaire minceur, il est essentiel d'identifier au préalable la problématique qui freine la perte de poids. Chaque organisme est différent, il faudra alors prendre en compte cette spécificité pour faire un choix judicieux. De plus, il est très important de choisir des actifs naturels, et nombreux sont les compléments alimentaires à base de plantes qui peuvent jouer un rôle significatif d'aide dans la beauté et la minceur. On les classe en 3 catégories:

- Les brûleurs de graisses.
- Les coupe-faim.
- Les diurétiques.

I.11.1.1.1. Les brûleurs de graisses

Les brûleurs de graisse sont des compléments alimentaires dont le but est d'accélérer le métabolisme de base. Ils favorisent ainsi le déstockage calorique et/ou l'activation de la lipolyse dans les adipocytes (fonte de la graisse stockée). Le phénomène de lipolyse permet de transformer les grosses molécules d'acide gras de réserves emboîtées dans les adipocytes en petites molécules d'acides gras libres facilement mobilisables par l'organisme et dont l'élimination est possible [27].

Drogues végétales riches en caféine

La caféine favorise la combustion des réserves de graisses et stimule le métabolisme (l'organisme brûle un peu plus de calories dans les heures qui suivent son ingestion). Concernant les doses recommandées en caféine, l'ANSES préconise de ne pas dépasser 300 mg de caféine par jour.

Un complément alimentaire contenant une plante à caféine sera à prendre plutôt le matin et/ou le midi pour limiter les risques de troubles du sommeil [26].

Concernant les contre-indications, on évitera la caféine chez les patients arythmiques, présentant des palpitations, ou une hypersensibilité à la caféine [28].

La caféine pourrait également provoquer des ulcérations gastriques, du fait de l'augmentation des sécrétions gastriques, notamment à forte dose, donc elle sera contre indiquée chez les patients ayant eu des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux [26].

Les plantes qui ont souvent trouvé dans la composition des CA sont le café vert, et le thé vert.

- **Café Vert**

- Nom Français : Caféier.
- Nom latin : *Coffea arabica* L., ou *Coffeacanthophora* Pierre ex Fröhner.
- Nom arabe : القهوة الخضراء.
- Famille : Rubiaceae.
- Origine géographique : Sud-ouest de l'Ethiopie.
- Description : Arbuste qui peut atteindre jusqu'à 10 mètres, composé de feuilles persistantes d'une dizaine de centimètres. Les fleurs sont blanches et parfumées, le fruit est une drupe verte qui devient rouge à maturité.
- Partie utilisée: Graine.

- Composition : La teneur en caféine varie de 0,6 à 2%. La graine est composée de 5% d'acides phénoliques, dont l'acide caféique et l'acide chlorogénique, et 50% de la matière sèche est représentée par des glucides [29].
- Utilisations : Le café (surtout le café torréfié) est utilisé en tant que boisson à visée stimulante et tonique. Le café vert est également employé à visée amincissante comme brûle-graisse et diurétique [30].
 - **Thé vert**
- Nom Français: Théier.
- Nom Latin: *Camellia sinensis* (L) Kuntze.
- Nom Arabe: الشاي الاخضر
- Famille: Theaceae.
- Origine géographique : Chine et Inde [31].
- Description : Arbuste pouvant atteindre jusqu'à 20 mètres de haut à l'état sauvage. Il comporte des feuilles persistantes, alternes, à bords dentées et de petites fleurs blanches odorantes.
- Partie utilisée: Feuilles séchées.
- Composition chimique : Le tableau I.6 présente la composition chimique de thé vert.

Tableau I.6: Composition chimique du thé vert [32].

Jeune pousse de thé vert en % de masse sèche	Pourcentage (%)
Polyphénols (simples)	25 - 35
Cellulose, lignine, amidon, ...etc.	20 - 30
Protéine	10 - 20
Lipides	3 - 9
Minéraux	4 - 8
Polysaccharides	4 - 7
Acides amines	3 - 4
Caféine	2 - 4
Chlorophylles, caroténoïdes	2 - 3

- Utilisations : Le thé vert est traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées légères, de part la présence de tanins. On le retrouve également indiqué dans l'asthénie, comme adjuvant dans les régimes amincissants ou pour ses propriétés diurétiques pour faciliter l'élimination rénale d'eau, en raison de sa teneur en caféine [29].

I.11.1.1.2. Les coupe-faim

Un complément alimentaire coupe-faim, issu des végétales, forme un gel dans l'estomac et réduit ainsi la sensation de faim, envoyant un signal au cerveau de sensation de satiété. Les plantes riches en fibres alimentaires ou en alginates peuvent être responsables de cet effet.

Drogues riches en fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont des polymères glucidiques (polysaccharides) d'origine végétale, liés ou non à la lignine ou à d'autres polymères non glucidiques. Les fibres alimentaires peuvent également être des polymères glucidiques transformés ou synthétiques. Les plantes contenant des fibres alimentaires sont couramment utilisées à visée coupe-faim dans les compléments alimentaires. En effet, le fait que ces fibres puissent absorber l'eau permet d'augmenter le volume du bol alimentaire et ainsi de diminuer la sensation de faim [26].

Les drogues végétales riches en fibres alimentaires sont les suivantes : nopal, pommier et fucus.

- **Nopal**

- Nom Français : Nopal, Figuier de Barbarie
- Nom latin : *Opuntia ficus indica* L.
- Nom arabe : التين الشوكي.
- Famille : Cactaceae.
- Description : Plante pouvant atteindre 3 mètres de hauteur présentant des cladodes ovales d'environ 30 cm avec une épaisseur de 2 cm. Ces cladodes portent de nombreuses aréoles, des épines souvent absentes et des feuilles coniques éphémères de quelques millimètres. La fleur est jaune vif et laisse place à une baie, la figue de Barbarie, jaune à rouge [26].
- Partie utilisée : Cladodes.
- Composition : Nopal contient près de 90% à 93% de son poids en eau. Déshydraté, 15% de son poids est composé de fibres, en plus d'une quantité élevée de pectine et une grande variété de minéraux et de vitamines, notamment B et C [25].
- Doses : La dose recommandée est de 3 g de drogue sèche par jour [33].

- **Pomme**

L'activité coupe-faim de la pomme est liée à sa teneur en pectine. Les pectines sont des polysaccharides insolubles dans l'eau mais facilement dégradées par la flore colique. Dans le tractus gastro-intestinal, les pectines ont la capacité de former un gel ou d'épaissir une solution. Ce phénomène est à la base de la baisse du cholestérol, de l'amélioration du métabolisme lipidique ou encore de l'effet coupe-faim [26].

I.11.1.1.3. Les diurétiques

Les CA à base des plantes diurétiques sont utilisés dans les régimes amincissants afin de détoxifier l'organisme. En effet, ces plantes ont des propriétés drainantes facilitant l'élimination des déchets et de l'eau de l'organisme (lutte contre la rétention d'eau), et par conséquent, permettent la perte de poids sans pour autant diminuer la masse grasse [34].

On retrouve, dans la catégorie des drogues diurétiques, les drogues à caféine précédemment exposées, à savoir le café vert et le thé vert, il existe plusieurs d'autres plantes qui entrent dans la composition de ces CA tel que : le pissenlit, l'ortie, le frêne, ...etc.

- **Pissenlit**

- Nom Français : Pissenlit, Dent de lion, Laitue de chien, Florin d'or.
- Nom Latin: Taraxacum officinale Weber.
- Nom arabe: الهندباء
- Famille: Asteraceae.
- Origine géographique: Hémisphère nord .
- Description : Plante herbacée à latex de 10 à 30 cm de haut, pourvue en sa base, de feuilles en rosette très découpées. Les fleurs jaunes, en capitule, laissent place à un akène surmonté de fines aigrettes [30].
- Partie utilisée : Racines et feuilles

I.11.2. Autres compléments alimentaires minceur

a) L'acide linoléique conjugué (CLA)

Le CLA ou "acide linoléique conjugué", est un acide gras essentiel de la famille des Oméga-6 naturellement présent dans la viande et les produits laitiers. Cependant, il est présent en quantités trop faibles pour pouvoir en retirer tous les avantages en termes de perte de gras. Le CLA diminue l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), une enzyme qui transfère les

triglycérides (graisses) circulant vers les adipocytes. Cela entraîne la diminution de la capacité du corps à stocker des graisses.

L'apport recommandé : 2000 à 6000 mg de CLA par jour [17].

b) La spiruline

La spiruline, une cyanobactérie communément appelée algue bleu-vert, est l'une des formes de vie les plus anciennes sur Terre. La spiruline pousse dans les sources d'eau douce et salée et est connue pour sa haute teneur en protéines et en micronutriments.

Cette micro-algue bleue-verte est devenue la minceur préférée parce qu'elle est composée de 60 % de protéines. En plus, les protéines requièrent plus d'énergie de la part du corps pour être digérées. Elle a aussi un effet coupe-faim naturel. La phénylalanine, un acide aminé augmente le sentiment de satiété, empêchant ainsi de trop manger et permettant par la même occasion de mincir.

Plusieurs essais cliniques et précliniques ont été menés pour tester les bienfaits de la spiruline sur la perte de poids ; les études [35],[36],[37],[38] ont mené des expériences sur des personnes obèses, et en leur donnant des doses de spiruline, il a été constaté qu'après un période d'étude, leurs poids diminuait [39].

c) La guarana

La guarana aussi connue sous le nom de guaranine est un arbuste que l'on trouve principalement dans la partie brésilienne de la forêt amazonienne. Il contient beaucoup de caféine (elle représente jusqu'à 7% de la composition de la graine). Il possède en plus un effet coupe-faim naturel [26].

d) La chlorella

La chlorella est une algue bleue verte, souvent comparée à la spiruline en raison des bienfaits qu'elles partagent. Elle contient une grande dose de phénylalanine, ce qui lui confère un effet coupe-faim. Elle est aussi très riche en protéines végétales et possède aussi beaucoup de vitamines et de minéraux [40].

I.11.3. Les adultères trouvés dans des CA minceur

Plusieurs études ont prouvé que les CA amaigrissants sont adultérés par de nombreuses substances pharmaceutiques interdites ou leurs analogues et qui ne sont pas mentionnés sur l'emballage, ces substances appartiennent principalement à 5 catégories :

I.11.3.1. Les anorexiques : (Sibutramine, Rimonabant, Fenfluramine, ...etc.)

a) La **Sibutramine** : est un médicament produit par les laboratoires depuis 1997, utilisé comme traitement d'appoint contre l'obésité. C'est un anorexigène phényléthylaminique qui

provoque une modification des amines cérébrales entraînant une diminution de l'appétit et une sensation de satiété. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été suspendue en 2010 en raison du risque d'une augmentation du risque de complications cardiovasculaires [41,42].

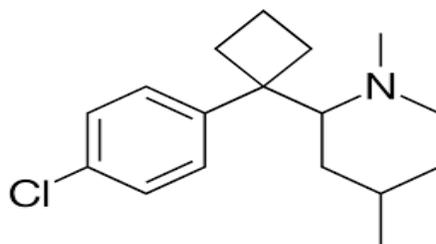


Figure I.4 : Structure chimique de la sibutramine.

b) **La Rimonabant** : était un médicament anorexigène contre l'obésité agissant comme un agoniste inverse des récepteurs cannabinoïdes CB1, commercialisé par le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis 2006 sous la marque 'Acomplia'. Les autorités européennes du médicament l'ont retiré du marché en 2008 en raison d'effets secondaires de risques de souffrir de troubles psychiatriques à savoir l'anxiété et la dépression, pour ces raisons, la FDA (Food and Drug Administration) avait déjà refusé sa commercialisation aux États-Unis[43].

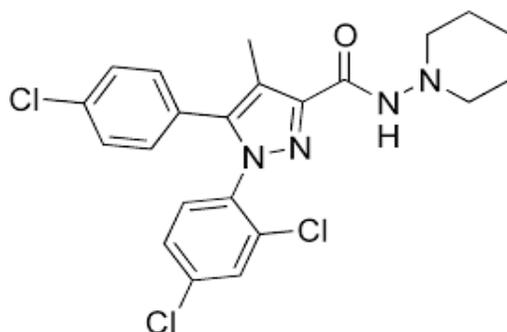


Figure I.5: Structure chimique de rimonabant.

I.11.3.2. Les stimulants : (Éphédrine, Noréphédrine et Synéphrine)

L'Éphédrine : est un alcaloïde fréquemment utilisé comme décongestionnant issu des plantes du genre *Ephedra* (famille des Ephedraceae). L'éphédrine est un analogue à l'adrénaline, elle est donc hypolipémiante, c'est-à-dire qu'elle diminue la concentration de lipides dans le sang. En raison de ses effets indésirables de complications cardiovasculaires et cérébro-vasculaires, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a récemment décidé d'interdire la vente des CA qui contient l'éphédrine en 2004 [44].

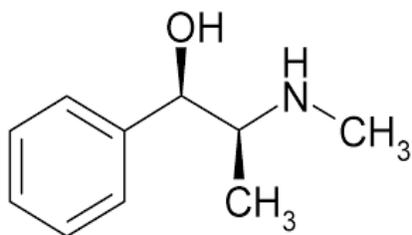


Figure I.6 : Structure chimique de l'éphédrine.

I.11.3.3. Les anxiolytiques : (divers benzodiazépines BZD)

Une classe de médicaments psychotrope, familièrement appelés anxiolytique, utilisé dans le traitement médical de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation psychomotrice, des convulsions, des spasmes. Les benzodiazépines ne sont délivrées que sur prescription médicale.

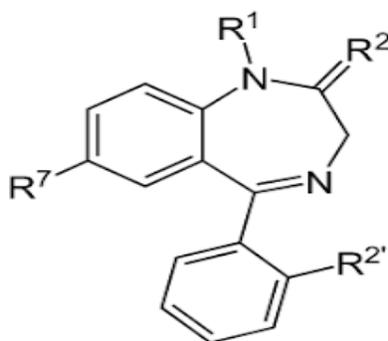


Figure I.7 : Structure chimique des benzodiazépines.

II.11.3.4. Les antidépresseurs : (Fluoxétine, Sertralines, ...etc.)

a) La **Fluoxétine** : est un psychotrope de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) utilisé comme antidépresseur dans le traitement de la dépression, des troubles obsessionnels compulsifs, de la boulimie nerveuse, des troubles dysphoriques prémenstruels, et de nombreux autres états. Elle n'est pas délivrée que sur prescription médicale.

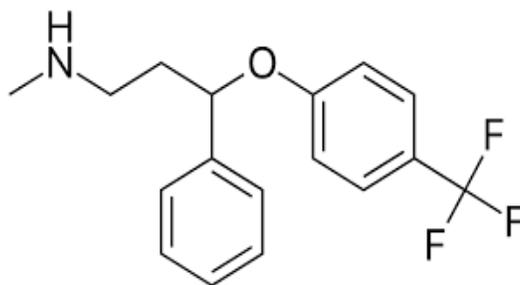


Figure I.8: Structure chimique de la fluoxétine.

b) **La Sertraline** : est un psychotrope de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, utilisé comme antidépresseur. Elle est principalement prescrite pour les épisodes dépressifs majeurs mais aussi dans le trouble obsessionnel compulsif, le trouble panique, la phobie sociale et le trouble de stress post-traumatique.

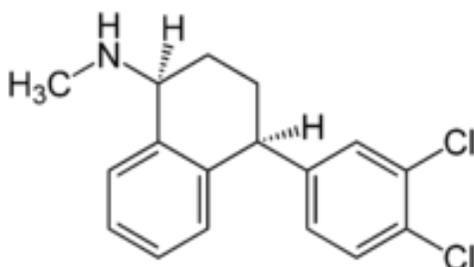


Figure I.9 : Structure chimique de la sertraline.

I.11.3.5. Les laxatifs : (principalement de la phénolphthaléine)

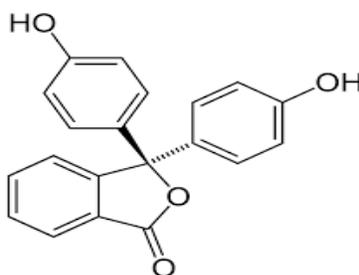


Figure I.10 : Structure chimique de la phénolphthaléine.

I.11.4. Les compléments alimentaires pour grossir

Pour grossir sans risque, il est nécessaire d'apporter aux tissus tous les éléments nutritifs dont ils ont besoin pour se développer et croître. Ainsi, un bon apport en acides aminés, en lipides, en glucides, en vitamines et en minéraux est indispensable. Si cela ne suffit pas, il peut alors être intéressant de chercher des remèdes stimulant pour favoriser l'appétit ou aider l'organisme à mieux assimiler les éléments nutritifs, c'est le cas des compléments alimentaires.

I.11.4.1. Le choix d'un complément alimentaire spécial prise de poids

La nécessité de prendre du poids peut avoir différentes origines :

- Un faible poids
- Un apport alimentaire insuffisant, à un défaut d'assimilation des nutriments, à des dépenses énergétiques accrues.

- Un manque d'appétit.
- Une problématique métabolique.

I.11.4.1.1. Les CA stimulant l'appétit

a) Le fenugrec

Le fenugrec est une plante orexigène, c'est-à-dire qu'il stimule ou augmente l'appétit. Il tient cette propriété de sa haute teneur en saponines. Il est composé de protéines à hauteur de 30%. Il est réputé pour régulariser la sensation de faim et favoriser l'appétit chez ceux qui l'utilisent [45].

b) Le gingembre

Le gingembre est une racine très utilisée dans la cuisine asiatique et indienne pour ses vertus stimulantes. Pris quelques minutes avant le repas, il permettrait à l'organisme de se réveiller et aux organes digestifs d'être prêts pour la digestion. Son principe actif majeur est le gingérol, qui aurait un effet stimulant sur l'organisme, et de stimuler la production d'enzymes digestives et d'attiser l'appétit.

Les compléments alimentaires à base de gingembre ne font pas prendre de poids directement, mais réveillent la sensation de faim et favorisent l'absorption des nutriments par les organes digestifs. La prise de compléments alimentaires à base de gingembre est déconseillée chez les femmes enceintes et les individus souffrant de calculs biliaires [46].

c) L'harpagophytum (ou Griffes du diable)

L'harpagophytum est une plante originaire d'Afrique et qui a un effet de régulateur sur l'appétit. Pour prendre du poids, son constituant majeur est l'harpagoside, que l'on doit à cette plante ses vertus stimulantes. Ainsi, elle n'induit pas directement la prise de poids mais peut aider à augmenter les apports énergétiques lorsqu'ils sont insuffisants. Attention toutefois, elle est déconseillée chez les personnes souffrant de problèmes gastriques chroniques, tels que les ulcères [46].

I.11.4.1.2. Les compléments alimentaires de prise de masse

a) La créatine : une molécule naturellement produite dans le corps. Aussi, la créatine peut être formée à partir de glycine, de méthionine et d'arginine. Dans les fibres musculaires, la créatine permet la synthèse de l'ATP, la molécule d'énergie que les muscles utilisent pour se contracter. Aussi, la créatine entretient l'hydratation cellulaire, ce qui renforce non seulement la prise de force,

mais également la congestion musculaire. Utilisée dans le cadre d'une prise de masse, la créatine améliore l'assimilation des glucides et la mise sous réserve du glycogène musculaire [47].

b) Les gainers : composés d'un mélange équilibré de lipides, de protéines et de glucides, ils sont réputés pour contenir de grandes quantités de calories ; ce qui les rend donc pour une prise de poids [45].

c) les Chaines Acides Aminés Branchés (BCAA) : composés de leucine, d'isoleucine et de valine. Les BCAA sont des acides aminés ayant des propriétés anabolisantes et capables d'accroître le niveau de synthèse des protéines. Ils sont généralement recommandés aux végétariens et aux adultes en manque de protéines. Leur prise doit être suivie de la pratique régulière d'une activité sportive [45].

I.11.5. Les adjuvants trouvés dans les CA pour grossir

a) Cyproheptadine : La cyproheptadine est un antihistaminique. Ce type de médicament bloque l'activité de l'histamine, une substance qui provoque des symptômes allergiques, et parmi ces effets secondaires l'augmentation de l'appétit et prise de poids et aussi somnolence ou vertiges, sécheresse de la bouche, du nez ou de la gorge et nervosité, excitabilité ou agitation.

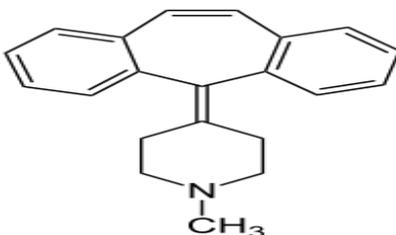


Figure I.11 : Structure chimique de la cyproheptadine.

b) Déxaméthasone : est une hormone glucocorticoïde de synthèse. Elle a un effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire.

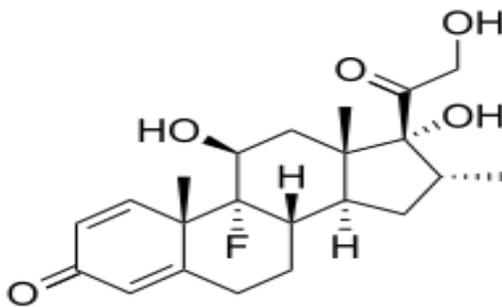


Figure I.12 : Structure chimique de la déxaméthasone.

I.11.6. Les travaux de recherche réalisés antérieurement sur l'analyse des compléments alimentaires commercialisés minceur et pour grossir

Diverses techniques rapportées pour la caractérisation des drogues synthétiques non déclarées (adultérants) de différentes classes thérapeutiques, utilisées dans l'adultération des CA. Les études réalisées sur l'adultération des compléments alimentaires minceur et pour grossir et les méthodes d'analyse utilisées sont présentés dans les tableaux I.7 et I.8.

Tableau I.7 : Les études réalisées sur l'adultération des compléments alimentaires pour perte de poids (minceur) et les méthodes d'analyse utilisées.

Références	Type de formulation	Méthode	Adultérant(s)	Éch. adultérés/ Éch. totaux
[48] 2006	Capsules	HPLC-DAD ; GC-MS	Sibutramine	1/1
[49] 2008	Capsules, Sachets de thé	LC-ESI-MS	Anorexiques (sibutramine, N-di-déméthylsibutramine, N-mono-déméthylsibutramine, fenfluramine) ; Antiobésité (orlistat) ; Laxatif (phénolphtaléine)	11/22
[50] 2010	Capsules, Comprimés, Poudre	DOSY1H- RMN ; MS / MS	Sibutramine, Phénolphtaléine, Sénéphrine	14/20
[51] 2010	Non référencé	FT-IR-ATR	Mélatamine	Non référencé
[52] 2011	Thé en poudre, Capsules, Comprimés	HPLC-ESI- MS/MS	Anorexiques (sibutramine, fenfluramine) ; Stimulants (éphédrine, norpseudoéphédrine) ; Diurétique (clopamide) ; et autres (naturallaxativesrhein, emodin, chrysophanol)	12/12
[53] 2012	Capsules, Comprimés, Poudre	UHPLC-DAD	34 Composés, y compris Anorexiques (amfépramone, phentermine, rimonabant, 2,4-dinitrophénol, fenfluramine, sibutramine) ; Stimulants (amphétamine, caféine, synéphrine, éphédrine, pseudoéphédrine) ;	20/20

Généralités sur les compléments alimentaires

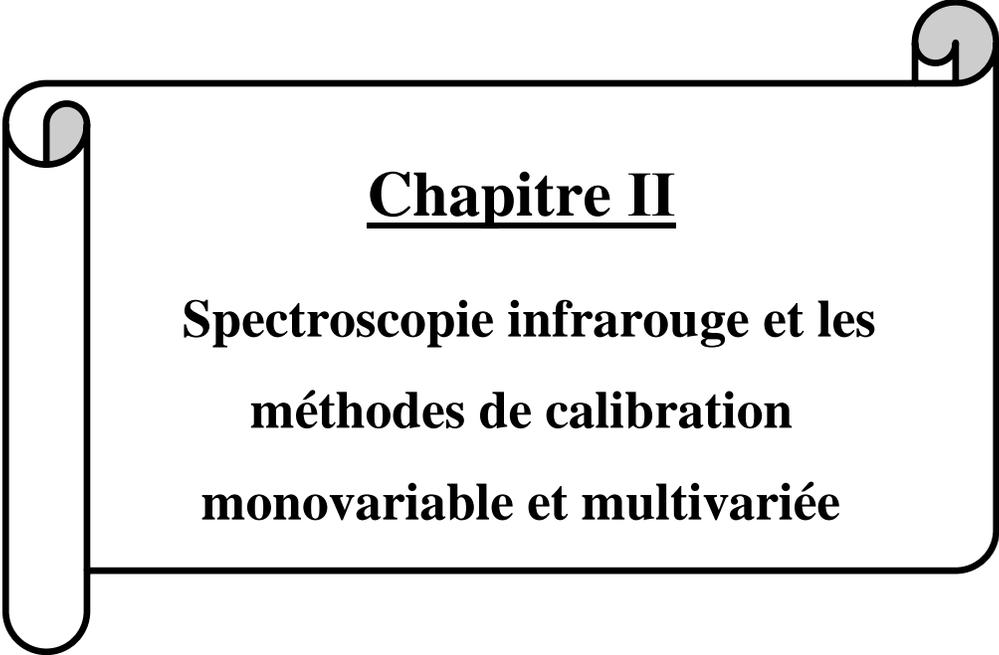
			Laxatifs (phénolphtaléine), Diurétiques (althiazide, bumétanide, furosémide, spironolactone, triamtérène) ; et Antidépresseur (fluoxétine)	
[54] 2012	Non référencé	Électrophorèse capillaire	Anorexiques (amfépramone, sibutramine, fenproporex) et Antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine, sertraline, bupropion)	4/106
[55] 2012	Non référencé	LCPDA ; LC/MS	N-desméthylsibutramine	1/27
[56] 2014	Capsules, Gélules, Poudres,	ATR-IR	Sibutramine	Non référencé
[57] 2014	Capsules, Comprimés	FI-MS/MS (LC-MS/MS)	Anorexiques (sibutramine, N-déméthylsibutramine, N-didéméthylsibutramine) et Laxatif (phénolphtaléine)	11/17
[58] 2014	Capsules, Poudre, Comprimé, Granule et Liquide	LC-MS/MS	29 Médicaments comprenant des Anorexiques (sibutramine, desméthylsibutramine, didéméthylsibutramine, diéthylpropion, fenfluramine, mazindol, phentermine) ; Stimulants (caféine, éphédrine, pseudoéphédrine, phendimétrazine) ; Antidépresseurs (bupropétine, fleuphtyl, sphyrine)	62/188
[59] 2014	Capsules	UHPLC-UV ; RMN ; MS/MS,IR	Médicament anorectique lorcaserin	1/1
[60] 2014	Capsules, Comprimés, Sachets de poudre	HPLC-DAD-MS/MS	Anorexiques (sibutramine, desméthylsibutramine, didéméthylsibutramine, rimonabant) et Laxatifs (phénolphtaléine)	24/50
[61] 2014	Poudre, Liquides et Capsulés	Densitométrie HPTLC-UV ; Interface TLC-MS	Sibutramine	28/50
[62] 2014	Comprimés, Gélules et Liquides	UHPLC-Q-orbitrapMS	96 composés, y compris les Anorexiques (fenfluramine, phentermine, rimonabant, sibutramine, topiramate) ; Stimulants (amphétamine, β-méthylphénéthylamine, 1,3-diméthylamylamine, évodiamine, noréphédrine, méthamphétamine, cathine, éphédrine) ;	3/23

Généralités sur les compléments alimentaires

			Antiobésatrophine anxiolytique (diazépam) ; Diurétiques (hydrofluméthiazide, bumétanide, chlorthalidone, hydrochlorothiazide, indapamide, méthyclothiazide, métolazone)	
[63] 2015	Poudre, Gélules et Comprimés huileux	LC/HRMS	Anorexiques (benfluorex, phentermine, phénmétrazine, phendimétrazine, fenfluramine, fencanfamine, méphentermine, sibutramine) ; Stimulants (éphédrines, caféine)	3/36
[64] 2015	Capsules	FT-IR; GC-MS	Fluoxétine ; Sibutramine	3/10
[65] 2015	Capsules, Comprimés	FTIR	Sibutramine	Non référé
[66] 2017	Non référé	Spectroscopie de corrélation bidimensionnelle (2DCOS) FTIR ; HPLC-MS/MS	Éphédrines ; Pseudoéphédrine	3/3
[67] 2019	Pellets, Capsules	FT-IR ; GC-MS ; DSC	Caféine ; Fluoxétine ; Mazindol ; Phénolphtaléine ; Sibutramine ; Sulfurool	Non référé

Tableau I.8 : Les études réalisées sur l'adultération des compléments alimentaires grossir et les méthodes d'analyse utilisées.

Référence	Type de formulation	Méthode d'analyse	Adultérant(s)	Quantité d'adultérant
[68] 2015	Pilule ou capsule	UHPLC	Déxaméthasone	37,58 à 145,42 (µg / ml par pilule ou capsule)
[69] 2018	Comprimés, gélules, poudres et sirops.	UHPLC et GC/MS	Cyproheptadine Déxaméthasone	0,2 à 67 (mg / capsule) 5,5 à 10,1 (mg / capsule)



Chapitre II

**Spectroscopie infrarouge et les
méthodes de calibration
monovariante et multivariée**

II. Spectroscopie infrarouge

La spectrométrie infrarouge est l'un des outils les plus utilisés pour la caractérisation et l'identification des molécules organiques. La spectrométrie IR est une méthode de caractérisation rapide et sensible de la plupart des molécules existantes. Son utilisation est simple et le coût de son instrumentation en fait un outil accessible à la plupart des laboratoires.

Le domaine de l'infrarouge correspond à des longueurs d'onde comprises entre $0,78 \cdot 10^{-6}$ m et 10^{-3} m, que l'on peut diviser en trois régions [70] :

- 1) Proche infrarouge (Near IR 'NIR') : $0,78$ à $2,5 \mu\text{m}$; $12500 - 4000 \text{ cm}^{-1}$.
- 2) Moyen infrarouge (Mid IR 'MIR') : $2,5$ à $25 \mu\text{m}$; $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$.
- 3) Lointain infrarouge (Far IR 'FIR') : 25 à $1000 \mu\text{m}$; $400 - 10 \text{ cm}^{-1}$.

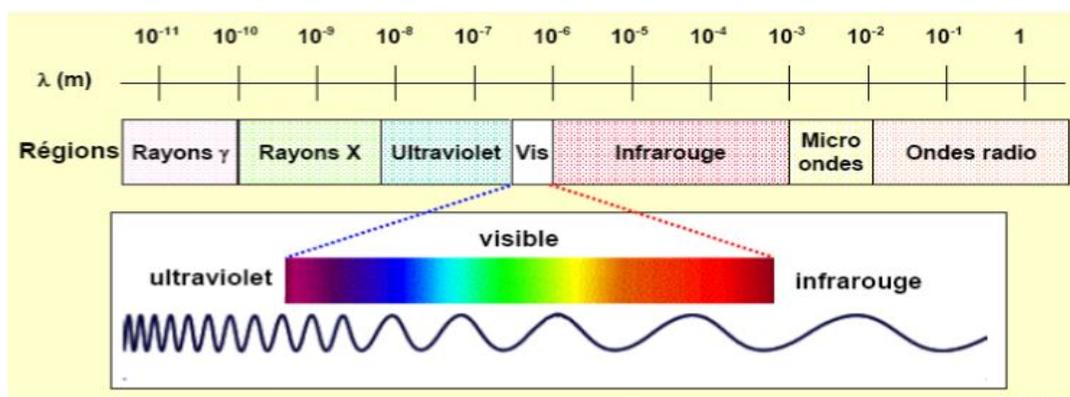


Figure II.1 : Spectre des radiations électromagnétiques.

II.1. Principe de la spectrométrie infrarouge

Le principe de la spectrométrie infrarouge (IR) repose sur l'absorption de la lumière par la plupart des molécules dans la région de l'infrarouge du spectre électromagnétique et en convertissant cette absorption en vibration moléculaire. Cette absorption correspond spécifiquement aux liaisons présentes dans la molécule. Avec un spectromètre, cette absorption du rayonnement infrarouge par le matériau de l'échantillon est mesurée en fonction de la longueur d'onde (sous la forme de nombres d'onde, typiquement de 4000 à 600 cm^{-1}) [71].

La spectrométrie infrarouge s'utilise principalement pour l'analyse qualitative d'une molécule en mettant en évidence la présence de liaisons entre les atomes (fonctions et groupements).

La loi de Beer-Lambert ($A = f [C]$) est vérifiée en infrarouge, ce qui en fait une méthode d'analyse quantitative.

II.2. Présentation des absorptions dans l'infrarouge

Un spectre infrarouge présente l'absorption de l'échantillon, qui varie suivant la longueur d'onde des radiations émises par la source. L'ordonnée du graphe représente le rapport des intensités transmises, avec et sans échantillon, calculé pour chaque longueur d'onde inscrite en abscisse. Ce quotient est appelé transmittance (T). Sur le graphe il est souvent remplacé par son pourcentage (%T) ou par l'absorbance, $A = \log(1/T)$, il est très fréquent de substituer aux longueurs d'onde leur équivalent exprimé en nombres d'onde n dont les unités sont en cm^{-1} , $\nu_{\text{cm}^{-1}} = 1/\lambda_{\text{cm}}$ [72].

La figure correspond à un tel spectre enregistré dans le moyen infrarouge, entre 2,5 et 25 μm .

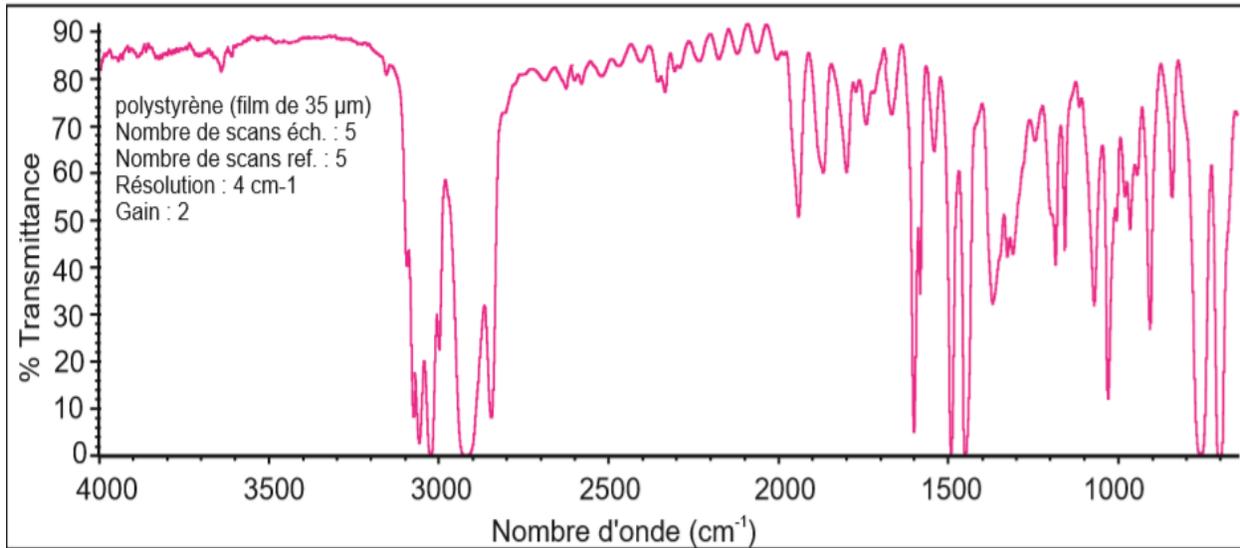


Figure II.2 : Spectre d'un film de polystyrène dans le moyen infrarouge [72].

II.3. Spectromètres et analyseurs infrarouge

Il y a deux catégories d'instruments : les spectromètres de types dispersifs et ceux à transformée de Fourier. La première catégorie mesure chaque fréquence individuellement à l'aide de filtres ou d'un monochromateur selon la plage spectrale étudiée, ce qui prend de 10 à 15 min par échantillon. Pour pallier à cette lenteur d'acquisition, les spectromètres IRTF ont été développés, dont la pièce essentielle est l'interféromètre -souvent de type Michelson (1891)- qui permet la mesure de toutes les fréquences simultanément [73].

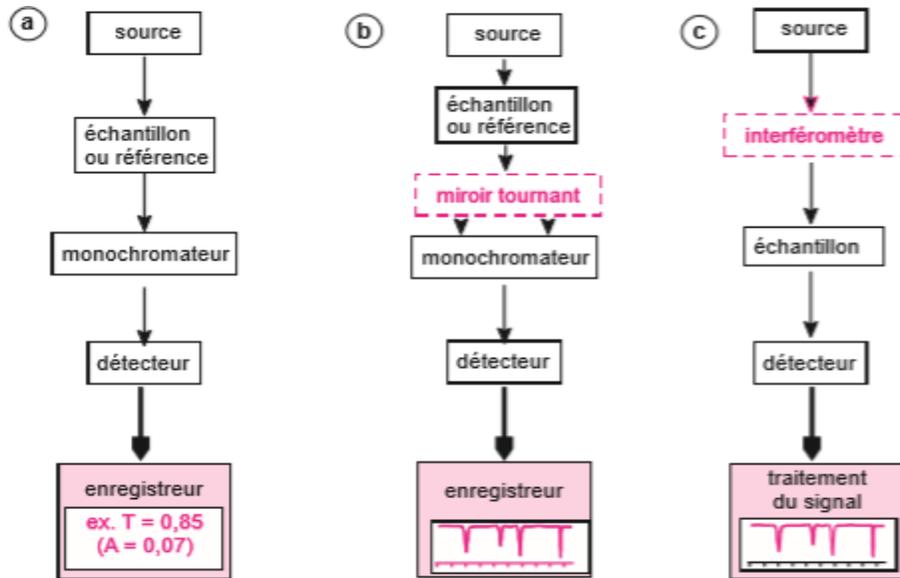


Figure II.3 : Diagramme des spectromètres et analyseurs dans l'infrarouge [72].

a : analyseur simple faisceau, comportant un monochromateur fixe ou un filtre, utilisé lorsqu'une mesure à longueur d'onde unique suffit.

b : les spectromètres du moyen infrarouge ont été construits sur le principe des appareils faisceau de type dispersif. Contrairement aux spectrophotomètres de l'UV-Visible, l'échantillon, placé avant le monochromateur, est soumis en permanence à tout le rayonnement de la source.

c : modèle simple faisceau à transformée de Fourier (interféromètre : Montage optique d'un appareil à transformée de Fourier) [72].

II.4. Principe de spectromètres à transformée de Fourier (IRTF)

Les spectromètres infrarouges à transformée de Fourier correspondent à un montage optique à simple faisceau qui comporte comme pièce essentielle un interféromètre, souvent de type Michelson placé entre la source et l'échantillon [72].

Le rayonnement issu de la source infrarouge vient frapper la séparatrice semi-transparente à l'IR (la séparatrice est généralement en KBr) qui divise le faisceau issu de la source en deux faisceaux, l'un réfléchi vers un miroir fixe, l'autre transmis vers un miroir mobile qui introduit une différence de trajet variable, puis sont recombinaés sur la séparatrice. Lors de la recombinaison des deux faisceaux, la différence de phase créée entraîne une interférence, constructive ou destructive selon la différence des longueurs de trajet. Le faisceau recombinaé traverse ensuite l'échantillon avant d'aller vers le détecteur qui reçoit l'intensité lumineuse globale [73].

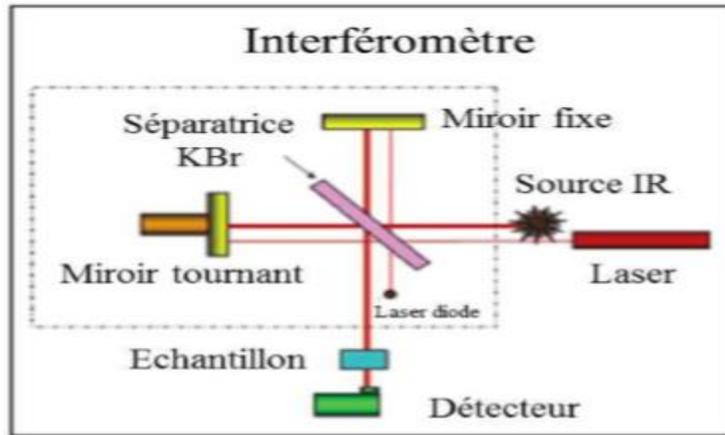


Figure II.4 : Interféromètre de Michelson [73].

Différents accessoires peuvent être utilisés avec ce système, et notamment ceux permettant de réaliser des mesures en transmission et en réflexion totale atténuée (ATR) :

II.4.1. La transmission

Lorsqu'un rayonnement incident d'intensité I_0 pénètre dans un échantillon absorbant dans l'IR son intensité est égale à I de l'autre côté de l'échantillon et suit la loi de Beer-Lambert. On définit alors la transmittance $T = I / I_0$ que l'on exprime en %, l'absorbance est donc définie par $A = \log\left(\frac{I_0}{I}\right)$ [73].

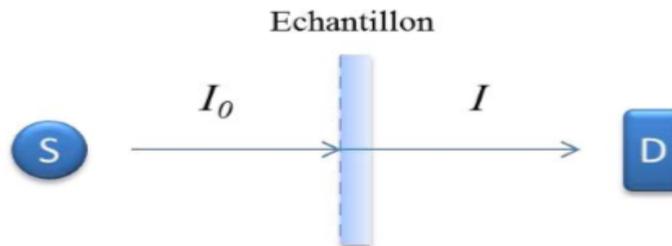


Figure II.5 : Principe de la transmission (S = source, D = détecteur) [73].

Pour ce mode de mesure, il est nécessaire d'utiliser un support transparent en infrarouge tel que le bromure de potassium (KBr), le sélénure de zinc (ZnSe) ou encore le fluorure de calcium (CaF_2), le fluorure de baryum (BaF_2) et le germanium (Ge). Cela dépend de l'échantillon à analyser. Classiquement, un échantillon solide est broyé avec du bromure de potassium (KBr), qui est transparent dans l'IR, et pressé sous forme de pastille, ou préparé en fine lame et placé entre deux fenêtres KBr, tandis que les liquides sont mesurés directement ou dilués avec un solvant

transparent dans l'IR, par exemple CCl_4 , à présent, cette préparation laborieuse est remplacée par la technique ATR [71].

II.4.2. Réflexion Totale Atténuée

La réflexion totale atténuée (Attenuated Total Reflectance, ATR) est la technique d'échantillonnage la plus courante en spectroscopie infrarouge car elle est facile d'utilisation et permet d'obtenir des spectres de grande qualité sans nécessiter de préparation d'échantillons. L'ATR peut être utilisée pour mesurer des solides, des liquides ou des gels.

Alors que les spectromètres IR traditionnels ont été utilisés pour analyser les solides, les liquides et les gaz en transmettant le faisceau infrarouge directement à travers l'échantillon, l'ATR utilise la réflectance de l'échantillon à la place. Une réflexion totale atténuée mesure le changement qui se produit dans un faisceau infrarouge totalement réfléchi en interne lorsque le faisceau entre en contact avec l'échantillon. Le faisceau infrarouge frappe un cristal optiquement dense (c'est-à-dire du diamant, du sélénium de zinc ou du germanium) qui crée alors une onde évanescente qui fait ensuite saillie sur l'échantillon. Les régions où l'échantillon absorbe de l'énergie, l'onde évanescente sera modifiée, qui sera détectée (Figure II.6).

Il est important que l'échantillon ait un bon contact avec le cristal ATR en raison de la petite extension de l'onde évanescente au-delà du cristal. Ceci est accompli en appliquant une pression modérée à l'échantillon pendant la mesure. Un contact complet et intime de l'échantillon sur le cristal ATR est essentiel pour obtenir des résultats de haute qualité. L'indice de réfraction du cristal doit être nettement supérieur à celui de l'échantillon [74].

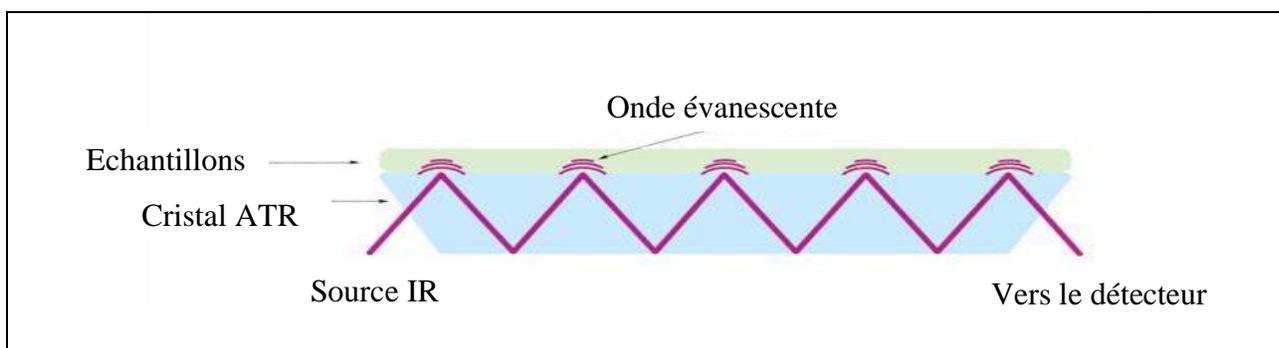


Figure II.6 : Principe de l'ATR.

II.5. La loi de Beer-Lambert

La loi de Lambert stipule que, lorsqu'une radiation traverse un milieu transparent, la décroissance de l'intensité ($-dI$) est proportionnelle à l'épaisseur du milieu (dl) et à l'intensité de la radiation I :

$$-dI = k.I.dl \quad \text{Eq.1}$$

Où

I : est l'intensité de la lumière incidente de longueur d'onde λ .

l : est l'épaisseur du milieu (la largeur de la cuve donc).

k : est un facteur de proportionnalité.

En intégrant cette relation et en posant $I = I_0$ pour $l = 0$, on obtient :

$$\ln(I/I_0) = -k.l \quad \text{Eq.2}$$

Ou, écrite sous une autre forme :

$$I = I_0.e^{-k.l} \quad \text{Eq.3}$$

Ou, écrite après passage au logarithme décimal :

$$I = I_0.10^{-k.ln10.l} \quad \text{Eq.4}$$

Le nouveau coefficient $k.ln10$ est le coefficient d'absorption.

Par analogie stricte avec la loi de Lambert :

$$I = I_0.10^{-k'.ln10.C} \quad \text{Eq.5}$$

En combinant les deux équations, on établit la loi de Beer-Lambert :

$$I = I_0.10^{-a.l.C} \quad \text{Eq.6}$$

La valeur de a dépend des unités choisies pour l et C ; si l est exprimée en cm et C en mol.L⁻¹, on donne à a le symbole ε .

En introduisant l'absorbance A , la loi de Beer-Lambert s'exprime ainsi :

$$A = \varepsilon . l . C \quad \text{Eq.7}$$

- A absorbance, est une grandeur sans dimension.
- l est souvent exprimée en cm, c en mol.l⁻¹.
- ε est appelé coefficient d'absorption molaire (ou d'extinction molaire) ; ce coefficient dépend, pour une substance donnée, de la température T et de λ et il s'exprime en cm⁻¹.mol⁻¹.L.

La loi n'est valable que si la concentration de la substance dissoute est suffisamment faible. Si la concentration est plus grande, les molécules sont trop proches les unes des autres et subissent entre elles des interactions qui modifient leurs propriétés d'absorption.

II.6. Méthodes de calibrage chimiométrique

L'analyse chimique par spectrophotométrie repose sur l'acquisition rapide d'un grand nombre de données spectrales (plusieurs centaines, voire plusieurs milliers). Lorsque ces données ne sont pas condensées dans des vecteurs propres, seul un petit nombre d'entre elles peuvent entrer dans la constitution de chaque modèle de calibrage pour la détermination d'un constituant particulier. Les modèles de calibrage consistent véritablement en des équations de conversion des données spectrales (entrée) en des valeurs de composition chimique (sortie). L'établissement de ces équations suppose l'ajustement des paramètres affectant les valeurs d'entrée pour arriver aux valeurs de sortie les plus proches possibles de la réalité [75].

L'amélioration de la technologie informatique associée à la spectroscopie a conduit à l'expansion de la spectroscopie infrarouge quantitative. L'application des méthodes statistiques à l'analyse de données expérimentales est connue sous le nom de « chimiométrie ».

La chimiométrie est un outil utilisé afin d'extraire de l'information pertinente et utile à partir de données physicochimiques mesurées ou connues brutes. Il est basé sur la construction, puis l'exploitation d'un modèle de comportement à l'aide d'outils statistiques. Il peut traiter des systèmes complexes et donc généralement multivariants.

La chimiométrie (ou analyse multivariante) en instrumentation consiste à modéliser les variations d'un certain nombre de variables, que nous appellerons Y variables dont l'obtention est délicate (nécessitant une analyse chimique par exemple) en fonction d'autres variables appelées X variables mesurables. On distingue 2 opérations :

- **L'étalonnage**, en laboratoire (ou modélisation) où toutes les mesures de variables doivent être réalisées et où le modèle (ou « prédicteur ») est calculé.
- **La prédiction**, utilisation courante « sur le terrain », où seules les variables X « faciles » sont mesurées, les autres, Y, étant calculées à l'aide du modèle.

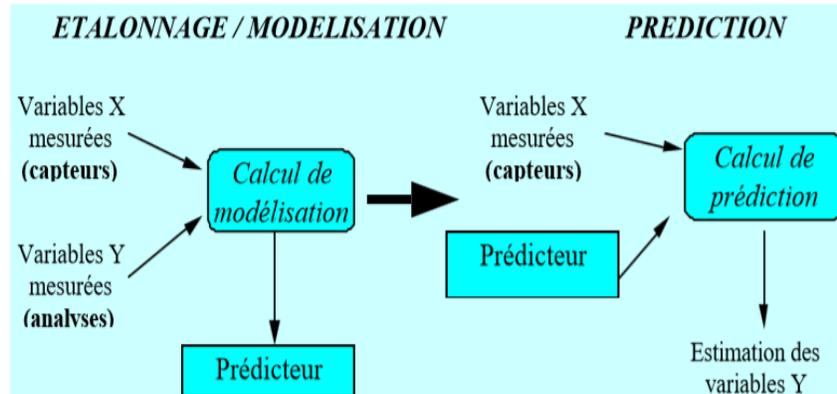


Figure II.7 : Schéma représentative de la chimiométrie.

Les méthodes analytiques les plus couramment utilisées dans la spectroscopie infrarouge sont les suivantes :

- 1- Régression des moindres carrés classique (CLS).
- 2- Régression des moindres carrés inverse (ILS).
- 3- Régression des moindres carrés partiels (PLS).
- 4- Régression des composantes principales (PCR).
- 5- Régression linéaire multiple (MLR).

II.7. Régression des moindres carrés partiels (Partial Least Squares PLS)

De nombreux problèmes industriels peuvent être décrits sous la forme d'un modèle de régression, où l'on possède des variables X sur lesquelles on peut plus ou moins agir et des variables Y que l'on ne peut qu'observer. L'objectif est alors de décrire les relations entre Y et X, en l'absence de modèle théorique. Le problème est que le nombre de variables X est souvent très important par rapport au nombre d'observations. La régression PLS (Partial Least Squares Régression) est une méthode d'analyse des données spécifiquement construite pour l'étude de ce type de problème [76].

II.7.1. Historique

La régression PLS a été développée à l'origine par Herman Wold dans les années 60 comme technique économétrique puis fut popularisée auprès des chimistes par son propre fils, Svante Wold, pour être appliquée au contrôle de processus industriels [77].

La régression PLS est née de l'association de l'algorithme NIPALS (Non linear Iterative Partial Least Squares) développé par H. Wold pour l'analyse sur composantes principales et de l'approche

PLS proposée par H. Wold pour l'estimation des modèles d'équations structurelles sur les variables latentes. Il en résulte une représentation « classique » de la régression PLS sous la forme d'un algorithme [78], est aussi décrite dans Lohmoller (1989) et Fornell & Cha (1994). L'approche PLS a été particulièrement développée en France par Valette-Florence (1988a, b, 1990) pour des applications en Marketing [79].

II.7.2. Définition et objectif

La régression PLS est une technique récente qui généralise et combine les caractéristiques de l'analyse sur composantes principales et de la régression multiple. Elle est particulièrement utile quand on a besoin de prédire un ensemble de variables dépendantes partir d'un ensemble très grand de variables explicatives (prédicteurs) qui peuvent être très fortement corrélées entre elles [69].

La régression PLS, est une méthode d'analyse quantitative. Elle est supervisée car elle s'appuie sur une phase d'étalonnage, la sortie du modèle PLS est généralement une seule variable, à savoir la concentration de l'analyte en ce qui concerne les travaux de spectroscopie. On parle dans ce cas de modèle PLS-1 par opposition au modèle PLS-2 qui permet de traiter en sortie non pas un vecteur mais une matrice et qui permet notamment de prédire les concentrations de plusieurs éléments simultanément [80].

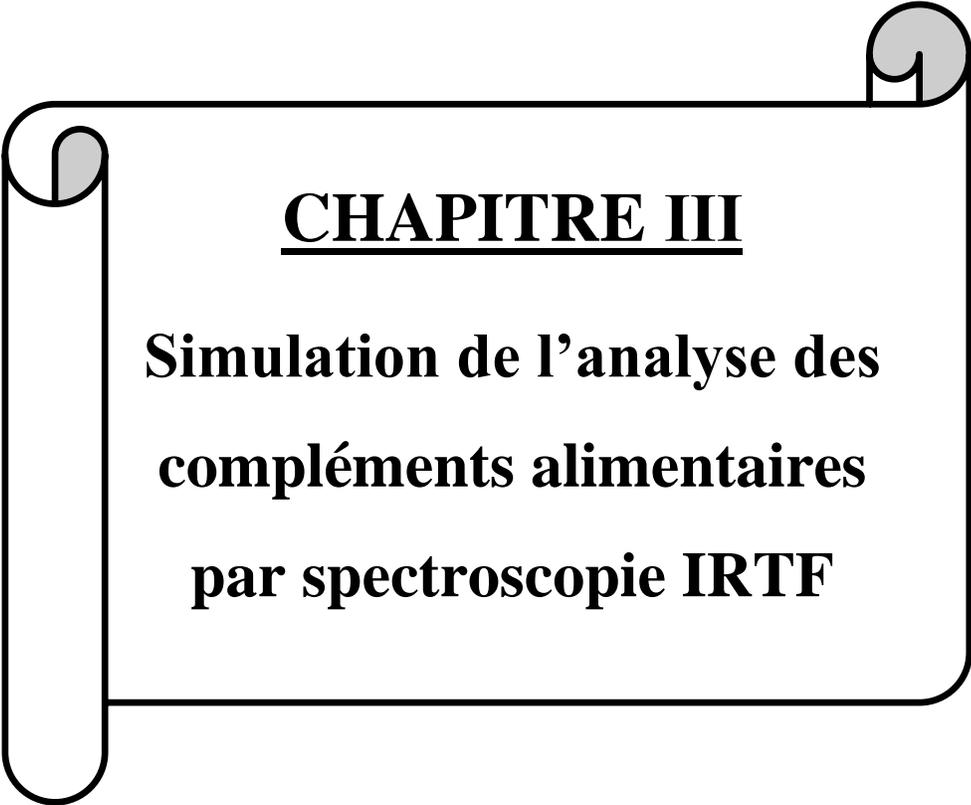
L'objectif de la régression PLS est d'extraire des « composantes », variables latentes responsables de la variation des variables explicatives, qui modélisent au mieux le comportement des variables expliquées. Pour prédire les variables expliquées à partir des variables explicatives, la PLS procède de manière indirecte en extrayant des composantes T à partir des variables explicatives X (absorbances) pour estimer des composantes U qui permettront de calculer les réponses y (concentrations) [77].

Les composantes T et U sont choisies pour obtenir une liaison optimale au sein de chaque paire de composantes. Il s'agit en fait d'une forme robuste de l'analyse des redondances maximales qui recherche les directions de l'espace des variables explicatives liées aux plus fortes variations dans l'espace des variables expliquées mais biaisées vers des directions mieux prédites [72].

Un prétraitement des données spectrales est nécessaire afin de disposer de données centrées sur la valeur moyenne ou même centrées réduites, ce qui signifie qu'elles sont en plus normalisées par l'écart-type [79].

Spectroscopie infrarouge et les méthodes de calibration monovariante et multivariée

Dans le cas de l'analyse de données spectrales, considérons comme précédemment une matrice X de dimension (N, k) avec N le nombre de spectres et k le nombre de variables. En sortie du modèle, nous aurons le vecteur y de longueur N correspondant à la concentration de l'analyte pour chaque échantillon [79].



CHAPITRE III

**Simulation de l'analyse des
compléments alimentaires
par spectroscopie IRTF**

III.1. Introduction

Lorsque des substances médicamenteuses non déclarées sur l'étiquette sont cachées dans la composition des compléments alimentaires à base de plantes, elles sont dangereuses pour la santé des consommateurs. Les substances pharmaceutiques peuvent interférer avec le régime alimentaire des consommateurs et provoquer des réactions indésirables et des effets secondaires, car les consommateurs ne sont pas avertis des risques présumés de la consommation de produits dits « naturels ». Pour cela le dépistage de tous les constituants des compléments alimentaires à base de plantes annoncés comme réduisant le poids corporel ou prendre de poids s'est avéré nécessaire pour la détection des substances pharmaceutiques interdites avant l'entrée des produits sur le marché.

Selon les données de la littérature, les méthodes d'analyse utilisées pour la détermination des substances non déclarées dans les compléments alimentaires minceur et pour grossir à base de plantes sont : les méthodes chromatographiques couplées avec divers détecteurs : HPLC-DAD, HPLC-UV, HPLC-GC-MS, LC-MS/MS et TLC-MS, et aussi les méthodes spectroscopiques : IRTF, RMN et SM.

L'objectif de ce travail de recherche fixé initialement était le développement d'une nouvelle méthode analytique simple, rapide et disponible dans les laboratoires pour la détection de l'adultération des compléments alimentaires minceur et pour grossir par les substances actives synthétiques utilisées dans les médicaments pharmaceutiques par spectroscopie IRTF.

Cependant, en raison de la pandémie de Covid-19, nous avons été empêchés de réaliser la partie expérimentale. C'est pourquoi nous avons réalisé une étude de simulation afin de maîtriser les logiciels TQ Analyst de l'OMNIC 9.0 intégrés dans le nouveau spectrophotomètre IRTF permettant la calibration monovariée et la calibration multivariée PLS (Partial Least Squares). Pour y parvenir nous avons exploité des données spectrales existant déjà et nous les avons assimilés à notre problématique. Pour cette étude deux exemples ont été considérés à savoir : (i) le dosage de la cyprohéptadine (principe actif pour grossir) dans le cas de la calibration monovariée (ii) la quantification des quatre principes actifs de médicaments : Furosémide, Fluoxétine, Sibutramine et Phénolphtaléine (à effet minceur) dans le cas de la calibration multivariée PLS.

III.2. Classement différentes substances

Nous avons procédé en première étape au classement de différentes substances pouvant faire l'objet d'utilisation en tant qu'étalons ou d'analyse en tant qu'échantillon lors de la réalisation de la partie expérimentale.

III.2.1 Les principes actifs

Tableau III.1 : Principes actifs associés généralement à la falsification des compléments alimentaires.

1. Minceur	
Classe des principes actifs	Substances actives
Anorexiques	Sibutramine, Fenfluramine, Phentermine
Stimulants	Caféine, Ephédrine
Anxiolytiques	Diazépam
Antidépresseurs	Fluoxétine
Laxatifs	Phénolphtaléine
Diurétiques	Furosémide
Anti-obésité	Orlistat
2. Grossir	
Antihistaminiques	Cyprohéptadine
Corticoïdes	Dexaméthasone

III.2.2. Les Médicaments

Le Tableau III.2 montre quelques médicaments disponibles dans les pharmacies algériennes contenant des substances actives interdites utilisées dans l'adultération des compléments alimentaires minceur et pour grossir.

Tableau III.2 : Les médicaments disponibles avec leurs principes actifs et excipients.

Nom commercial des médicaments	Quantité de principe actif	Excipients
FLUXETINE	Fluoxétine 20 mg	Stéarate de magnésium, cellulosemicrocristalline, lactose monohydratécrospovidone.
FURSAN	Furosémide 500 mg	Lactose, cellulose microcristalline, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium, gélatine, sillicecolloïdale, sodium amidon de glycol.
RHUMAFED	Paracétamol 300 mg Pseudoéphédrine 50 mg Triprolidine 2,5 mg	Cellulose microcristalline, carbomère, stéarate de magnésium, sillice colloïdale.

Simulation de l'analyse des compléments alimentaires par spectroscopie IRTF

DESACROVIS	Dexaméthasone 0,5 mg	Lactose, cellulose microcristalline, talc, stéarate de magnésium, huile de ricin hydrogéné.
CIPTADINE	Cyprohéptadine 4 mg	Lactose hydraté, amidon de pomme de terre, povidone, dioxyde de silicone colloïdal, stéarate de magnésium

III.2.3. Echantillonnage des compléments alimentaires

Les différents échantillons de compléments alimentaires pour grossir et minceur ainsi que leurs ingrédients sont représentés dans les tableaux III.3 et III.4 respectivement.

Tableau III.3 : Compléments alimentaires pour grossir avec leurs ingrédients.

Code	Produits	Pharmacies	Herboristes	Ingrédients	Aspect
IndA1	Greenover fenugrec	Oui	Non	Extrait sec du grain de fenugrec, grains de fenouil et de gingembre. Gelée royale, levure de bière, stevia. Excipients naturels, bicarbonate de sodium.	Comprimés
IndA2	Vit Appétit+	Oui	Non	Fenugrec, extrait de curcumine, fenouil Gingembre, gelée royale, complexe de vitamine, zinc.	Gélules
IndT3	GrossiVit	Oui	Non	Saccharomyces cerevisiae, fenugrec, pollen. Anti-caking: Talc SIN553iii	Gélules
IndF4	Fenuvit	Oui	Non	Extrait de fenugrec, carbonate de calcium, Fer, carbonate de magnésium, maltodextrine, pyrophosphate de fer, vitamine C, E, B3, B5, A, B12, D, B6, B2, B9 et B8. Anti-agglomérant : sels de magnésium d'acide gras.	Gélules
TrdA5	El Hellal	Non	Oui	Souchet comestible, sésame, graine de pollen glucide, nuts	Poudre

Tableau III.4 : Compléments alimentaires pour minceur et leurs ingrédients.

Code	Produits	Pharmacies	Herboriste	Ingrédients	Aspect
Ind A1	Thé vert et Café vert	Oui	Non	Extrait sec de Thé vert 250mg Extrait sec de Café vert 250mg Support : maltodextrine	Gélules
Ind A2	Vinaigre de pomme amincissant	Oui	Non	Vinaigre de pomme en forme sec, minéraux de la pomme tel que le calcium, le magnésium, le potassium, le soufre, source de fibre végétale, de vitamines et de polyphénol	Comprimé
Ind A3	Be Slim Plus	Oui	Non	Jour : thé vert, café vert, gingembre	Comprimés
				Nuit : gingembre, graine d'anis, graine de fenouil	
Trd A4	Café vert amincissant	Non	Oui	Café vert	Sachets

(Ind : industriel, Trd : Traditionnel ; A : Algérie, T : Tunisien, F : Français)

III.2.4. Les plantes

Le tableau III.5 fournit quelques plantes qui entrent dans la fabrication des compléments alimentaires minceur et pour grossir.

Tableau III.5 : Les plantes qui entrent dans les CA pour minceur et grossir.

Minceur	Grossir
Thé vert, Café vert	Grain de fenugrec
Gingembre	Grains de fenouil
Grains de fenouil	Gingembre, Curcuma
Graine d'anis	Pollen, Gelée royale

III.3. Définition de logiciel TQ Analyst

TQ Analyst est un logiciel puissant mais polyvalent pour le développement des méthodes analytiques pour les applications spectroscopiques, y compris l'infrarouge moyen, le proche infrarouge, l'infrarouge lointain et Raman. Le logiciel offre une sélection complète des techniques analytiques qualitatives et quantitatives, une interface graphique facile à utiliser et une large gamme de support en ligne.

L'édition professionnelle de TQ Analyst offre une large sélection d'analyses quantitatives et de classification. On peut également configurer une méthode qui mesure simplement les

Simulation de l'analyse des compléments alimentaires par spectroscopie IRTF

caractéristiques spectrales et rapporte les valeurs mesurées. Une fois qu'une méthode est développée, elle peut facilement être exécutée à partir d'une application d'analyse spectrale Thermo Scientific telle que l'OMNIC ou RESULT.

Dans ce logiciel on peut créer les types des méthodes suivants :

Pour l'analyse quantitative :

- La loi de Beer-Lambert.
- Moindres carrés classiques (Classical Least Squares 'CLS').
- Régression linéaire multiple pas à pas (Stepwise Multiple Linear Regression 'SMLR').
- Moindres carrés partiels (Partial Least Squares 'PLS').
- Régression en composantes principales (Principal Component Regression 'PCR').

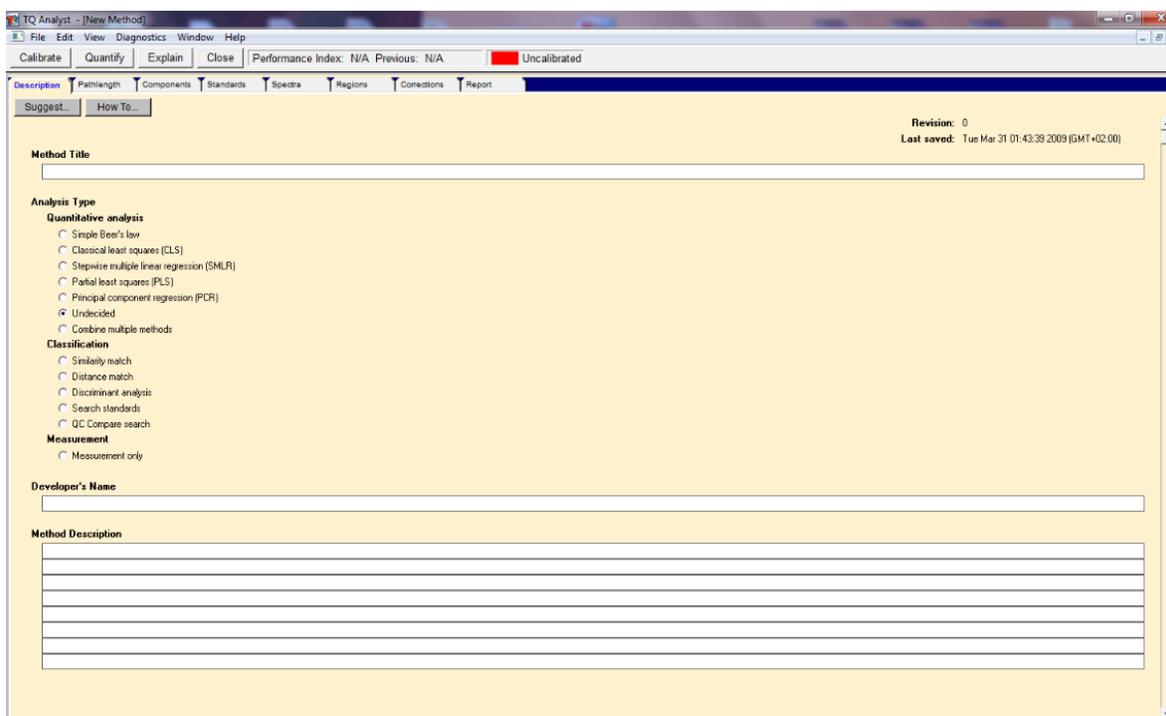


Figure III. 1 : Fenêtre du logiciel TQ Analyst d'OMNIC 9.0.

III.4. Calibration monovariée

III.4.1. Calibration monovariée de la cyprohéptadine dissout dans le dichlorométhane par spectrométrie IRTF

La première partie de cette étude de simulation illustre toutes les étapes de la détermination des paramètres analytiques de la cyprohéptadine (principe actif de médicament à effet pour grossir)

dissout dans le dichlorométhane par spectrométrie IRTF à 3 bandes différentes dans le domaine de concentration linéaire compris entre 0.05-5 mg.mL⁻¹ (Tableau III.6) :

Tableau III.6 : Série d'étalonnage pour la calibration monovariée de la cyprohéptadine dissout dans CH₂Cl₂.

Série d'étalonnage	Concentration (mg. mL ⁻¹)
C ₀ ≡ Blanc	0
S ₁	0,05
S ₂	0,1
S ₃	0,5
S ₄	1
S ₅	2
S ₆	3
S ₇	4
S ₈ ≡ S _{Mère}	5

Pour chaque solution, 6 répliques spectrales dépendantes ont été considérées.

III.4.2. Étapes de la création d'une méthode de calibration monovariée en TQ

Analyst

L'édition d'une méthode de calibration monovariée dans le TQ Analyst est facile où les algorithmes font tous les calculs. Les étapes de l'édition se résume comme suit :

1. Sur la barre d'outils au-dessus, on utilise les paramètres de l'onglet « **Description** » pour saisir des informations générales de la méthode choisie :
 - Donner un titre
 - Choisir la loi de Beer-Lambert
 - Donner un nom du développeur
 - Une description plus longue peut également être saisie, si nécessaire.
2. Dans l'onglet « **Pathlength** », on choisit trajet optique « constant ».
3. « **Components** », l'onglet 'Composants' fournit des onglets pratiques pour saisir des informations sur les composants dans une méthode quantitative :
 - Le nom du composant
 - Une abréviation du nom de composant
 - Unité utilisée
 - Chiffres significatifs des résultats

Simulation de l'analyse des compléments alimentaires par spectroscopie IRTF

- Interception avec l'origine ou non
 - Gamme d'étalonnage
4. « **Standards** » : cliquer sur la cellule sous « titre du spectre », ouvrir les spectres des étalons avec leurs répliques ensuite dans « usage » choisir ceux spectres qui vont être utilisés pour le calibrage après introduire la valeur de la concentration d'analyte. Sélectionner les spectres à utiliser à cette calibration.
 5. « **Regions** » : Sélectionner « **Edit regions** » pour spécifier une bande appropriée ensuite cliquer sur 'Statistiques des spectres', choisir la hauteur de pic correspondant à la plus grande valeur d'écart type des spectres de calibration et choisir le type de la ligne de base « deux point », modifier sur le spectre les meilleures positions des points de la ligne de base doivent correspondre aux plus petites valeurs possibles de variance et terminer en appuyant 'enregistrer'.
 6. Cliquer sur « **Calibrer** », sélectionner 'Calibrer sans validation' puis 'Continuer', la droite de calibration est tracée, l'équation de la droite d'étalonnage et le coefficient de corrélation seront afficher automatiquement.
 7. Pour déterminer la concentration inconnue de la solution « X », cliquer sur « **Quantify** », entrer le spectre de la solution « X » et le résultat s'affiche sur une nouvelle fenêtre.

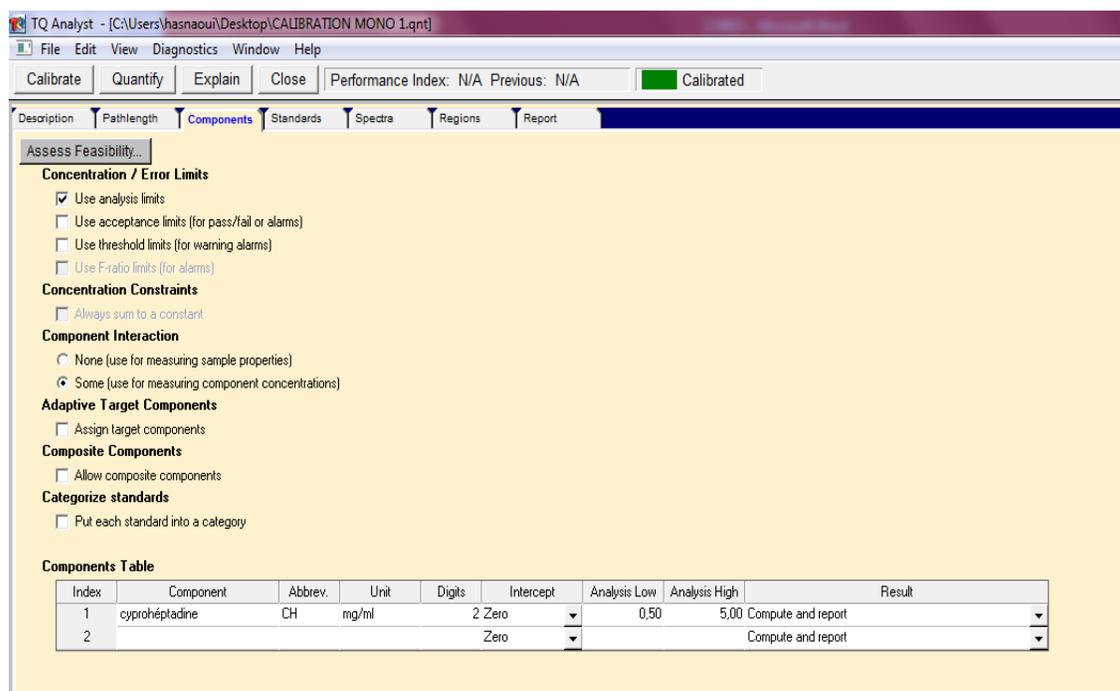


Figure III.2 : 3^{ème} étape « Components ».

Simulation de l'analyse des compléments alimentaires par spectroscopie IRTF

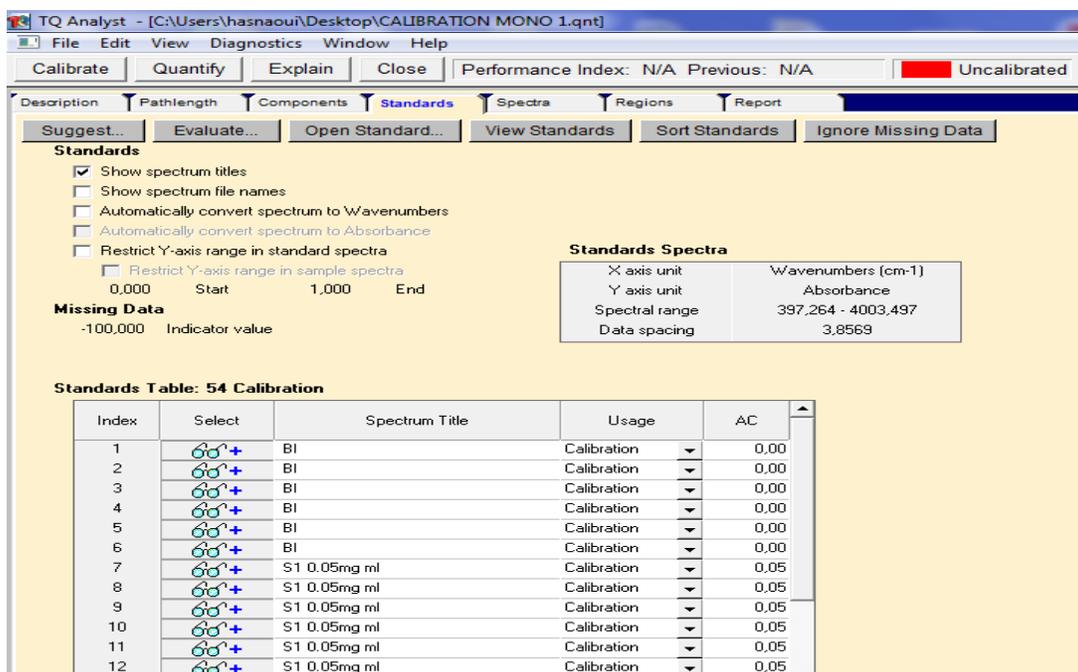


Figure III.3 : 4^{ème} étape « Standards ».

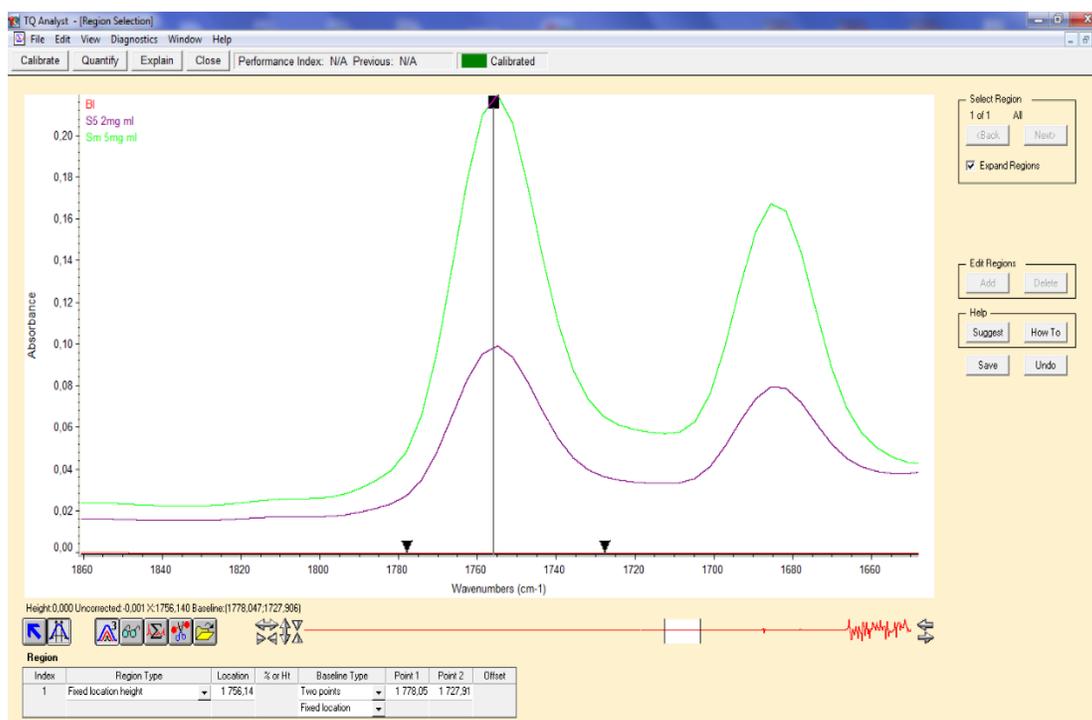


Figure III.4 : 5^{ème} étape « Regions ».

Simulation de l'analyse des compléments alimentaires par spectroscopie IRTF

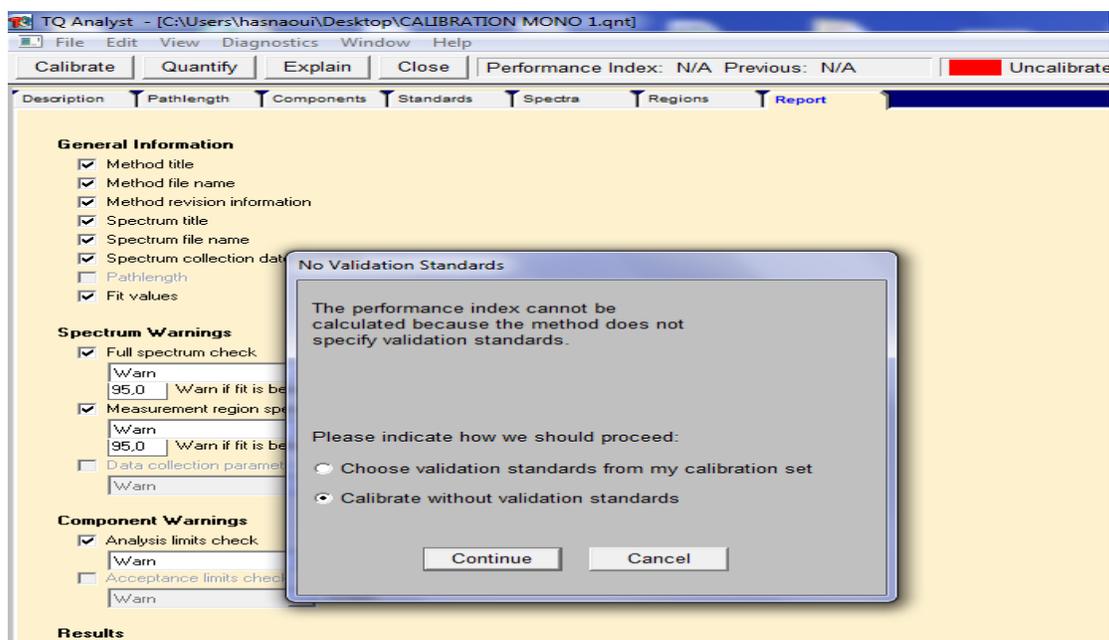


Figure III.5 : 6^{ème} étape de « Calibration »

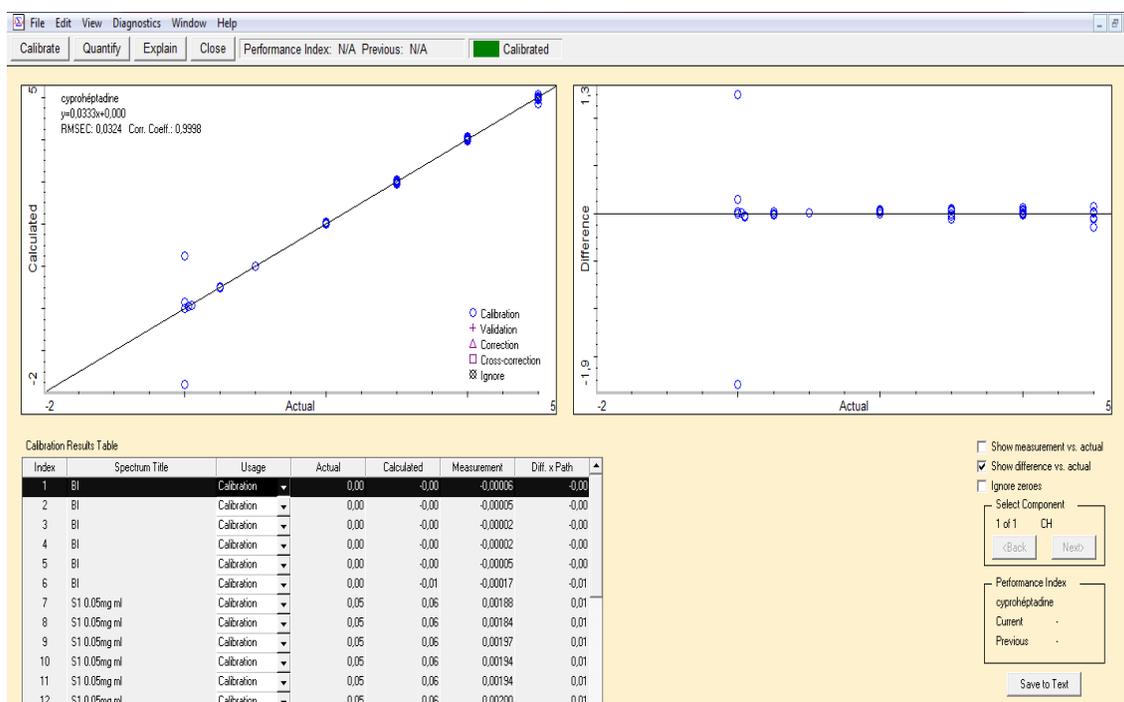


Figure III.6 : Résultat de la calibration.

III.4.3. Les paramètres analytiques

Pour valider partiellement la méthode développée nous déterminons les paramètres de qualité analytique suivants :

Coefficient de corrélation R : calculer le coefficient de corrélation entre les variables numériques revient à chercher à résumer la liaison qui existe entre les variables à l'aide d'une droite. Alors on parle à l'ajustement linéaire.

Comment interpréter R :

- Plus le coefficient est proche de 1, plus la relation linéaire positive entre les variables est forte.
- Plus le coefficient est proche de 0, plus la relation linéaire entre les variables est faible.

Limite de détection (LD) : Plus petite quantité d'un analyte à examiner dans un matériau d'essai, pouvant être détectée et considérée comme différente de la valeur du blanc (avec une probabilité donnée), mais non nécessairement quantifiée. La LD se calcule selon la formule suivante :

$$LD = \frac{3\sigma}{a}$$

Avec :

σ : L'écart type du blanc pour 10 répliques.

a : Pente de la droite de calibration.

Limite de quantification (LQ) : Plus petite concentration d'un analyte à examiner dans un matériau d'essai pouvant être déterminée quantitativement dans des conditions expérimentales décrites dans la méthode avec une variabilité définie (coefficient de variation déterminé). La LQ se calcule selon la formule suivante :

$$LQ = \frac{10\sigma}{a}$$

Déviatiion standard relative (RSD) : est la valeur absolue du coefficient de variation, il s'exprime généralement sous forme de pourcentage. RSD est égal à l'écart type (σ) rapporté à la moyenne (\bar{x}) et multiplié par 100.

$$RSD = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100$$

Domaine de linéarité : correspond à la zone de mesure où le signal enregistré par l'appareil est directement proportionnel à la qualité ou à la concentration de substance mesurée.

Les paramètres analytiques calculés sont présentés dans les tableaux III.7 - III.9 pour les 3 bandes choisies à 1756, 1685 et 1614 cm^{-1} :

Simulation de l'analyse des compléments alimentaires par spectroscopie IRTF

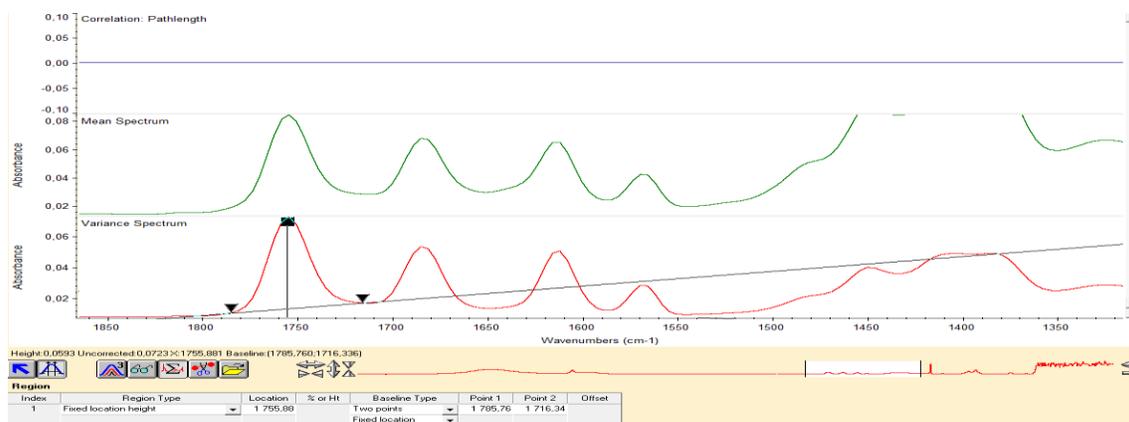


Figure III.7 : Choix de pic de la bande d'écart-types des spectres de calibration à 1756 cm^{-1} .

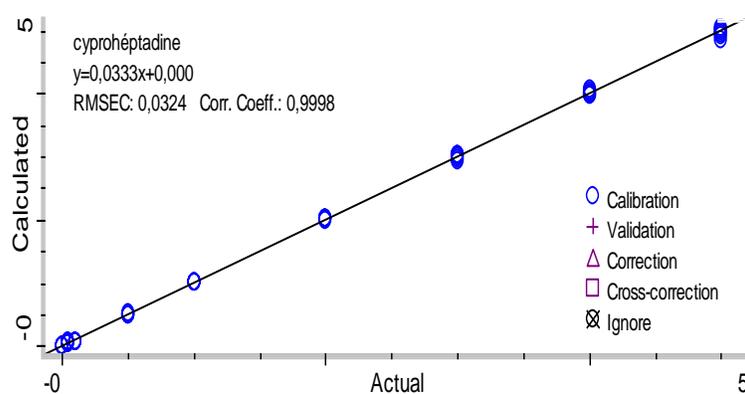


Figure III.8 : Droite de calibration de la cyprohéptadine à 1756 cm^{-1} .

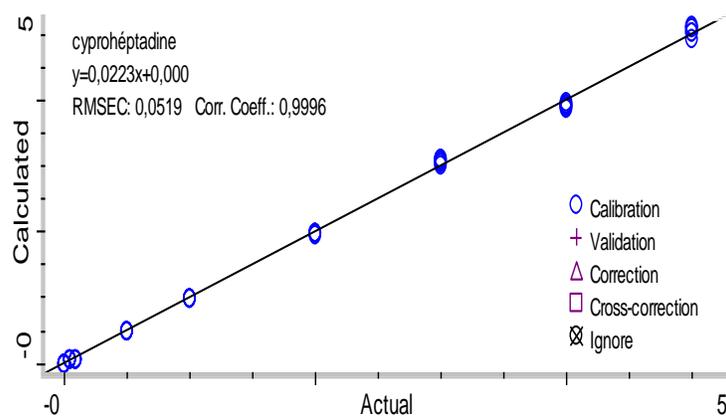


Figure III.9 : Droite de calibration de la cyprohéptadine à 1685 cm^{-1} .

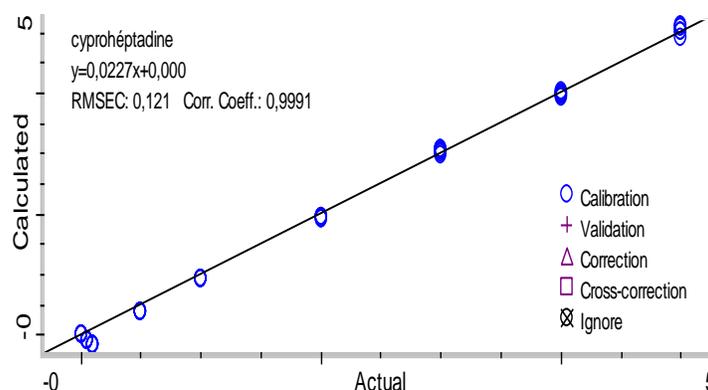


Figure III.10 : Droite de la calibration monovariée de la cyprohéptadine à 1614cm⁻¹.

Tableau III.7 : Paramètres analytiques pour les trois bandes choisies.

Bande choisie (Ligne de base en cm⁻¹)	1756 cm⁻¹ (1832 - 1624)	1685 cm⁻¹ (1712 - 1658)	1614 cm⁻¹ (1643 - 1585)
Équation de calibration	y = 0,0333x	y = 0,0223x	y = 0,0227x
Coefficient de corrélation (R)	0,9998	0,9996	0,9991
RMSEC	0,0324	0,0519	0,121
Limite de Détection (en mg.mL ⁻¹)	0,077	0,27	0,17
Limite de Quantification (en mg.mL ⁻¹)	0,26	0,89	0,56
Coefficient de variance (%) pour la médiane S5 (2mg.mL ⁻¹)	0,42	0,38	0,39
Domaine dynamique (mg.mL ⁻¹)	0,05 - 5	0,05 - 5	0,05 - 5
Domaine linéaire (mg.mL ⁻¹)	0,05 - 5	0,05 - 5	0,05 - 5

Parmi les 3 bandes étudiées, on a choisit pour la calibration la 1^{ère} bande dont la longueur d'onde est 1756 cm⁻¹ car elle fournit les meilleurs résultats des paramètres analytiques par rapport aux autres bandes.

III.4.4. Résultats de Quantification de la cyprohéptadine dans les extraits des compléments alimentaires par calibration monovariée

Le logiciel TQ Analyst donne la prédiction de la concentration de cyprohéptadine dans chaque extrait des compléments alimentaires (Ind A01, Ind A02, Ind T03, Ind F04, Trd A05...) dissout dans le dichlorométhane. Les résultats sont résumés dans le tableau III.8.

Tableau III.8 : Teneur de la cyprohéptadine dans les extraits des différents compléments alimentaires.

Complément alimentaire	Concentration (mg.mL ⁻¹)
Ind A01	0,74
Ind A02	0,15
Ind T03	1,25
Ind F04	0,01
Trd A05	0,00

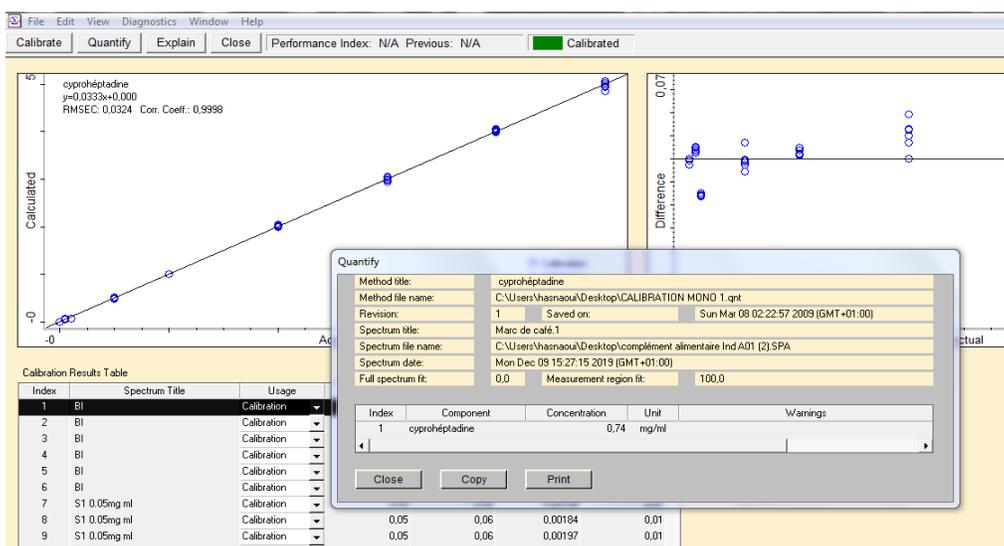


Figure III.11 : Résultat de la prédiction de concentration pour la solution inconnue « X ».

III.5. Calibration PLS multivariée

Afin de développer des modèles de calibration multivariée PLS on a exploité les mêmes paramètres du logiciel intégré TQ Analyst d'OMNIC 9.0, les modèles obtenus seront utilisés pour déterminer simultanément les teneurs des composantes chimiques après un calibrage préalable avec des solutions étalons.

IV.5.1. Préparation de la matrice de calibration

Afin de procéder au calibrage et obtenir les meilleures valeurs de prédiction, on doit disposer d'une probabilité de concentrations des mélanges. Chacun de ces derniers doit contenir une concentration connue et différente.

Simulation de l'analyse des compléments alimentaires par spectroscopie IRTF

Pour construire les modèles, on a choisit quatre (4) principes actifs des médicaments connus avec des effets minceur, les gammes des concentrations de ces étalons sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau III.9 : Gammes de concentrations des 4 principes actifs.

Principes actifs	Gammes de concentrations (mg.mL ⁻¹)
Furosémide	0.4 – 4
Fluoxétine	0.3 – 3
Sibutramine	0.2 – 2
Phénolphtaléine	0.1 – 1

En parallèle, selon la formule 2^n , où n c'est le nombre des étalons utilisés et 2 les deux niveaux de concentration inférieur et supérieur, seize (16) solutions étalons de concentrations différentes doivent être préparées à partir de quatre (4) solutions mères. Les compositions des seize solutions étalon, en termes de concentrations, sont regroupées dans le tableau III.10.

Tableau III.10 : Composition des solutions étalons (matrice de calibration).

Étalon Solution étalon	Furosémide		Fluoxétine		Sibutramine		Phénolphtaléine	
	C _F (mg.mL ⁻¹)	V _M (mL)						
M 01	0.4	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
M 02	0.4	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1	1	1
M 03	0.4	0.2	0.3	0.1	2	1	0.1	0.1
M 04	0.4	0.2	3	1	0.2	0.1	0.1	0.1
M 05	4	2	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
M 06	0.4	0.2	0.3	0.1	2	1	1	1
M 07	0.4	0.2	3	1	0.2	0.1	1	1
M 08	0.4	0.2	3	1	2	1	0.1	0.1
M 09	4	2	0.3	0.1	2	1	0.1	0.1
M 10	4	2	0.3	0.1	0.2	0.1	1	1
M 11	4	2	3	1	0.2	0.1	0.1	0.1
M 12	0.4	0.2	3	1	2	1	1	1
M 13	4	2	0.3	0.1	2	1	1	1
M 14	4	2	3	1	0.2	0.1	1	1
M 15	4	2	3	1	2	1	0.1	0.1
M 16	4	2	3	1	2	1	1	1

C_F : Concentration de l'étalon dans le mélange en mg.mL⁻¹, V_M : Volume prélevé de la solution mère en mL (le volume final fixé à 5 mL).

III.5.2. Préparation de la matrice de validation de la méthode

Cette étape consiste à vérifier la fiabilité de la méthode ou des modèles mathématiques construits en utilisant des mélanges synthétiques de concentrations connues (Voir le Tableau III.11).

Tableau III.11 : Composition des mélanges synthétiques (matrice de validation).

Étalon Mélange synth.	Furosemide		Fluoxétine		Sibutramine		Phénolphtaléine	
	C _F (mg.mL ⁻¹)	V _M (mL)						
MS 01	1.10	0.55	1.20	0.40	0.50	0.25	0.20	0.20
MS 02	1.60	0.80	1.95	0.65	0.90	0.45	0.30	0.30
MS 03	2.30	1.15	2.70	0.90	1.20	0.60	0.40	0.40
MS 04	2.90	1.45	3.45	1.15	1.40	0.70	0.60	0.60
MS 05	3.60	1.80	4.05	1.35	1.70	0.85	0.70	0.70

Pour chaque mélange de la matrice de calibration et de validation nous avons réalisé 3 analyses IRTF dépendantes.

III.5.3. Étapes de la création d'une méthode dans le TQ Analyst

En plus des étapes suivies pour la calibration monovariée il y'a quelque changement et des étapes complémentaires :

1. « **Description** » : choisir le type d'analyse 'Partiel least square (PLS)'.
2. « **Pathlength** » et « **Components** » : les mêmes étapes que celles-ci de la calibration monovariée.
3. « **Standards** » : Ouvrir les spectres des mélanges de calibration et des synthétiques, saisir la concentration de chaque analyte dans le mélange puis utiliser les spectres pour la « Calibration » ou la « Validation ».
4. « **Spectra** » : prétraitements de tous les spectres, comme :
 - Spectres originaux sans prétraitement.
 - Dérivées premières des spectres.
 - Dérivées secondes des spectres.
 - Correction de la ligne de base.
5. « **Regions** » : les régions spectrales, utiliser la gamme entre les deux petits triangles, après l'ajout de tous les spectres on met 'Enregistrer'. On peut désélectionner l'utilisation d'un composant à une région correspondante (par exemple).

6. « **Sauvegarder** » la méthode puis « **Calibrer** » : le nombre des facteurs utilisés, les erreurs **RMSEC** et **RMSEP** avec leurs coefficients de corrélation sont affichés avec les droites de calibration et le tableau des résultats et différences entre les concentrations prédites et les concentrations réelles.
7. « **Other** » : cliquer « **Edit factors** » pour voir les graphiques $RMSECV = f(\text{Facteur})$, dans le tableau « **factors for last calibration** ». Modifier le facteur ensuite « **Calibrer** » et noter les changements.
8. Pour l'étape de la validation croisée, cliquer sur « **Diagnostiques** » et choisir « **Cross-Validation** ».
9. Étape de la prédiction interne, dans l'onglet « **standards** » choisir 'Target' pour les spectres des mélanges cibles. Pour la prédiction externe, cliquer sur « **Quantify** ».

III.5.4. Paramètres analytiques fournis par le logiciel

Le TQ Analyst présente les résultats sous forme de représentations graphiques ou sous forme de tableaux et afin de valider les méthodes optimisées, le logiciel présente les paramètres analytiques suivants :

- **R** : Le coefficient de corrélation approche à 1 quand les valeurs de concentration prédites approchent les valeurs réelles.
- **Facteur** : c'est le nombre de vecteurs PLS utilisés.
- **RMSEC** (ou *Erreur Quadratique Moyenne de Calibration*) : ce critère détermine respectivement la précision et la dispersion statistique des estimations de calibrage.
- **RMSEP** (ou *Erreur Quadratique Moyenne de Prédiction*) : la valeur de l'erreur RMSEP peut être prise comme critère pour juger la qualité de la prédiction du modèle utilisé.
- **RMSECV** (ou *Erreur Quadratique Moyenne de Validation Croisée*) : les valeurs de RMSECV sont utilisées pour estimer la fiabilité d'un modèle quand la méthode de la validation croisée est choisie.

III.5.5. Paramètres d'optimisation des modèles mathématiques

Le prétraitement des données est une étape importante dans l'exécution d'un étalonnage. Pour assurer la reproductibilité des échantillons d'étalonnage, plusieurs spectres de chaque échantillon doivent être acquis. Si les spectres du même échantillon ne sont pas identiques, une procédure de prétraitement des données doit être choisie pour les aligner les uns avec les autres. Le but du

Simulation de l'analyse des compléments alimentaires par spectroscopie IRTF

prétraitement des données est donc d'assurer une bonne corrélation entre les données spectrales et les valeurs de concentration. Les méthodes suivantes peuvent être appliquées :

- **Dérivée première** : calcule la première dérivée du spectre. Cette méthode met l'accent sur les bords abrupts d'un pic. Il est utilisé pour souligner les caractéristiques prononcées, mais les petites fonctionnalités sur un large fond. Le bruit spectral est également amélioré.
- **Dérivée seconde** : similaire à la première dérivée, mais avec un résultat plus précis.

Dans cette étude nous avons optimisé tous ces paramètres et les résultats sont résumés dans les tableaux de III.12 à III.15 pour les quatre étalons. Chaque tableau contient toutes les données relatives à la composante choisie des solutions de calibrage, les erreurs calculées RMSEP, RMSEC, RMSECV et le R pour chaque erreur.

1/ Furosémide

Tableau III.12 : Résultats de calibration et de validation du furosémide.

Traitement Spectral	Région Spectrales	Facteur	RMSEC	R	RMSEP	R	RMSE-CV	R
Pas de prétraitement	1787,62-1350,33	4	0.0367	0.9998	0.117	0.9994	0.0604	0.9994
	1196,34-1012,86	5	0.0203	0.9999	0.0686	0.9998	0.0319	0.9999
	960,43-796,61	6	0.0148	1.0000	0.0549	0.9999	0.0255	0.9999
Première dérivée	1787,62-1350,33	4	0.0117	1.0000	0.0422	0.9999	0.0210	0.9999
	1196,34-1012,86	5	0.0110	1.0000	0.0461	0.9997	0.0186	0.9999
	960,43-796,61	6	0.0108	1.0000	0.0467	0.9997	0.0187	0.9999
Seconde dérivée	1787,62-1350,33	4	0.0128	1.0000	0.0415	0.9999	0.0263	0.9999
	1196,34-1012,86	5	0.0111	1.0000	0.0407	0.9998	0.0263	0.9999
	960,43-796,61	6	0.0106	1.0000	0.0420	0.9998	0.0279	0.9999

2/ Fluoxétine

Tableau III.13 : Résultats de calibration et de validation de la fluoxétine.

Traitement Spectral	Région Spectrales	Facteur	RMSEC	R	RMSEP	R	RMSE-CV	R
Pas de prétraitement	1787,62-1350,33	5	0.139	0.9947	0.253	0.9783	0.0250	0.9828
	1196,34-1012,86	6	0.0601	0.9990	0.201	0.9950	0.108	0.9969
	960,43-796,61	7	0.0286	0.9998	0.115	0.9963	0.0915	0.9982
Première dérivée	1787,62-1350,33	5	0.101	0.9997	0.151	0.9938	0.0505	0.9994
	1196,34-1012,86	6	0.0426	0.9995	0.104	0.9966	0.0782	0.9984
	960,43-796,61	7	0.0351	0.9997	0.151	0.9938	0.0505	0.9994
Seconde dérivée	1787,62-1350,33	5	0.163	0.9927	0.214	0.9841	0.312	0.9734
	1196,34-1012,86	6	0.0659	0.9988	0.172	0.9939	0.118	0.9966
	960,43-796,61	7	0.0403	0.9996	0.124	0.9952	0.0958	0.9976

3/ Sibutramine

Tableau III.14 : Résultats de calibration et de validation de la sibutramine.

Traitement Spectral	Région Spectrales	Facteur	RMSEC	R	RMSEP	R	RMSE-CV	R
Pas de prétraitement	1787,62-1350,33	5	0.0649	0.9974	0.0441	0.9964	0.123	0.9907
	1196,34-1012,86	6	0.0164	0.9998	0.0415	0.9955	0.0382	0.9991
	960,43-796,61	7	0.0116	0.9999	0.0378	0.9964	0.0510	0.9987
Première dérivée	1787,62-1350,33	5	0.0481	0.9986	0.0562	0.9918	0.0964	0.9946
	1196,34-1012,86	6	0.0245	0.9996	0.0972	0.9833	0.0711	0.9975
	960,43-796,61	7	0.0196	0.9998	0.108	0.9839	0.0716	0.9973
Seconde dérivée	1787,62-1350,33	5	0.0891	0.9951	0.187	0.9560	0.399	0.9347
	1196,34-1012,86	6	0.0317	0.9994	0.0657	0.9919	0.382	0.9482
	960,43-796,61	7	0.0227	0.9997	0.104	0.9869	0.380	0.9982

4/ Phénolphtaléine

Tableau III.15 : Résultats de calibration et de validation de la phénolphtaléine.

Traitement Spectral	Région Spectrales	Facteur	RMSEC	R	RMSEP	R	RMSE-CV	R
Pas de prétraitement	1787,62-1350,33	5	0.0256	0.9984	0.0529	0.9636	0.106	0.9811
	1196,34-1012,86	6	0.0188	0.9991	0.0457	0.9915	0.0699	0.9913
	960,43-796,61	7	0.0163	0.9993	0.0324	0.9893	0.0286	0.9980
Première dérivée	1787,62-1350,33	5	0.0655	0.9893	0.0740	0.9803	0.144	0.9505
	1196,34-1012,86	6	0.0348	0.9970	0.0688	0.9678	0.0540	0.9930
	960,43-796,61	7	0.0273	0.9982	0.0994	0.8492	0.0286	0.9981
Seconde dérivée	1787,62-1350,33	5	0.137	0.9528	0.163	0.7242	0.258	0.8287
	1196,34-1012,86	6	0.0635	0.9900	0.206	0.3027	0.0908	0.9814
	960,43-796,61	7	0.0369	0.9966	0.121	0.7788	0.0614	0.9914

Les modèles de la calibration sélectionnés en couleur rouge ce sont des modèles pour prédire les analytes dans les échantillons réelles.

III.5.6. Prédiction des teneurs des analytes dans des mélanges synthétiques par calibration interne

Afin de vérifier l'efficacité des modèles PLS développés, la détermination simultanée par la méthode de calibration interne de furosémide, fluoxétine, sibutramine et phénolphtaléine dans les mélanges synthétiques préparés auparavant (Tableau III.11) est illustrés dans les tableaux de III.16 à III.19 et les figures de III.12 à III.15.

Tableau III.16 : Résultats de prédiction du furosémide dans les mélanges synthétiques.

Solution étalon	Vrai (mg/mL)	Prédiction	Différence*
Mélange synthétique 1	1.1	1.10	0.003
Mélange synthétique 2	1.6	1.62	0.026
Mélange synthétique 3	2.3	2.33	0.033
Mélange synthétique 4	2.9	2.97	0.070
Mélange synthétique 5	3.6	3.64	0.040

Tableau III.17 : Résultats de prédiction de la fluoxétine dans les mélanges synthétiques.

Solution étalon	Vrai (mg/mL)	Prédiction	Différence*
Mélange synthétique 1	1.20	1.1867	-0.0133
Mélange synthétique 2	1.95	2.1367	0.1867
Mélange synthétique 3	2.7	2.8467	0.1467
Mélange synthétique 4	3.45	3.53	0.08
Mélange synthétique 5	4.05	3.64	-0.033

Tableau III.18 : Résultats de prédiction de la sibutramine dans les mélanges synthétiques.

Solution étalon	Vrai (mg/mL)	Prédiction	Différence*
Mélange synthétique 1	0.50	0.44	-0.06
Mélange synthétique 2	0.90	0.92	0.02
Mélange synthétique 3	1.20	1.22	0.02
Mélange synthétique 4	1.40	1.4133	0.0133
Mélange synthétique 5	1.70	1.65	-0.05

Tableau III.19 : Résultats de prédiction de la phénolphtaléine dans les mélanges synthétiques.

Solution étalon	Vrai(mg/mL)	Prédiction	Différence*
Mélange synthétique 1	0.20	0.22	0.02
Mélange synthétique 2	0.30	0.25	0.02
Mélange synthétique 3	0.40	0.37	-0.05
Mélange synthétique 4	0.60	0.60	0.00
Mélange synthétique 5	0.70	0.73	0.033

*Différence = Valeur de prédiction – Valeur vraie.

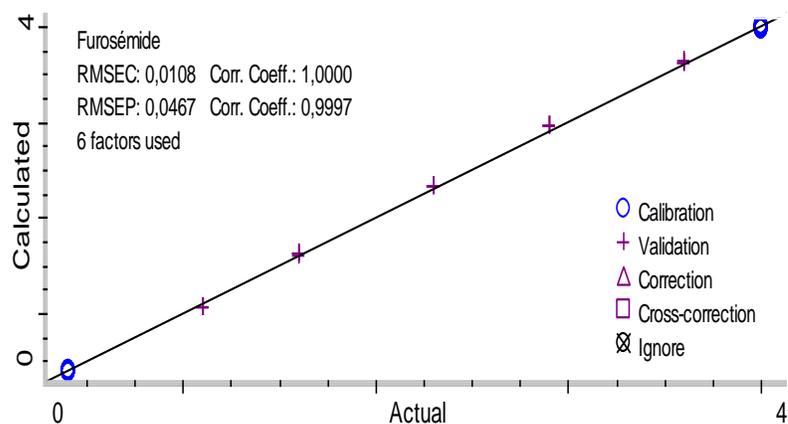


Figure III.12 : Droite de calibration et validation du furosemide.

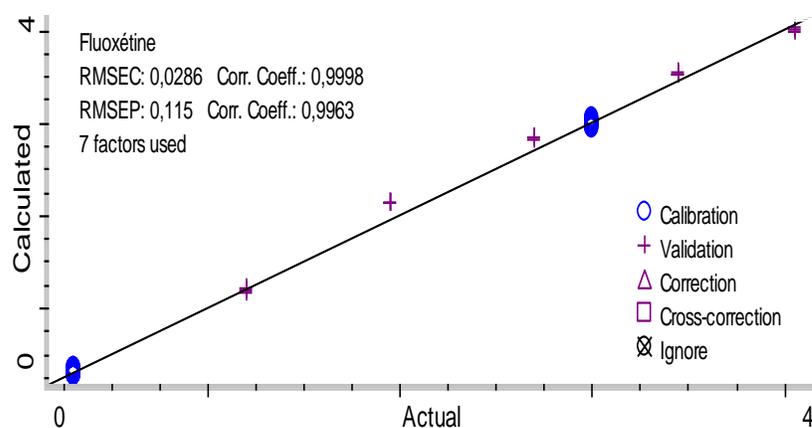


Figure III.13 : Droite de calibration et validation de la fluoxétine.

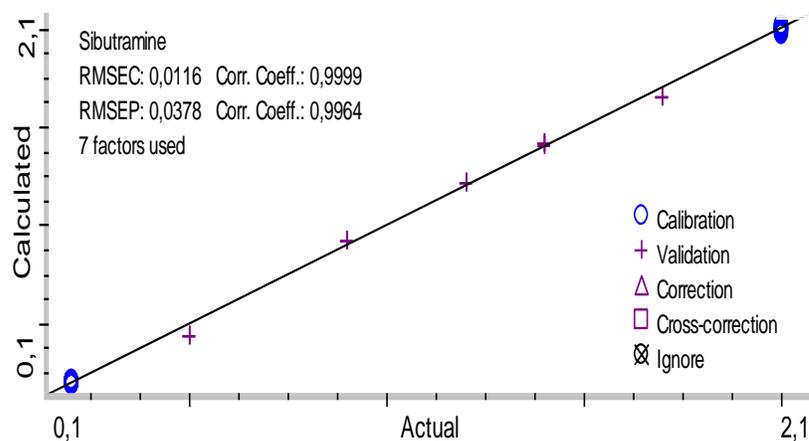


Figure III.14 : Droite de calibration et validation de la sibutramine.

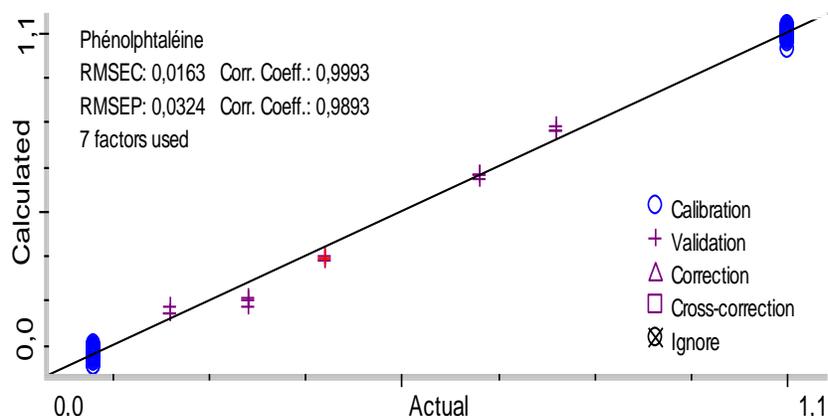


Figure III.15 : Droite de calibration et validation de la phénolphtaléine.

D'après les résultats trouvés, on peut conclure que les modèles PLS développés sont adéquats pour la détermination simultanée des quatre étalons.

Les quatre modèles donnent de bons coefficients de corrélation ($R > 0,98$) et des erreurs **RMSEP** inférieures ou égale à 0,115 alors que les erreurs **RMSEC** étaient inférieures à 0,0286 ($R > 0,99$), permettant d'estimer la bonne qualité du calibrage.

Les valeurs de **RMSECV** pour les quatre étalons sont inférieures à 0,1 (où : $R > 0,99$), donc les modèles restent fiables quand la validation croisée est choisie.

III.5.7. Résultats de la prédiction interne des principes actifs dans les extraits des compléments alimentaires

Les concentrations prédites des 4 principes actifs des médicaments : Furosémide, Fluoxétine, Sibutramine et Phénolphtaléine dans les 20 spectres bruts des extraits des compléments alimentaires préparés dans le dichlorométhane sont résumées dans le tableau III.20.

Tableau III.20 : Concentrations prédites des quatre principes actifs dans les extraits des compléments alimentaires.

Complément alimentaire	Concentration prédite (mg.mL ⁻¹)			
	Furosémide	Fluoxétine	Sibutramine	Phénolphtaléine
C.A. (1)	0.00	1.73	1.06	0.00
C.A. (2)	0.24	4.93	0.00	2.10
C.A. (3)	0.00	0.20	1.72	1.59
C.A. (4)	0.00	0.24	0.00	0.00
C.A. (5)	0.00	0.16	1.79	1.50
C.A. (6)	0.00	0.68	0.09	0.00
C.A. (7)	2.00	1.27	4.58	3.77

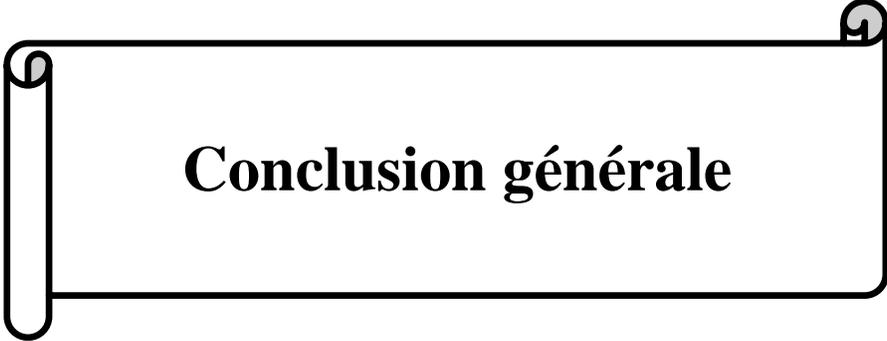
Simulation de l'analyse des compléments alimentaires par spectroscopie IRTF

C.A. (8)	0.00	0.56	0.25	0.00
C.A. (9)	0.00	0.52	0.00	0.00
C.A. (10)	0.00	0.15	0.00	0.00
C.A. (11)	0.00	0.19	0.00	0.00
C.A. (12)	2.25	3.27	8.99	5.32
C.A. (13)	0.00	1.68	0.00	0.00
C.A. (14)	0.00	0.42	0.00	0.00
C.A. (15)	2.07	2.02	6.20	4.83
C.A. (16)	0.00	0.46	2.03	1.20
C.A. (17)	0.00	1.09	1.98	0.53
C.A. (18)	0.00	0.00	0.00	0.97
C.A. (19)	0.00	0.43	0.00	0.00
C.A. (20)	2.31	6.21	11.68	3.95

D'après les résultats obtenus, on constate que tous les compléments alimentaires analysés sont adultérés même avec un seul adultérant. Les CA (7), (12) (15), et (20) contiennent les 4 principes actifs des médicaments : Furosémide, Fluoxétine, Sibutramine et Phénolphtaléine simultanément avec une quantité qui varie de 0,24 à 11,68 mg.mL⁻¹ ; les CA (1), (6) et (8) sont adultérés par la fluoxétine et la sibutramine ; le complément alimentaire (2) est adultéré par les 3 principes actifs : Furosémide, Fluoxétine, Phénolphtaléine et ne contient pas de Sibutramine ; les CA (4), (9), (10), (11), (13), (14), (19) sont adultérés par la fluoxétine avec un quantité allant de 0,15 à 1,68 mg.mL⁻¹ ; les CA (3), (5), (17), (16) sont adultérés par la fluoxétine, la sibutramine et la phénolphtaléine avec une concentration oscillant de 0,20 à 2,03 mg.mL⁻¹ ; alors que le CA (18) est adultéré seulement par la phénolphtaléine avec une teneur égale à 0,97 mg.mL⁻¹.

Les quantités minimale et maximale des adultérant ajoutés aux compléments alimentaires pour minceur sont :

- pour le furosémide de 0,24 à 2,31 mg.mL⁻¹ ;
- la fluoxétine de 0,15 à 6,21 mg.mL⁻¹ ;
- la sibutramine de 0,25 à 11,68 mg.mL⁻¹ ;
- la phénolphtaléine de 0,53 à 5,32 mg.mL⁻¹.



Conclusion générale

Conclusion générale

En raison de la pandémie de Covid-19, nous avons été empêchés de réaliser la partie expérimentale. C'est pourquoi nous avons abordé deux points. Le premier présente les généralités sur les compléments alimentaires et leurs aspects réglementaire et législatif ainsi qu'une synthèse des travaux de recherche réalisés antérieurement sur l'analyse des CA, minceur et pour grossir commercialisés, pour la détection d'éventuelle fraude. Le deuxième concerne une étude de simulation afin de maîtriser le logiciel TQ Analyst d'OMNIC 9.0 intégré dans le nouveau spectrophotomètre IRTF acquis au sein de notre équipe.

À travers ce travail nous avons réussi à comprendre le principe de la calibration monovariée (de la cyprohéptadine) et la calibration multivariée PLS des quatre principes actifs des médicaments (Furosémide, Fluoxétine, Sibutramine et Phénolphtaléine) pour pouvoir détecter la fraude dans les compléments alimentaires à base de plantes en exploitant le logiciel TQ Analyst de l'OMNIC 9.0.

Suite à l'utilisation de ce logiciel, nous concluons que les étapes de la création d'une méthode quantitative de la calibration monovariée par l'application de la loi de Beer-Lambert et la calibration multivariée PLS (PartialLeast Squares) sont faciles et répétitives.

Le logiciel TQ Analyst permet à l'utilisateur d'améliorer la qualité de calibration et des différents paramètres de régression en exploitant l'option de prétraitement spectral (dérivée première, dérivée seconde), des régions spectrales et des facteurs latents des méthodes.

Les résultats des analyses consécutives démontrent que les modèles PLS sont adéquats pour la détermination simultanée de plusieurs analytes, en fournissant des valeurs faibles des erreurs de prédiction RMSEP et des erreurs de calibrage RMSEC avec un bon coefficient de corrélation.

Nous espérons avoir l'opportunité pour pouvoir réaliser la partie expérimentale de cette étude de simulation contribuant ainsi au développement des méthodes d'analyse alternatives simples et rapides, spécifiques et sélectives permettant la répression des fraudes des compléments alimentaires.



Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Cynober L., Fricker J. titre du chapitre « IN » La vérité sur les compléments alimentaires, éditions Odile Jacob, année de parution 11 février 2010, pages 8,9.
- [2] “Journal officiel” de la République algérienne n°30,24 Joumada Ethani 1433 correspondant au 16 mai 2012.
- [3] Amel Bouzabata, RHB : à qui incombe la responsabilité ?, faculté de médecine, université Badji-Mokhtar, Annaba Décembre 2016.
- [4] “Journal officiel” n° L 183 du 12 juillet 2002. Directive 2002/46/CE du 10 juin 2002 du Parlement, européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des états membres concernant les compléments alimentaires.
- [5] <https://www.fda.gov/food/information-consumers-using-dietary-supplements/questions-and-answers-dietary-supplements>.
- [6] CARO Lauranne, CAYROL Céline DALEM Emilie, ESSEGHIR Salma, Dossier santé thème : les compléments alimentaires, [cite le 18/06/2010].
- [7] SIDI YAKOUB, Les compléments alimentaires 2019/2020 Hydrologie-bromatologie, Département de pharmacie d’Oran 5ème année pharmacie.
- [8] Décret exécutif n°92-284 du 6 juillet 1992, relatif à l’enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine.
- [9] <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest>.
- [10] Brown, A. C., An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety and government regulations in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series. Food Chem Toxicol 2017, 107 (Pt A), 449-471.
- [11] Jamshed Haneef, Mohammad Shaharyar, Asif Husain, Mohd Rashid, Ravinesh Mishra, Nadeem A. Siddique and Manoj Pal, Analytical methods for the detection of undeclared synthetic drugs in traditional herbal medicines as adulterants, Rug Test Analysis, 2013, 5, 607-613.
- [12] S. G. Sazlina, A. Zaiton. Cushing’s Syndrome Secondary to Adulterated Complementary and Alternative Medicine. *Malaysian Family Physician* 2009, 4, 94.
- [13] J. Jung, M. H. Clausen, W. Weinmann. Anorectic sibutramine detected in a Chinese herbal drug for weight loss. *Forensic Sci. Int.* 2006, 161(2/3), 221.

- [14] Y. P. Yuen, C. K. Lai, W. T. Poon, S. W. Ng, A. Y. W. Chan, T. W. L. Mak. Adulteration of over-the-counter slimming products with pharmaceutical analogues an emerging threat. *Hong Kong Med. J.* 2007, 13(3), 216.
- [15] Y. L. Lim, T. Thirumorthy. Serious cutaneous adverse reactions to traditional Chinese medicines. *Singapore Med. J.* 2005, 46(12), 714.
- [16] M. H. Y. Tang, S. P. L. Chen, S. W. Ng, A. Y. W. Chan, T. W. L. Mak. Case series on a diversity of illicit weight-reducing agents: from the well-known to the unexpected. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2011, 71(2), 250.
- [17] Belkhamassi Hacina ,Behnas Sarah , Belala Belkis Amira Les risques toxicologiques des compléments alimentaires, mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine, 2017.
- [18] Tiago Rocha, Joana S. Amaral, and Maria Beatriz P. P. Oliveira, Adulteration of Dietary Supplements by the Illegal Addition of Synthetic Drugs: A Review, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, Vol. 15, 2016, 2015 Institute of Food Technologists.
- [19] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 61, 8 Ramadhan 1427 1er octobre 2006.
- [20] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 25, 16 Chaâbane 1439 2 mai 2018.
- [21] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 83, 523 Dhou El Kaada 1426 25 décembre 2005.
- [22] Club P. A.I.-Food, Ingrédients Association Loi 1901, ETUDE DE MARCHE, compléments alimentaires, Août 2006, NutriMarketing SA pour le Club PAI.
- [23] 1er Observatoire des compléments alimentaires Synadiet, Mars 2017, ABM Group Consulting, 2014.
- [24] KHALFAOUI YOUNESS, Le profil des consommateurs de compléments alimentaires au MAROC, thèse du doctorat en médecine N° 158/18, 2018.
- [25] Salemi. M, M'hamdi. B, Ben saidi aissa. S , place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'obésité , Thèse d'exercice de fin d'études , Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie Session : juillet 2019.
- [26] GENESLAY Angélique, Intérêt des compléments alimentaires à base de plantes, dans les régimes amaigrissants, thèse de doctorat en pharmacie, 2012.

- [27] <https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/dossiers/regimes/articles/12237-brule-graisses>.
- [28] D. J. Pelchovitz and J. J. Goldberger, “Caffeine and Cardiac Arrhythmias: A Review of the Evidence,” *American Journal of Medicine*, vol. 124, no. 4, pp. 284–289, 2011.
- [29] J. Bruneton, *Pharmacognosie Phytochimie et plantes médicinales*, 3^e ed., vol. 1. Paris: Tec & Doc, 1999.
- [30] VIDAL, *Phytothérapie, la santé par les plantes.*, 2^eème édition. Bagnaux: Selection Reader’s Digest, 2010.
- [31] JULIEN ROBERT, *Découvrir le thé*, mai 2013.
- [32] Kabouche, *Etude de la relation du thé vert, maladies cardiovasculaires et stress oxydant*, Mémoire de magister de l’université Mentouri de Constantine, 2010.
- [33] F. Capasso, T. S. Gaginella, G. Grandolini, and A. A. Izzo, *Phytotherapy : a quick reference to herbal medicine*. Berlin: Springer, 2003.
- [34] Aurélie Ouvrier Buffet. *Les plantes diurétiques à l’officine*. Sciences pharmaceutiques. 2017.
- [35] Yousefi R, Mottaghi A, Saidpour A. *Spirulina platensis effectively ameliorates anthropometric measurements and obesity-related metabolic disorders in obese or overweight healthy individuals: a randomized controlled trial*. *Complement Ther Med* 2018.
- [36] Zeinalian R, Farhangi MA, Shariat A, et al. *The effects of Spirulina platensis on anthropometric indices, appetite, lipid profile and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in obese individuals: a randomized double blinded placebo-controlled trial*. *BMC Complement Altern Med* 2017.
- [37] Miczke A, Szulińska M, Hansdorfer-Korzon R, et al. *Effects of spirulina consumption on body weight, blood pressure, and endothelial function in overweight hypertensive Caucasians: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016.
- [38] Szulińska M, Gibas-Dorna M, Miller-Kasprzak E, et al. *Spirulina maxima improves insulin sensitivity, lipid profile, and total antioxidant status in obese patients with well-treated hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled study*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017.
- [39] James J DiNicolantonio , Anusha G Bhat, James O’Keefe, *Effects of spirulina on weight loss and blood lipids: a review*, *Open Heart* V.7(1), 2020.
- [40] <https://naturalathleteclub.com/blog/meilleurs-complements-alimentaires-maigrir>.

- [41] Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective, Les compléments alimentaires destinés aux sportifs, Avis de l'Anses Saisine n° 2014-SA-0008, page30, Novembre 2016.
- [42] W. Philip T. James, M.D., D.Sc., Ian D. Caterson, M.D., Ph.D., Walmir Coutinho, M.D., D.Sc., and other Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects, *The new england journal of medicine*, september 2, 2010, vol. 363 no.10.
- [43] Fabricio A. Moreira; José Alexandre S. Crippa, The psychiatric side-effects of rimonabant, *Brizilian journal of psychatry Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.31 no.2, June 2009.
- [44] Richard Andraws, Preety Chawla, and David L. Brown, Cardiovascular Effects of Ephedra Alkaloids: A Comprehensive Review, *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 47, No. 4, 2005: pp 217-225.
- [45]<https://eqart.fr/les-complements-alimentaires-pour-pouvoir-grossir>.
- [46]<https://www.comptoirbotanique.fr/conseils-complements-alimentaires-grossir-sans-risque>.
- [47]<https://www.toutelanutrition.com/wikifit/nutrition/complements/le-top-5-des-complements-alimentaires-pour-prendre-du-muscle>.
- [48] Jung J, Hermanns-Clausen M, Weinmann W. 2006. Anorectic sibutramine detected in a chinese herbal drug for weight loss. *Forensic Sci Intl* 161:221–2.
- [49] Wang J, Chen B, Yao S. 2008. Analysis of six synthetic adulterants in herbal weight-reducing dietary supplements by LC electrospray ionization-MS. *Food Addit Contam A* 25:822–30.
- [50] J. Vaysse , S. Balayssac , V. Gilard , D. Desoubdzanne , M. Malet-Martino & R. Martino Analysis of adulterated herbal medicines and dietary supplements marketed for weight loss by DOSY 1H-NMR ,*Food Additives and Contaminants*, ,2010,27:7, 903-916.
- [51] A.B. Champagne, K.V. Emmel, Rapid screening test for adulteration in raw material of dietary supplements, *Vib. Spectrosc.* (2010).
- [52] Shi Y, Sun C, Gao B, Sun A. 2011. Development of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of eight adulterants in slimming functional foods. *J Chromatogr A* 1218:7655– 62.
- [53] Rebiere H, Guinot P, Civade C, Bonnet PA, Nicolas A. 2012. Detection of hazardous weight-loss substances in adulterated slimming formulations using ultra-high-pressure liquid chromatography with diode-array detection. *Food Addit Contam A* 29:161–71.

- [54] De Carvalho LM, Cohen PA, Silva CV, Moreira APL, Falcão TM, Dal Molin TR, Zemolin G, Martini M. 2012. A new approach to determining pharmacologic adulteration of herbal weight loss products. *Food Addit Contam A* 29:1661–7.
- [55] Park S, Lee JG, Roh SH, Kim G, Kwon CH, Park HR, Kwon KS, Kim D, Kwon SW. 2012. Determination of PDE-5 inhibitors and appetite suppressants in adulterated dietary supplements using LC/PDA and LC/MS. *Food Addit Contam B* 5:29–32.
- [56] Deconinck E, Cauwenbergh T, Bothy JL, Custers D, Courselle P, Beer JO. Detection of sibutramine in adulterated dietary supplements using attenuated total reflectance-infrared spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal*. 2014 ;100:279-283.
- [57] Song F, Monroe D, El-Demerdash A, Palmer C. 2014. Screening for multiple weight loss and related drugs in dietary supplement materials by flow injection tandem mass spectrometry and their confirmation by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 88:136–43.
- [58] Kim HJ, Lee JH, Park HJ, Cho S, Cho S, Kim WS. 2014. Monitoring of 29 weight loss compounds in foods and dietary supplements by LC-MS/MS. *Food Addit Contam A* 31:777–83.
- [59] Hachem R, Malet-Martino M, Gilard V. 2014. First identification and quantification of lorcaserin in an herbal slimming dietary supplement. *J Pharm Biomed Anal* 98:94–9.
- [60] Reeuwijk NM, Venhuis BJ, de Kaste D, Hoogenboomc RLAP, Rietjens IMCM, Martena MJ. 2014. Active pharmaceutical ingredients detected in herbal food supplements for weight loss sampled on the Dutch market. *Food Addit Contam A* 31:1783–93.
- [61] Mathon C, Ankli A, Reich E, Bieri S, Christen P. 2014. Screening and determination of sibutramine in adulterated herbal slimming supplements by HPTLC-UV densitometry. *Food Addit Contam A* 31:15–20.
- [62] Vaclavik L, Krynitsky AJ, Rader JI. 2014. Targeted analysis of multiple pharmaceuticals, plant toxins and other secondary metabolites in herbal dietary supplements by ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole-orbital ion trap mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 810:45–60.
- [63] Strano-Rossi S, Odoardi S, Castrignan`o E, Serpelloni G, Chiarotti M. 2015. Liquid chromatography–high resolution mass spectrometry (LC–HRMS) determination of stimulants, anorectic drugs and phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5I) in food supplements. *J Pharm Biomed Anal* 106:144–52.

- [64] Anca Mihaela POPESCU, Gabriel Lucian RADU, Detection of adulterants by FTIR and GCMS in herbal slimming food supplements. UPB Sci Bull Series B. 2015 ;77(4):221-230.
- [65] da Silva NC, Honorato RS, Pimentel MF, Garrigues S, Cervera ML, de la Guardia M. Near infrared spectroscopy detection and quantification of herbal medicines adulterated with Sibutramine. J Forensic Sci. 2015;60(5):1199-1205.
- [66] Miao L, Liu Y, Li H, Qi Y, Lu F. Two-dimensional correlation infrared spectroscopy applied to the identification of ephedrine and pseudoephedrine in illegally adulterated slimming herbal products. Drug Test Anal. 2017 ;9(2):221-229.
- [67] de Freitas SC, dos Santos MAZ, Berneira LM, Ortiz RS, de Pereira CMP. Microwave-assisted extraction and differential scanning calorimetry in the chemical identification of sliming agents apprehended in the south region of Brazil. Sci Justice. 2019;59(2):190-198.
- [68] Jalili R, Miraghaei S, Mohammadi B, Babaei A, Bahrami G. Detection of corticosteroid compounds and phosphodiesterase inhibitors (PDH-5) as counterfeit in herbal products available in Iranian market by HPLC method. J Rep Pharma Sci. 2015;4(1): 75–81.
- [69] Niosha Saberi, Maryam Akhgari, Leila Bahmanabadi, Elham Bazmi, Zahra Mousavi, Determination of synthetic pharmaceutical adulterants in herbal weight gain supplements sold in herb shops, Tehran, Iran, DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, Springer Nature Switzerland AG 2018.
- [70] Steve Gillet, D. Sc, Cours de « Chimie Analytique et caractérisation des matériaux », 1ère année Master Sciences de l'Ingénieur Industriel, Haute école Charlemagne.
- [71] <https://www.bruker.com/fr/products/infrared-near-infrared-and-raman-spectroscopy/ftir-basics.html>
- [72] Francis Rouessac Annick Rouessac avec la collaboration de Daniel Cruché, ANALYSE CHIMIQUE Méthodes et techniques instrumentales modernes, Dunod, Paris, 2004,
- [73] Athenaïs Davantes. Apport de la spectroscopie infra-rouge in situ à l'étude des réactions de complexation à l'interface solide/solution. Chimie analytique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français.
- [74] <http://www.chem.ucla.edu/~bacher/Specialtopics/ATR>.
- [75] N. Benoudjit, E. Cools, M. Meurens, M. Verleysen, « Calibrage chimiométrique des spectrophotomètres : sélection et validation des variables par modèles non-linéaires », Université catholique de Louvain.

- [76] Séverine Vancolen, La régression PLS, Diplôme Postgrade en Statistique, Groupe de Statistique Université de Neuchâtel Suisse, 22 juin 2004.
- [77]D. Desbois, « Introduction à la régression des moindres carrés partiels avec la procédure PLS de SAS », Institut national de la recherche agronomique – Economie et sociologie rurales (INRAESR, Nancy).
- [78] Michel Tenenhaus, La régression PLS :Théorie et Pratique,*Paris, éditions Technip*, 1998, 2 p.
- [79] M. TENENHAUS, L'approche PLS, *Revue de statistique appliquée*, tome 47, no 2 (1999), p. 5-40
- [80] J. el-haddad, « Chimiométrie appliquée à la spectroscopie de Plasma induit par Laser (LIBS) et à la spectroscopie TéraHertz », Thèse de doctorat, Université Bordeaux 1 ; 2013.