République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur

et de la Recherche Scientifique

Université Abbes Laghrour, Khenchela

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية وزارة التعليم
العالي والبحث العلمي جامعة عباس لغرور خنشلة

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الخلوية والجزئية

Mémoire MASTERACADEMIQUE

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie Filière :

Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

Développement d'un chewing-gum fonctionnel à base d'extrait des plantes pour la régulation de la glycémie

- **Présenté par :**
  - Amrani Nada
  - Rebbouch Ikram
  - Merghad Maria manar
- **Devant le jury :**

Président : Dr.Aroua Khawla	**M.C.A**	**Université de Khenchela**
Encadrant : Dr. BADIS Zakaria	**M.C.B**	**Université de Khenchela**
Examinateur : Dr.Athmani Hamza	**M.C.A**	**Université de Khenchela**

Année 2025/2026

Remerciements

Au terme de ce travail de mémoire, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce projet

Tout d'abord, nous adressons nos sincères remerciements à notre encadrant, Ms. Badis Zakaria, pour son encadrement, sa disponibilité, ses conseils précieux ainsi que pour le temps qu'il nous a accordé tout au long de ce travail. Son accompagnement scientifique et ses orientations ont été essentiels à l'aboutissement de ce mémoire.

Nous remercions également les membres du jury, Mme Aroua Khawla et M. Athmani Hamza, pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'évaluer ce travail, ainsi que pour leurs remarques constructives et l'intérêt porté à cette étude.

Nos remerciements s'adressent aussi à toute l'équipe du laboratoire, M. Abdennour et Mme Sarah, pour leur aide, leur soutien technique et leur collaboration durant la phase expérimentale. Leur disponibilité et leur esprit d'équipe ont grandement facilité la réalisation de ce travail

. Enfin, nous exprimons notre profonde reconnaissance à nos familles ainsi qu'à nos amis, pour leur soutien moral, leurs encouragements constants et leur patience tout au long de ce parcours. Leur présence a été une source de motivation indispensable.

À toutes et à tous, nous disons merci.

Dédicaces

Avant tout, je remercie Allah le Tout-Puissant de m'avoir donné la force, la patience et le courage nécessaires pour accomplir ce travail. Grâce à Sa volonté, j'ai pu surmonter les difficultés et arriver jusqu'à ce jour important de ma vie.

Je me dédie également ce modeste travail, en reconnaissance des efforts, de la persévérance et des sacrifices que j'ai fournis tout au long de mon parcours universitaire.

À la mémoire de mon très cher père Mohamed, qu'Allah lui accorde Sa miséricorde et l'accueille dans Son vaste paradis.

Ton absence reste une douleur immense, mais ton amour, tes conseils et tes valeurs continueront toujours à éclairer mon chemin. Ce travail est dédié à ton âme.

À ma très chère mère Ghania, symbole de tendresse, de patience et de sacrifice. Merci pour ton soutien inconditionnel, tes prières et tous les efforts que tu as accomplis pour ma réussite. Qu'Allah te protège et te garde auprès de nous.

À mon encadreur, Badis Zakaria, pour son accompagnement, ses précieux conseils, sa disponibilité et son soutien durant la réalisation de ce mémoire.

À mes chères sœurs: Aya, Asma et Chaima, pour leur affection, leurs encouragements et leur présence dans les moments difficiles.

À mes chers frères: Salah et Abderrahmane, pour leur soutien et leur confiance.

À toute ma famille, petits et grands, qui m'a toujours encouragée et soutenue.

À mes précieux amis Souha et Hind, qui ont partagé avec moi les meilleurs moments de ce parcours et qui ont toujours été présents par leurs conseils et leurs encouragements.

Enfin, à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Ikram Rebbouch

Dédicases

Louange à Dieu seul,

Ce modeste travail est dédié spécialement

À ma chère maman, ma raison de vivre, en témoignage de ma reconnaissance pour sa patience, son amour et ses sacrifices.

À mon cher papa pour son amour et son dévouement.

«À vous, mes parents, je dis merci d'avoir fait de moi celui que je suis aujourd'hui. Aucune dédicace ne pourra exprimer mes respects, mes considérations et ma grande admiration pour vous. Puisse ce travail vous témoigne mon affection et mon profond amour »

À mes chères sœurs Sara et Nessrine et Sidra, et mon chers frères Mohammed Athir, qui je le sais, ma réussite est très importante à leurs yeux, Que Dieu vous garde pour moi.

« À vous, mes princesses et mes princes je souhaite une vie pleine de bonheur, de joie et de réussite »

À celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que les personnes autodidactes et les déterminés finiront toujours par réussir leur vie, à moi-même.

À mes amis, mes enseignants et pour ceux qui m'ont donné de l'aide un jour, que Dieu vous récompense pour tous vos bienfaits

Pour finir, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.

Maria manar merghad

Dédicases



بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

Avec tout mon amour et ma reconnaissance, je dédie ce travail

À moi-même, et à mes chers trinômes

À notre collaboration, notre courage et notre persévérance tout au long de ce parcours universitaire.

Je nous souhaite un avenir plein de réussite, de bonheur et de succès.

À ma chère mère, FADILA

Pour son amour infini, son soutien et ses sacrifices, sa présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les défis et les obstacles.

À mon cher père, YASSINE

Pour sa présence et son encouragement constant.

À mes chères sœurs, IMEN et SARA

Pour leur sagesse et leurs précieux conseils, elles ont toujours été présentes pour me soutenir, m'encourager et de progresser.

À mes chers frères, MAHDI, NADIR, AHMED, FOUAD et SAID

Pour leur soutien, leur sincérité et les beaux moments partagés.

À mes chères amies, AMIRA, HADJER et HIBA

Merci pour votre présence, votre gentillesse et vos encouragements précieux.

Et je remercie chaleureusement mon professeur **BADIS ZAKARIA** pour sa disponibilité et sa guidance tout au long de ce travail.

Amrani Nada

Résumé

Ce travail porte sur la formulation et l'évaluation d'un chewing-gum thérapeutique naturel à base d'extraits et d'huiles essentielles de cannelle (Cinnamomum verum) et d'armoise blanche (Artemisia herba-alba), proposé comme approche complémentaire dans l'accompagnement du diabète. L'objectif était de valoriser ces deux plantes médicinales en étudiant leurs propriétés phytochimiques, physico-chimiques, antioxydantes et antibactériennes, puis en les incorporant dans une matrice gommeuse stable, homogène et acceptable.

L'extraction a été réalisée à partir de 30 g de matière végétalee sèche pour chaque espèce. Les résultats montrent que l'armoise présente le rendement le plus élevé, avec 16,42 %, contre 4,64 % pour la cannelle. La teneur en eau est également plus importante chez l'armoise, avec 6 %, alors que la cannelle présente une valeur plus faible de 1,7 %. Le criblage phytochimique a mis en évidence plusieurs métabolites secondaires, notamment les tanins, les composés phénoliques, les flavonoïdes, les saponines, les terpénoïdes et les coumarines.

L'activité antioxydante, évaluée par le test DPPH, a révélé des valeurs proches et élevées, avec 63,83 % d'inhibition pour l'armoise et 64,28 % pour la cannelle. L'activité antibactérienne a montré des zones d'inhibition de 8 mm contre Staphylococcus aureus et de 12 mm contre Escherichia coli, indiquant une activité faible à modérée. Le chewing-gum formulé présente une couleur vert clair, une bonne homogénéité, une odeur mentholée agréable, un pH de 5,0, une texture acceptable, un temps moyen de mastication de 13 ± 2 minutes et une stabilité satisfaisante pendant 30 jours à température ambiante, à l'abri de la lumière. L'évaluation organoleptique a aussi montré une bonne acceptabilité générale du produit obtenu.

Ces résultats confirment la faisabilité de cette formulation, mais des études complémentaires restent nécessaires pour confirmer son effet hypoglycémiant, optimiser le pH, standardiser les doses et vérifier sa sécurité d'utilisation chez les personnes diabétiques dans des conditions cliniques contrôlées appropriées.

Mots-clés : diabète ; chewing-gum thérapeutique ; cannelle ; armoise blanche ; activité antioxydante ; DPPH ; activité antibactérienne ; huiles essentielles.

Abstract

This work focuses on the formulation and evaluation of a natural therapeutic chewing gum based on extracts and essential oils of cinnamon (Cinnamomum verum) and white wormwood (Artemisia herba-alba), proposed as a complementary approach for diabetes support. The main objective was to valorize these two medicinal plants by studying their phytochemical, physicochemical, antioxidant and antibacterial properties, and then incorporating them into a stable, homogeneous and acceptable gum matrix.

Extraction was carried out using 30 g of dried plant material for each species. The results showed a higher extraction yield for white wormwood, reaching 16.42 %, compared with 4.64 % for cinnamon. Moisture content was also higher in white wormwood, with 6 %, whereas cinnamon showed a lower value of 1.7 %. Phytochemical screening revealed several secondary metabolites, including tannins, phenolic compounds, flavonoids, saponins, terpenoids and coumarins.

The antioxidant activity evaluated by the DPPH assay showed high and close inhibition values, with 63.83 % for white wormwood and 64.28 % for cinnamon. The antibacterial activity produced inhibition zones of 8 mm against Staphylococcus aureus and 12 mm against Escherichia coli, indicating weak to moderate antibacterial activity. The formulated chewing gum showed a light green color, good homogeneity, a pleasant mint odor, a pH of 5.0, acceptable texture, an average chewing time of 13 ± 2 minutes and satisfactory stability for 30 days at room temperature, protected from light.

These findings confirm the feasibility of this natural formulation. However, additional studies remain necessary to confirm its hypoglycemic effect, optimize the pH, standardize doses and evaluate safety before any practical therapeutic application in diabetic patients.

Keywords: diabetes; therapeutic chewing gum; cinnamon; white wormwood; antioxidant activity; DPPH; antibacterial activity; essential oils.

ملخص

يركز هذا العمل على صياغة وتقييم علكة علاجية طبيعية تعتمد على مستخلصات وزيوت أساسية من القرفة والشيح الابيض مقترحة كنهج تكميلي لدعم مرضى السكري. كان الهدف الرئيسي هو الاستفادة من هاتين النبتتين الطبيتين من خلال دراسة خصائصهما الكيميائية النباتية والفيزيائية والكيميائية، ومضادات الأكسدة، والمضادات البكتيرية، ثم دمجهما في مادة علكة مستقرة ومتجانسة ومقبولة.

أُجري الاستخلاص باستخدام 30 غرامًا من المواد النباتية المجففة لكل نوع. أظهرت النتائج مردود استخلاص أعلى للشيح الأبيض، حيث بلغ 16.42%، مقارنةً بـ 4.64% للقرفة. كما كان محتوى الرطوبة أعلى في الشيح الأبيض، بنسبة 6%، بينما سجلت القرفة قيمة أقل بلغت 1.7%. كشف الفحص الكيميائي النباتي عن العديد من المستقلبات الثانوية، بما في ذلك التانينات، والمركبات الفينولية، والفلافونويدات، والصابونينات، والتربينويدات، والكومارينات.

أظهر النشاط المضاد للأكسدة، الذي تم تقييمه باستخدام اختبار قيم تثبيط عالية ومتقاربة، حيث بلغت 63.83% لنبات الشيح

الأبيض و64.28% للقرفة. أما النشاط المضاد للبكتيريا، فقد أظهر مناطق تثبيط قطرها 8 مم ضد بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية و12 مم ضد بكتيريا الإشريكية القولونية، مما يشير إلى نشاط مضاد للبكتيريا يتراوح بين ضعيف ومتوسط. تميزت العلكة المُصنّعة بلون أخضر فاتح، وتجانس جيد، ورائحة نعناع لطيفة، ودرجة حموضة 5.0، وقوام مقبول، ومتوسط زمن مضغ 13 ± 2 دقيقة، وثبات مُرضٍ لمدة 30 يومًا في درجة حرارة الغرفة، مع حمايتها من الضوء.

تؤكد هذه النتائج جدوى هذه التركيبة الطبيعية. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتأكيد تأثيرها الخافض لسكر الدم، وتحسين درجة الحموضة، وتوحيد الجرعات، وتقييم سلامتها قبل أي تطبيق علاجي عملي على مرضى السكري.

الكلمات المفتاحية: السكري؛ علكة علاجية؛ قرفة؛ شيح أبيض؛ نشاط مضاد للأكسد؛ زيوت عطرية ;نشاط مضاد للبكتيريا; زيوت عطرية ;نشاط مضاد للبكتيريا.DPPH

Liste des figures

Figure 1: Squelette de base commun aux flavonoïdes (Anthoni, 2007)..... 40
Figure 2: classification des tanins 45
Figure 3: structure de l'isopréne (2-méthyl-1.3-butadiéne), unité de base des terpénes..... 45
Figure 4: L’armoise blanche 49
Figure 5: Partie aérienne de la Cannelle (Vangalapati et al., 2012)..... 54
Figure 6: L'arbre à cannelle 55

Figure 7: Mécanismes potentiels des effets antidiabétiques des composés chimiques des plantes Cinnamomum 59
Figure 8: L'α-amylase (α-1,4-D-glucane glucanohydrolase, EC 3.2.1.1) 65
Figure 9: l'arbre de la résine végétale: une source naturelle historiquement utilisée dans la production du chewing-gum 69
Figure 10:Chewing-gum en tablettes (ou plaques). 70
Figure 11: Chewing-gum en dragées (ou pellets) 70
Figure 12: Chewing-gum en sticks (bâtonnets). 70
Figure 13: Chewing-gum en cubes. 71
Figure 14: Chewing-gum liquide (liquid-filled gum) 71
Figure 15: Procédé de fabrication du chewing-gum médicamenteux (méthode de fusion) 75
Figure 16: *la plante de l'armoise (Artemisia herba-alba).* 80
Figure 17: la plante de cannelle**(*Cinnamomum verum*)** 82
Figure 18: Schéma du montage de soxhlet utilisé pour l'extraction continue des composés actifs à partir des plantes 86
Figure 19: ingrédient utilisés dans la formulation de la gomme thérapeutique 111
Figure 20: préparation et pesée de la base gammeuse 112
Figure 21: homogénéisation de la pate gammeuse 113

Liste des tableaux

Tableau 1. Principaux traitements antidiabétiques oraux et leurs mécanismes d'action.
Tableau 2. Thérapies émergentes et avancées dans la prise en charge du diabète.
Tableau 3. Classification des flavonoïdes en six sous-classes principales, avec leurs caractéristiques, exemples et sources.
Tableau 4. Souches bactériennes utilisées pour l'évaluation de l'activité antibactérienne.
Tableau 5. Composition du chewing-gum thérapeutique.

Tableau 6. Rendement d'extraction des extraits d'armoise et de cannelle.

Tableau 7. Teneur en eau des échantillons d'armoise et de cannelle.

Tableau 8. Profil phytochimique qualitatif des extraits d'armoise et de cannelle.

Tableau 9. Paramètres physico-chimiques des extraits d'armoise et de cannelle.

Tableau 10. Activité antioxydante des extraits évalués par le test DPpH.

Tableau 11. Activité antibactérienne des extraits contre les souches testées.

Tableau 12. Caractéristiques morphologiques du chewing-gum obtenu.

Liste des photos

Photo 1. Les plantes après séchage et broyage p. 82

Photo 2. Montage de l'appareil Soxhlet utilisé pour l'extraction des composés actifs p. 87

Photo 3. Ébullition du solvant dans le ballon de l'appareil Soxhlet p. 87

Photo 4. Extrait brut de la cannelle et de l'armoise après extraction Soxhlet p. 87

Photo 5. Concentration de l'extrait par évaporation au rotavapor p. 88

Photo 6. Extrait sec obtenu après concentration des extraits p. 88

Photo 7. Tubes contenant les tests phytochimiques p. 92

Photo 8. Détermination de l'indice de réfraction à l'aide d'un réfractomètre p. 93
Photo 9. Détermination de la densité de l'huile à l'aide du pycnomètre p. 94
Photo 10. Appareil de viscosimètre p. 95
Photo 11. Réalisation du test d'acidité de l'huile p. 96
Photo 12. Étapes de réalisation de l'activité antibactérienne p. 105
Photo 13. Ingrédients utilisés pour la préparation de la gomme thérapeutique p. 106
Photo 14. Préparation de la base gommeuse p. 108
Photo 15. Incorporation des agents hydratants et édulcorants p. 108
Photo 16. Émulsification et incorporation des huiles essentielles p. 109
Photo 17. Préparation et incorporation de la gélatine p. 124
Photo 18. Moulage du produit p. 125
Photo 19. Évaluation du pH du produit p. 130

Liste des abréviations

IDF : international diabetes federation .

HbA1c : hémoglobine glyquée .

TIR : Time in range (le temps dans la cible).

CGM : les capteurs de glucose en continu.

DPP-4 :Dipeptidyl peptidase-4.

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1.

SGLT2 : Sodium-glucose linked transporter 2.

T1DM: Type 1 diabetes mellitus.

CD4: cluster of differentiation 4.

CD8: Cluster of differentiation 8.

GLUT4: Glucose transporter type 4.

HPL: hormone lactogène placentaire.

MODY :Maturity Onset diabetes of the young.

GCK: le locus de la glucokinase .

LADA : latent auto-immune diabètes in adults .

PNDM :permanent neonatal diabetes .

ADN :Acide désoxyribonucléique .

HC : l'hormone de croissance .

HDL :high density lipoprotein.

LDL :low density lipoprotein.

DT2: diabète de type 2

GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptic

ATP: adenosine triphosphate

PFK: phosphofructokinase

F6P:fructose-6-phosphate

DHAP: dihydroacétone-phosphate

GAP:glyceraldehyde-3-phosphate

ADP:adenosine diphosphate

OLETF:otsuka long-evans tokushima fatty

IRS: insulin receptor substrate

AKT:protein kinase B

PI3K: phosphoinositide 3-kinase

PIP2:phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

PIP3:phosphatidylinositol3,4,5-triphosphate

PTEN: phosphatase and tensin homolog

PDX1: pancreatic and duodenal homeobox 1

DCCT: diabetes control and complications trial

IG: indice glycémique

SGLT2: sodium-glucose co-transporter type 2

DPP-4: dipeptidyl peptidase-4

ARA2: antagonists des récepteurs de l'angiotensine 2

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ROS : reactive oxygen species

GLU : sucre sanguin

RO :réserve ovarienne

PEP :phosphoénolpyrovate

G6P :glucose-6-phosphate

α amylase : alpha amylase

α glucosidase : alpha glucosidase

HE : huile essentielle

CMI : concentration minimale inhibitrice

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl

MCG: medicated chewinggum

EP: pharmacopée européenne

ATCC :american type culture collection

DNS: 3,5-dinitrosalicylic acid

UV: ultra violet

Nm: nanometer

Ml: millilitre

µl: microliter

g: gramme

mg: milligramme

: degree Celsius

Naoh: hydroxyde de sodium

Koh : hydroxyde de potassium

H2SO4 : acide sulfurique

NH4OH : hydroxyde d'ammonium

Nh4OAC : acetate d'ammonium

Fecl3: chlorure ferrique

Ia: indice d'acide

Aacidité

N: normalité

FRAP :ferric reducing antioxidant power

ABTS: 2,2-azino-bis(3- éthylbenzothiazoline -6-sulfonique)

CUPRAC :cupric ion reducing antioxidant capacity

S.aureus: staphylococcus aureus

E.coli: Escherichia coli

HE: huile essentielle

UV : Ultra-Violet

HAT : Hydrogen Atom Transfer

SET : Single Electron Transfer

ABTS : 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)

XO : Xanthine Oxidase

IC50 : Inhibitory Concentration 50%

COX : Cyclo-oxygénase

LOX : Lipoxygénase

PLA2 : Phospholipase A2

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine type 1

Fe2+ : ion ferreux

Cu2+ : ion cuivreux

C_5H_8 : Formule de l'isoprène

A. herba-alba : Artemisia herba-alba

CZ : Cinnamomum zeylanicum

CC : Cinnamomum cassia

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DT2 : Diabète de Type 2

GLUT 4 : Glucose Transporter type 4

STZ : Streptozotocine

FST : Forced Swim Test

TST : Tail Suspension Test

EPM : Elevated Plus Maze.

MPTP : 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

DMSO : Dimethylsulfoxyde.

α-amylase : Alpha-amylase.

EC 3.2.1.1 : Enzyme Commission number.

β/α_8 : structure bêta/alpha barrel.

Asp : Aspartate

Glu : Glutamate.

Cl^- : ion chlorure

Zn^{2+} : ion zinc.

Mg^{2+} : ion magnésium.

Mn^{2+} : ion manganèse.

Fe^{2+} : ion ferreux

Table des Matiéres

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Abstract

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des photos

Liste des équations

Liste des abréviations

Introduction générale

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le diabète

I. Généralités

II. Classification du diabète

1. Diabète de type 1
2. Diabète de type 2
3. Diabète gestationnel
4. Diabète MODY
5. Diabète LADA
6. Diabète néonatal permanent
7. Diabète mitochondrial
8. Diabète lié aux endocrinopathies

III. Physiologie de l'homéostasie glucidique

1. Rôle de l'insuline
2. Rôle du glucagon

3. Transporteur GLUT4
4. Métabolisme du glucose
    - Glycolyse
    - Néoglucogenèse
    - Glycogénolyse

IV. Physiopathologie du diabète

1. Insulinorésistance
2. Stress oxydatif et inflammation chronique
3. Voie moléculaire PI3K/AKT

V. Paramètres biologiques et suivi du diabète

1. HbA1c
2. Indice glycémique
3. Marqueurs du stress oxydatif

VI. Complications du diabète

VII. Approches thérapeutiques

1. Principes fondamentaux
2. Prise en charge du diabète de type 1
3. Prise en charge du diabète de type 2
4. Prise en charge du diabète gestationnel
5. Thérapies émergentes et avancées
6. Prise en charge des complications
7. Éducation thérapeutique

Chapitre II : Métabolites secondaires et plantes médicinales

I. Généralités sur les métabolites secondaires

II. Types et origine des métabolites secondaires

1. Composés phénoliques
2. Flavonoïdes
3. Tanins
4. Terpénoïdes

III. Plantes médicinales

1. Propriétés médicinales des plantes
2. Principales substances curatives

IV. Armoise blanche (*Artemisia herba-alba*)

1. Généralités
2. Description botanique
3. Taxonomie
4. Biologie
5. Écologie
6. Composition chimique
7. Activités biologiques et thérapeutiques
8. Toxicité

V. Cannelle (*Cinnamomum verum*)

1. Définition
2. Description botanique
3. Classification
4. Composition chimique
5. Constituants chimiques
6. Usages traditionnels
7. Effets biologiques
8. Activité antidiabétique

VI. Mécanismes d’action antidiabétiques des plantes

1. Plantes antidiabétiques
2. Modes d'action
3. Principes actifs à effets antidiabétiques
4. Plantes antidiabétiques inhibitrices de l'α-amylase

Chapitre III : Chewing-gum médicamenteux

I. Le chewing-gum comme système d'administration des médicaments

II. Classification des chewing gums

1. Selon leurs propriétés
2. Selon leur forme

III. Composition pharmaceutique du chewing-gum

1. Base gommeuse
2. Élastomères
3. Plastifiants
4. Agents de charge
5. Lipides et cires
6. Émulsifiants et assouplissants
7. Antioxydants
8. Arômes
9. Édulcorants
10. Colorants
11. Agents anti-adhésifs
12. Agents anti-agglomérants

IV. Méthodes de fabrication du chewing-gum médicamenteux

V. Avantages et inconvénients des chewing-gums médicamenteux

VI. Applications du chewing-gum dans la prise en charge du diabète

Partie II : Étude expérimentale

Chapitre IV : Matériel et méthodes

I. Matériel

1. Matériel biologique
2. Matériel végétal
3. Souches bactériennes
4. Appareillage et produits chimiques

II. Méthodes

1. Extraction par Soxhlet
2. Principe et protocole d'extraction
3. Calcul du rendement d'extraction

III. Caractérisation physicochimique des poudres végétales

1. Détermination de la teneur en eau
2. Détermination de l'acidité titrable

IV. Analyse phytochimique qualitative des extraits

1. Recherche des alcaloïdes
2. Recherche des sucres réducteurs
3. Recherche des saponines
4. Recherche des composés phénoliques
5. Recherche des tanins
6. Recherche des flavonoïdes
7. Recherche des terpénoïdes
8. Recherche des coumarines

V. Caractérisation des huiles essentielles

1. Indice de réfraction
2. Densité
3. Viscosité
4. Indice d'acide et acidité

VI. Évaluation des activités biologiques

1. Évaluation de l'activité antioxydante par le test DPPH
2. Évaluation de l'activité antibactérienne
3. Test d'inhibition de l'α-amylase

VII. Formulation du chewing-gum thérapeutique

1. Objectif
2. Matériel et réactifs
3. Principe de formulation
4. Composition du chewing-gum thérapeutique
5. Mode opératoire
    - Préparation de la base gommeuse
    - Incorporation des agents hydratants et édulcorants
    - Émulsification et incorporation des huiles essentielles
    - Préparation et incorporation de la gélatine
    - Moulage
    - Séchage et conditionnement

VIII. Évaluation des propriétés du chewing-gum thérapeutique

1. Détermination du pH
2. Test d'homogénéité
3. Évaluation de la texture et de l'élasticité
4. Détermination du temps de mastication
5. Test de stabilité
6. Évaluation organoleptique

7. Précautions

Chapitre V : Résultats et discussion

I. Résultats des extraits végétaux

1. Rendement d'extraction
2. Teneur en eau
3. Criblage phytochimique qualitatif
4. Paramètres physicochimiques
5. Activité antioxydante par le test DPPH
6. Activité antibactérienne
7. Conclusion partielle

II. Résultats du chewing-gum thérapeutique

1. Caractéristiques morphologiques du chewing-gum obtenu
2. Discussion du pH du chewing-gum
3. Homogénéité
4. Texture et élasticité
5. Temps de mastication
6. Stabilité pendant 30 jours
7. Évaluation organoleptique

Conclusion générale

Références bibliographiques

Annexes

Introduction générale

Le terme « diabète » dérive du grec signifiant « passer à travers », en référence à la polyurie importante qui caractérise cette maladie. Le diabète sucré regroupe un ensemble de troubles métaboliques ayant en commun une hyperglycémie chronique **(Mouats;2024).**

Cette hyperglycémie résulte soit : d'un défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas (insulinocarence absolue ou relative),

D'une anomalie de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux (insulinorésistance).ou le plus souvent d'une combinaison des deux mécanismes **(Mouats ; 2024).**

Le diabète constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Selon les données de l'International Diabetes Federation (IDF, 2025), le nombre de personnes diabétiques a atteint environ 589 millions dans le monde en 2024. En Algérie, on estime à 4,7 millions le nombre de personnes atteintes, soit près de 16,9 % de la population adulte, ce qui reflète une progression alarmante de la maladie **(Mouats ; 2024).**

À long terme, un mauvais contrôle du diabète entraîne des complications graves, notamment des atteintes des organes cibles tels que :

Les yeux (rétinopathie diabétique pouvant conduire à la cécité),

Les reins (néphropathie diabétique),

les nerfs (neuropathie),ainsi que le cœur et les vaisseaux sanguins (maladies cardiovasculaires) **(Mouats;2024).**

Par ailleurs, plusieurs facteurs de risque favorisent l'apparition du diabète, notamment le mode de vie sédentaire, l'alimentation déséquilibrée, l'obésité et la prédisposition génétique. La prévention repose essentiellement sur l'adoption d'un mode de vie sain, incluant une alimentation équilibrée et une activité physique régulière **(Mouats ; 2024).** Dans ce contexte, le développement de nouvelles approches thérapeutiques, notamment à base de produits naturels comme les extraits de plantes, suscite un intérêt croissant pour améliorer la gestion de la glycémie et réduire les complications associées **(Mouats ; 2024).**

1. importance du contrôle glycémique dans la prévention des complications :

Le contrôle glycémique est au cœur de la gestion du diabète. Bien plus qu'une simple surveillance, il s'agit d'une approche active et éclairée pour maintenir le taux de sucre sanguin dans des limites saines. Pour une personne vivant avec le diabète, maîtriser son contrôle glycémique est la clé pour prévenir les complications et vivre une vie pleine et sereine**(Guardia;2025)**.

Face à une maladie qui touche près d'un adulte sur neuf dans le monde, soit environ 589 millions de personnes en 2024, la science a fait des avancées considérables. Les stratégies de contrôle glycémique ont évolué, passant de mesures isolées à une gestion dynamique et personnalisée grâce à des technologies innovantes. **(Guardia;2025).**

Qu'est-ce que la glycémie exactement ?

En termes simples, la glycémie est la concentration de glucose (sucre) dans le sang. Le glucose est le principal carburant de nos cellules, et notamment de notre cerveau. Ce sucre provient majoritairement de la digestion des glucides présents dans notre alimentation. **(Guardia;2025)**.

Chez une personne non diabétique, les valeurs de référence sont généralement:

- **À jeun** (depuis au moins 8 heures): entre 4,0 et 5,5 mmol/L (72 et 99 mg/dL).
- **Après un repas** (postprandial): inférieure à 7,8 mmol/L (140 mg/dL) deux heures après le début du repas**(Guardia;2025)**.

Un bon contrôle glycémique vise à maintenir ces équilibres pour éviter les effets néfastes de l'hypoglycémie (trop peu de sucre) ou de l'hyperglycémie (trop de sucre) **(Guardia ; 2025)**.

Le mécanisme naturel du contrôle glycémique

Notre corps possède un système de régulation très performant, orchestré par le pancréas et deux hormones essentielles :

- **L'insuline** (pour baisser le sucre) : Après un repas, la glycémie augmente. Les cellules β du pancréas libèrent de l'insuline, qui agit comme une clé pour faire entrer le glucose dans les cellules. Résultat: la glycémie diminue **(Guardia; 2025)**.
- **Le glucagon** (pour monter le sucre): À distance des repas ou lors d'un effort, la glycémie baisse. Les cellules α du pancréas sécrètent du glucagon, qui demande au foie de libérer ses réserves de sucre. Résultat: la glycémie remonte **(Guardia; 2025)**.

Chez les personnes diabétiques, ce mécanisme est défaillant, ce qui rend indispensable une gestion active du contrôle glycémique **(Guardia ; 2025)**.

Objectifs et indicateurs clés du contrôle glycémique

Pour une personne diabétique, les cibles sont définies avec l'équipe soignante. Les recommandations internationales servent de référence :

Avant un repas (à jeun) : entre 4,4 et 7,2 mmol/L.

Deux heures après un repas : moins de 10,0 mmol/L.

Au-delà de ces mesures ponctuelles, deux indicateurs modernes sont fondamentaux pour évaluer la qualité du contrôle glycémique :

1. L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Cet examen sanguin reflète votre glycémie moyenne sur les 2 à 3 derniers mois. C'est un indicateur essentiel du risque de complications à long terme **(Guardia ; 2025)**.

2. Le temps dans la cible (Time in Range – TIR)

Fourni par les capteurs de glucose en continu (CGM), le TIR est le pourcentage de temps passé dans la plage de glycémie cible (généralement 3,9-10,0 mmol/L). C'est un indicateur dynamique de la stabilité de votre glycémie. Un TIR supérieur à 70% est l'objectif recommandé pour la plupart des adultes, car il est directement lié à une diminution du risque de complications **(Guardia ; 2025)**.

Les outils modernes pour surveiller et améliorer son contrôle glycémique

La méthode classique : le lecteur de glycémie capillaire, La piqûre au bout du doigt (glucomètre) fournit une « photo » instantanée de votre glycémie. Elle reste indispensable pour prendre des décisions immédiates, comme avant une activité physique ou en cas de suspicion d'hypoglycémie **(Guardia ; 2025)**.

La révolution : la mesure du glucose en continu (CGM)

Le CGM est un petit capteur qui mesure le glucose 24h/24. Il ne donne pas seulement une valeur, mais aussi une tendance (flèche indiquant si la glycémie monte, est stable ou descend)**(Guardia;2025)**.

Ses avantages pour le contrôle glycémique sont majeurs :

- vision dynamique et complète des fluctuations.
- Alarmes préventives pour éviter les hypo/hyperglycémies.
- Calcul automatique du temps dans la cible (TIR).
- Amélioration significative de la qualité de vie **(Guardia ; 2025)**.

2. les traitements conventionnels du diabète et leurs limites :

Le traitement du diabète repose sur une approche multidisciplinaire visant à maintenir un équilibre glycémique optimal et à prévenir les complications associées. Il comprend plusieurs stratégies complémentaires :

1. Traitements conventionnels avancés

Les approches thérapeutiques modernes incluent la thérapie génique, la thérapie cellulaire ainsi que les stratégies vaccinales. La thérapie génique vise à corriger les anomalies génétiques responsables du diabète, notamment dans le diabète de type 1. La thérapie cellulaire repose sur la transplantation de cellules β pancréatiques ou de cellules souches afin de restaurer la sécrétion d'insuline. Quant à la vaccination, elle constitue une approche innovante en cours de développement, visant à moduler la réponse immunitaire.

Cependant, ces techniques restent limitées en pratique clinique en raison de leur complexité et de leur coût élevé **(Belaib et *al* ; 2021).**

2. Traitements médicamenteux

Les traitements pharmacologiques constituent la base de la prise en charge du diabète. Ils incluent :

L'insulinothérapie, indispensable dans le diabète de type 1 et dans certains cas avancés du diabète de type 2**(Belaib *et al* ; 2021).**

Les biguanides, notamment la metformine, qui diminuent la production hépatique de glucose et améliorent la sensibilité à l'insuline. **((Belaib *et al*;2021).**

Les sulfamides hypoglycémiants, qui stimulent la sécrétion d'insuline.

Les glinides et les thiazolidinediones, qui régulent la sécrétion et l'action de l'insuline.

Les inhibiteurs de la DPP-4 et les agonistes du GLP-1, qui agissent sur les hormones incrétines **(Belaib *et al*;2021).**

Les inhibiteurs du SGLT2, qui réduisent la réabsorption rénale du glucose **(Belaib *et al* ; 2021).**

3. Activité physique

L'activité physique joue un rôle essentiel dans la gestion du diabète. Elle permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline, de réduire la résistance à l'insuline et de contribuer au contrôle du poids corporel **(Belaib *et al* ; 2021).**

4. Traitement naturel

Les traitements naturels reposent principalement sur l'utilisation de plantes médicinales ayant des propriétés hypoglycémiantes **(Belaib *et al* ; 2021).**

Parmi les plus utilisées figurent *Artemisia herba-alba* (armoise) et *Cinnamomum verum* (cannelle), Ces plantes exercent leurs effets à travers plusieurs mécanismes, notamment leur activité antioxydante, leur capacité à améliorer la sécrétion d'insuline et à réduire l'absorption intestinale du glucose.

2.1. Limites des traitements du diabète :

Malgré les avancées thérapeutiques, les traitements actuels présentent plusieurs limites :

Les effets indésirables constituent une contrainte majeure, tels que les troubles digestifs associés à la metformine, le risque d'hypoglycémie lié aux sulfamides hypoglycémiants, ainsi que la prise de poids observée avec l'insulinothérapie **(Nathan.D.M *et al* ; 2009).**

Le coût élevé de certains traitements récents, notamment les inhibiteurs du GLP-1 et du SGLT2, limite leur accessibilité, en particulier dans les pays en développement**.(World health organisation;2023).**

L'observance thérapeutique reste également un défi, en raison de la durée prolongée du traitement et de la complexité des protocoles **(Jimmy.B.*et al*;2011).**

Par ailleurs, ces traitements ne permettent pas une guérison définitive de la maladie, mais seulement un contrôle de la glycémie **(International diabetes federation ; 2021)**

De plus, les complications chroniques peuvent persister malgré un traitement adéquat **(Forbes.*et al* ; 2013).**

Enfin, les thérapies innovantes telles que la thérapie génique et cellulaire restent limitées par leur coût, leur complexité technique et leur accessibilité restreinte **(Shapiro *et al* ; 2017).**

Face aux limites des traitements conventionnels, l'intérêt pour les approches naturelles ne cesse de croître. Ces alternatives offrent des avantages potentiels, notamment une meilleure tolérance, un coût réduit et une accessibilité plus large **(Ekor ; 2014).**

Dans ce contexte, l'utilisation de plantes médicinales telles que la cannelle (Cinnamomum) et l'armoise apparaît particulièrement prometteuse. La cannelle est reconnue pour son effet hypoglycémiant et sa capacité à améliorer la sensibilité à l'insuline, tandis que l'armoise possède des propriétés antioxydantes et régulatrices du métabolisme glucidique **(Ranasinghe *et al* ; 2013).**

L'innovation proposée, sous forme de chewing-gum thérapeutique enrichi en extraits de ces plantes, représente une approche originale. Ce mode d'administration permet une libération progressive des composés actifs, une meilleure observance thérapeutique et une facilité d'utilisation au quotidien **(Dodds ; 2012).**

3. la **justification scientifique du choix des plantes :**

Le choix de Cinnamomum verum (cannelle) et d'Artemisia herba-alba (armoise) s'inscrit dans le cadre de la valorisation des plantes médicinales reconnues pour leur potentiel dans la régulation de la glycémie. Ces espèces ont fait l'objet de nombreuses investigations scientifiques en raison de leur richesse en métabolites secondaires actifs et de leur usage traditionnel dans la prise en charge du diabète **(Eddouks *et a*l ; 2002).**

La cannelle se distingue par sa teneur élevée en polyphénols, notamment les proanthocyanidines, ainsi que par la présence de cinnamaldéhyde. Ces composés sont impliqués dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, en favorisant l'activation des récepteurs insulinodépendants et en facilitant l'entrée du glucose dans les cellules périphériques. Par ailleurs, certains travaux suggèrent que la cannelle pourrait ralentir l'absorption intestinale du glucose en inhibant partiellement certaines enzymes digestives impliquées dans l'hydrolyse des glucides, contribuant ainsi à une diminution des pics glycémiques postprandiaux **(Ranasinghe *et al* ; 2013).**

Concernant Artemisia herba-alba, cette plante est largement utilisée dans la médecine traditionnelle pour ses propriétés hypoglycémiantes. Elle contient divers composés bioactifs tels que les flavonoïdes, les lactones sesquiterpéniques et les terpènes, qui participent à la régulation du métabolisme glucidique. Des études expérimentales ont montré que ses extraits peuvent induire une réduction significative de la glycémie, possiblement en agissant sur la sécrétion d'insuline ou en améliorant son efficacité au niveau cellulaire **(Marrif *et al*;1995).**

En outre, les propriétés antioxydantes de ces deux plantes constituent un atout supplémentaire, dans la mesure où le stress oxydatif joue un rôle clé dans la physiopathologie du diabète et dans le développement de ses complications. La neutralisation des espèces réactives de l'oxygène contribue ainsi à la protection des cellules pancréatiques et à l'amélioration du contrôle glycémique **(Forbes *et al* ; 2013).**

Ainsi, la sélection de ces plantes repose sur des bases scientifiques solides, combinant données expérimentales et usages traditionnels, ce qui renforce leur pertinence dans l'étude de nouvelles approches naturelles pour la régulation de la glycémie **(Ekor ; 2014).**

4. Concept de chewing-gum fonctionnel comme système de libération :

Le chewing-gum fonctionnel est défini comme une forme pharmaceutique ou nutraceutique innovante qui permet l'administration de composés actifs à travers la cavité buccale **(Aslani *et al*; 2015).** Contrairement aux formes classiques (comprimés, gélules), il exploite le processus de mastication pour assurer une libération contrôlée et prolongée des principes actifs **(Kvist *et al*; 1994).**

Lors de la mastication, la base gommeuse (gum base) subit une déformation mécanique qui favorise la diffusion progressive des substances incorporées, telles que des extraits de plantes, des huiles essentielles ou des agents thérapeutiques **(Hinderink *et al*; 2019).** Cette libération peut se faire selon différents mécanismes, notamment:

diffusion passive dans la salive **(Aslani *et al*; 2015).**

libération contrôlée dépendante du temps de mastication **(Khatun *et al*; 2012).**

interaction avec les enzymes salivaires **(Aslani *et al*; 2015**).

Les composés actifs sont ensuite absorbés soit localement (effet buccal), soit systématiquement après ingestion de la salive **(Kvist *et al.*, 1994).**

Problématique, hypothèses et objectifs

Problématique :

Le diabète sucré représente un trouble métabolique complexe caractérisé par une perturbation de l'homéostasie glucidique et une altération des mécanismes biochimiques impliqués dans l'action de l'insuline. Face aux limites des approches thérapeutiques conventionnelles et à la recherche de solutions naturelles complémentaires, l'utilisation des huiles essentielles riches en composés bioactifs suscite un intérêt croissant. Dans ce contexte, comment la formulation d'une gomme thérapeutique à base d'huiles essentielles de cannelle et d'armoise peut-elle agir sur les mécanismes biochimiques liés au métabolisme du glucose, notamment l'activité antioxydante, la sensibilité à l'insuline et la régulation glycémique, tout en assurant la stabilité physicochimique et l'acceptabilité technologique du produit ?

Les hypothèses:

- Les huiles essentielles de cannelle et d'armoise possèdent des composés bioactifs capables d'exercer un effet hypoglycémiant en agissant sur les mécanismes biochimiques impliqués dans le métabolisme du glucose.
- La formulation d'une gomme thérapeutique permet une libération progressive des principes actifs, favorisant ainsi une meilleure biodisponibilité des composés actifs au niveau buccal et digestif.
- La combinaison des huiles essentielles de cannelle et d'armoise pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et réduire le stress oxydatif, contribuant ainsi à une meilleure régulation glycémique.
- La gomme thérapeutique formulée présente une stabilité physicochimique satisfaisante, compatible avec une utilisation comme produit thérapeutique complémentaire.
- L'incorporation des huiles essentielles dans la matrice gommeuse conserve leurs propriétés biologiques et organoleptiques, assurant l'acceptabilité du produit final.

Objectif général :

Développer et évaluer une gomme thérapeutique à base d'huiles essentielles de cannelle et d'armoise, en étudiant son potentiel effet hypoglycémiant et ses mécanismes biochimiques impliqués dans la régulation du métabolisme du glucose, tout en assurant sa stabilité physicochimique et son acceptabilité

Objectifs spécifiques:

- Incorporer les huiles essentielles de cannelle et d'armoise dans une base gommeuse commerciale de manière homogène et stable.
- Optimiser la formulation de la gomme thérapeutique (dosage, homogénéité, texture) afin d'obtenir un produit final utilisable.
- Évaluer la stabilité physicochimique de la gomme formulée, notamment la consistance, la stabilité des huiles essentielles et l'aspect général du produit.
- Étudier les propriétés bioactives potentielles des composés de la cannelle et de l'armoise
- impliqués dans la régulation de la glycémie.
- Évaluer l'acceptabilité organoleptique du produit (goût, odeur, texture) auprès d'un panel de test.

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le diabète

I. Généralité

Le diabète sucré est une maladie qui progresse de façon alarmante dans le monde. En Algérie, il représente un problème de santé publique, sa prévalence se situerait entre 8 % et 12 % selon différentes études épidémiologiques, il y représente, par ailleurs, la quatrième cause de décès **(Chami *et al*, 2015).**Le diabète est un trouble métabolique chronique caractérisé par une glycémie élevée résultant d'un déficit absolu ou relatif en insuline, dans le contexte d'un dysfonctionnement des cellules, d'une résistance à l'insuline ou des deux. Bien que le diabète soit classiquement divisé en une forme auto-immune d'apparition précoce : diabète de type I et une forme non auto-immune d'apparition tardive diabète type II, d'autres sous-types cliniquement reconnaissables existent, tels que le diabète gestationnel **(Cole et Florez, 2020).**

L'insuline est secrétée en réponse à une augmentation de la glycémie, et aussi stimulée par différentes hormones digestives. Il est synthétisé sous forme d'une pro-hormone, la pro- insuline. Celle-ci est clivée puis secrétée sous forme d'insuline et de peptide C **(Hubert *et al.*, 2020).** L'insuline se lie à son récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique des

Cellules cibles. Ce récepteur est présent sur presque toutes les cellules, à des concentrations allant jusqu'à 20000 par cellule. La cascade biochimique aboutissant aux effets de l'insuline est incomplètement connue. L'insuline se fixe à son récepteur et augmente ainsi l'activité

Tyrosine kinase. Ceci provoque une déphosphorylation conduisant à la stimulation du glycogène synthétase (pour la glycogénèse), car sa forme active est la forme déphosphorylée.

La déphosphorylation conduit à l'inhibition des deux enzymes de la glycogénolyse dont les formes actives sont phosphorylées. Cette phosphorylation est suivie par d'autresévénements endo-cellulaires complexes (Figure 1) **(Zhong et Yong, 2019 ; Hubert *et al.*, 2020)**

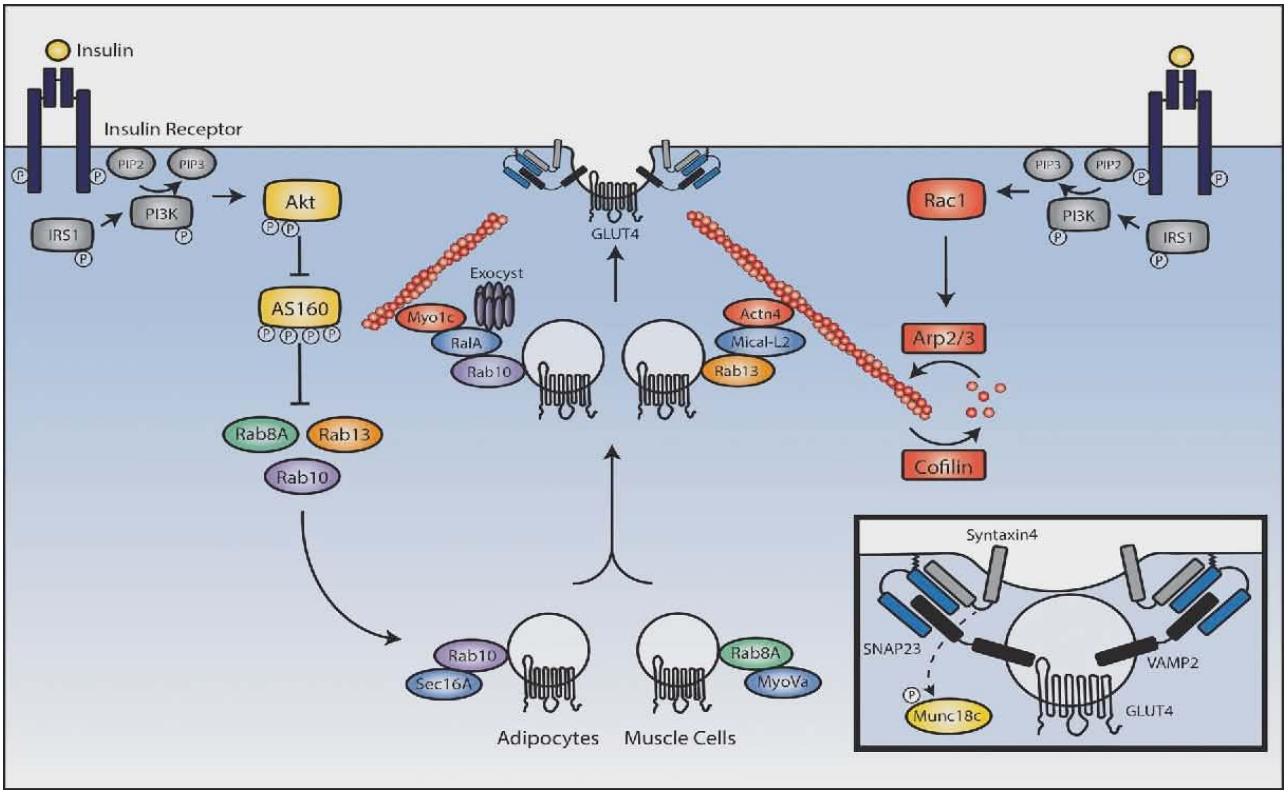


Figure 1 : Mécanismes d'action de l'insuline sur les tissus ciblent (Mann et al2016).

I.1. Classification

La nouvelle classification de diabète, le répartit selon l'étiologie. Pour cette raison, depuis une décennie l'appellation insulino-dépendant et non insulino-dépendant n'est plus utilisée (Didier, 2012).

I.1.1. Diabète type I

Le diabète sucré de type I (T1DM), également connu sous le nom de diabète autoimmun **(Anastassia *et al.*, 2017),** est une maladie chronique caractérisée par la destruction auto-immune des cellules β productrices d'insuline dans le pancréas par les cellules T CD4 + et CD8 + et les macrophages infiltrant les îlots **(Menon et Ribeiro, 2011).** En particulier des anticorps produits par des lymphocytes, détruisent les cellules bêta du pancréas, d'où l'incapacité de l'individu malade à sécréter de l'insuline d'où l'installation d'une hyperglycémie (Figure2) **(Anastassia *et al.*, 2017)**

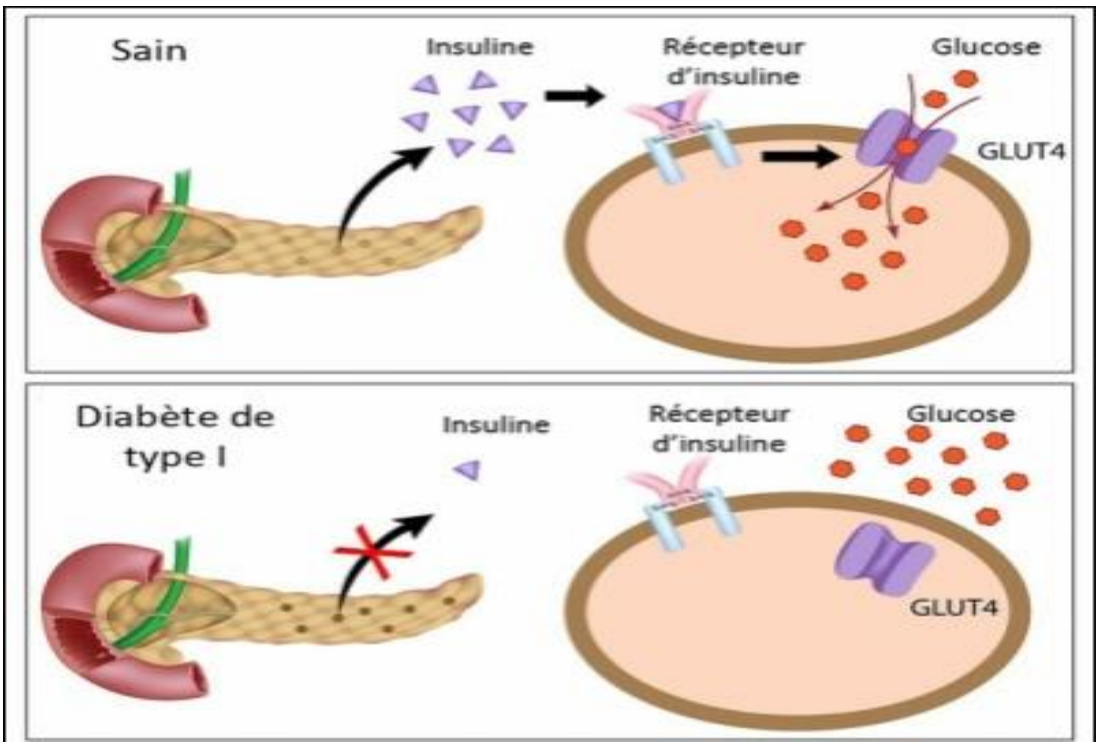


Figure 2: Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type I (Sylvie, 2011).

La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline, Les cellules β du pancréas ne produisent pas ou très peu d'insuline. Défaut de transduction du signal induit par l'insuline et défaut de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) ce qui conduit à un défaut de la captation du glucose par les cellules musculaire lisses, les adipocytes ou le foie. Donc une Hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang.

I.1.2. Diabète type II

Le diabète de type II, définit par une insulino résistance marquée, et un déficit insulino-sécrétoire progressif des cellules bêta **(Yanling *et al.*, 2014),** autrement dit, faible production d'insuline par le pancréas, suite un épuisement des cellules sécrétrice d'insuline (Figure2) **(Joanne et Jose, 2019)**. Les patients atteints de diabète de type II, peuvent avoir des taux d'insuline qui semblent normaux ou élevés, les taux de glucose sanguin plus élevés chez ces patients, devrait entraîner une insulino-sécrétion plus élevée que le taux secrété par les cellules bêta dans les conditions normale. Par ce fait, la sécrétion d'insuline sera défectueuse chez ces patients et insuffisante pour compenser la résistance à l'insuline (Figure 3) **(Cho et Williams, 2019).**

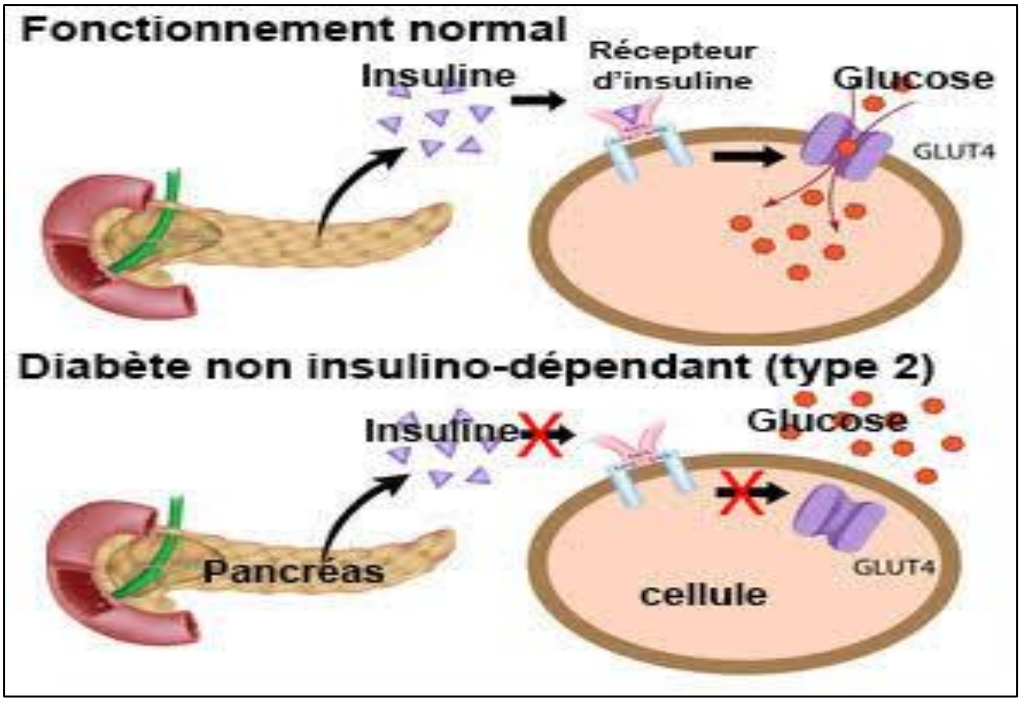


Figure 3: Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type II (Sylvie, 2011).

La présence de glucose va stimuler les cellules β du pancréas pour libérer de l'insuline, et L'insuline ne fonctionne pas correctement et on a une défaillance de la transduction du signal induit par l'insuline et un défaut de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) ce qui conduit à une mauvaise captation du glucose par les cellules musculaires lisses, les adipocytes ou le foie et donc une Hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang.

I.1.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est lié aux femmes qui développent un diabète pendant la gestation, vers le 2ème ou 3ème trimestre, défini comme une intolérance au glucose **(Baynes, 2015).** Il est parfois révélateur d'un diabète préexistant. Ce trouble provient de l'inhibition exercée par les hormones produites par le placenta, dont l'hormone lactogène placentaire (HPL) **(Édouard, 2019).**

I.1.4. Diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Le diabète MODY quant à lui, est un groupe cliniquement hétérogène de diabète non d'apparition, avant 25 ans **(Belhamri *et al.*, 2018).** Actuellement, sept formes de MODY avec un déficit génétique spécifique ont été identifiées, ayant une origine mono-génique entraînant un

dysfonctionnement de la cellule β. Ces gènes codent soit pour des facteurs de transcription des protéines nécessaires pour l'initiation de la transcription, ou des enzymes **(Antonella et François, 2015).**

I.1.5. LADA (Latent Auto-immune Diabètes in Adults)

Le diabète LADA se définit généralement par l'apparition d'un diabète à l'âge adulte, dont on marque la présence d'anticorps dirigés contre le pancréas, et un diabète non insulinodépendant durant les six premiers mois **(Antonella et François, 2015).**

I.1.6. Diabète PNDM (permanent neonatal diabetes)

Une relation étroite a été découverte entre le phénotype MODY et le locus de la glucokinase (GCK) sur le chromosome 7p, qui a permis de préciser le rôle important du gène et de sa fonction dans la cellule b pancréatique **(Fotini *et al.*, 2014).** Une déficience complète de l'activité de glucokinase, qui résulte de mutations récessives du gène GCK, provoque une rare forme isolée de PNDM. Une mutation Homozygote ou hétérozygote du gène GCK provoquent une hyperglycémie sévère et nécessitent un traitement à l'insuline peu de temps après la naissance **(Alkorta-Aranburu *et al.*, 2014).**

I.1.7. Diabète mitochondrial

Certaines pathologies mitochondriales (principalement neuromusculaire et neurosensorielle) s'accompagnent d'un diabète, leur diagnostic de certitude est difficile **(Céline *et al.*, 2018)**.L'implication de mutations de l'ADN mitochondrial dans le développement du diabète peut se développer par une élimination oxydative inappropriée du glucose dans les tissus périphériques conduisant à une augmentation des flux de lactate vers le foie conduisant ainsi à une hyperglycémie par gluconéogenèse **(Renu, 2019).**

I.1.8. Endocrinopathie

Les diabètes secondaires à une endocrinopathie sont une entité hétérogène et l'hyperglycémie reconnaît différentes origines. Elle résulte principalement d'une insulinorésistance liée à une hyperproduction des hormones de la contre régulation, les plus fréquemment incriminées étant l'hormone de croissance (HC) et le cortisol. D'un point de vue physiopathologique, l'hormone de croissance a une action antagoniste à celle de l'insuline. Elle

entraîne une augmentation de la néoglucogenèse hépatique et induit une insulinorésistance musculaire se soldant par un épuisement des cellules pancréatiques ß **(Rouiller *et al.,* 2017).I**l se caractérise généralement par une insulinorésistance avec hyperinsulinisme réactionnel et par une augmentation de la production hépatique du glucose **(Sebaitre *et al.*,2013).**

2-physiologie de l'homéostasie glucidique

2-1-Rôle d'insuline

- Hyperglycémie et pronostic:

Le développement de l'hyperglycémie induite par le stress chez le patient sévèrement malade ou traumatisé est associé à divers problèmes cliniques importants. Un nombre croissant de rapports associent le taux d'hyperglycémie à l'admission ainsi que la durée de l'hyperglycémie durant la pathologie, à un pronostic défavorable. Chez le patient ayant subi un traumatisme crânien sévère, l'hyperglycémie observée est associée à une plus longue hospitalisation, un état neurologique plus grave, moins de Contrôle de la glycémie par insulinothérapie

Une étude clinique, prospective, randomisée et contrôlée sur l'effet de l'insulinothérapie intensive dans un groupe de patients admis en réanimation après une chirurgie lourde ou compliquée, ou après un traumatisme majeur, a révélé d'importantes améliorations en morbidité et en mortalité [3]. Dans le traitement conventionnel de l'hyperglycémie, l'insuline était administrée uniquement si la glycémie excédait les 220 mg/dl, afin de la garder entre les 180 et 200 mg/dl. Cela résultait en une Résistance à l'insuline et hyperglycémie

Le stress imposé par n'importe quel type de maladie ou de lésion aiguë, engendre le développement d'une résistance à l'insuline, d'intolérance au glucose et d'hyperglycémie. Malgré une concentration sérique de glucose très élevée et la sécrétion abondante d'insuline, la production hépatique de glucose est augmentée dans la phase aiguë d'une pathologie sévère. Des taux élevés de cytokines, d'hormone de croissance, de glucagon et de cortisol pourraient jouer un rôle dans cette gluconéogenèse

- Prévention de la toxicité du glucose par l'insuline

Il est frappant de remarquer qu'en évitant même une modeste hyperglycémie grâce à l'insuline, pendant la période relativement courte où les patients bénéficient des soins intensifs, on peut

réduire l'apparition de complications redoutées. Il apparaît donc que l'hyperglycémie semble beaucoup plus toxique chez le malade de réanimation que chez l'individu sain, chez lequel les cellules peuvent se protéger de l'assaut du glucose en diminuant l'expression des transporteurs de glucose

. Cette Effets métaboliques et autres, liés au strict contrôle de la glycémie par l'insulinothérapie

On observe chez le patient de réanimation, un important dysfonctionnement du métabolisme des lipides, comparable à celui qu'on trouve dans le sang du diabétique. Dans les cas typiques, on trouve des taux élevés de triglycérides en combinaison avec des taux très bas de cholestérol HDL et LDL. L'insulinothérapie résout presque complètement cette hypertriglycéridémie et élève substantiellement le niveau de HDL, de LDL et de cholestérol associé à ces lipoprotéines.

- Le Contrôle de la glycémie ou effet de l'insuline ?

L'analyse par régression logistique multivariée des résultats de la « Leuven Study » a indiqué que c'est la glycémie, et non la dose d'insuline administrée, qui explique la plupart des effets bénéfiques de la thérapie sur le pronostic des malades de réanimation [5]. Il apparaît crucial de réduire la glycémie en dessous des 110 mg/dl pour prévenir les complications telles que les bactériémies, l'anémie, et l'insuffisance rénale aiguë. Le taux d'hyperglycémie est un facteur de risque indépendant

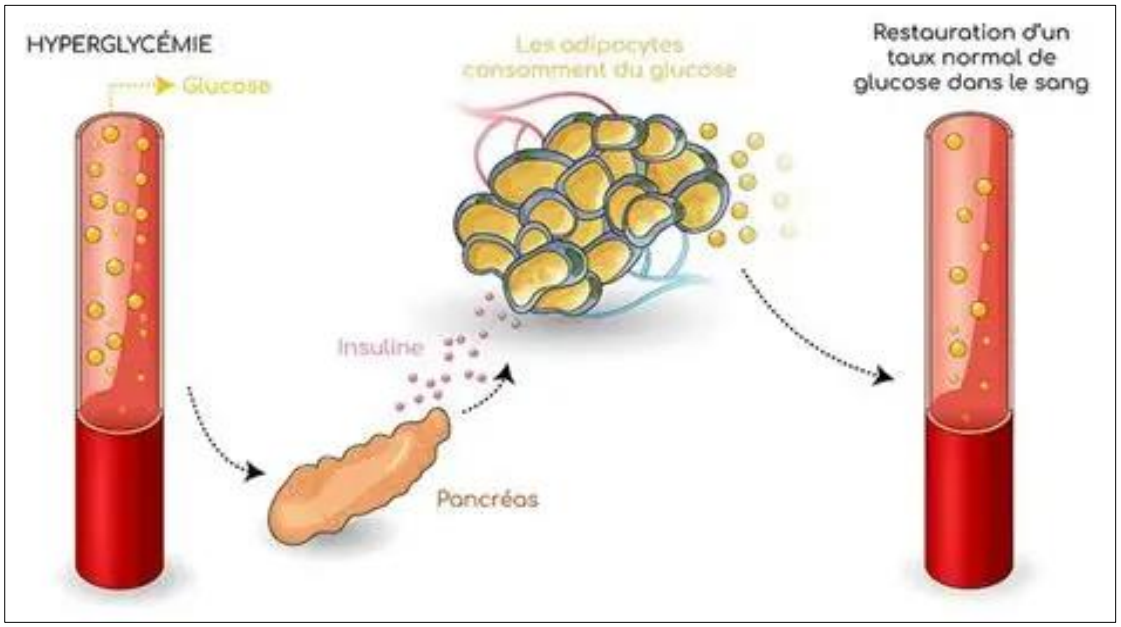


Figure 4: Rôle de l'insuline dans la régulation de la glycémie

2-2-Rôle de glucagon :

Le glucagon, la « seconde hormone pancréatique », joue un rôle important dans l'homéostasie glycémique et la régulation énergétique. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibe sa sécrétion et cet effet participe à l'amélioration du contrôle glycémique obtenu avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients avec diabète de type 2 (DT2). Les effets du « glucose-dependent insulinotropic polypeptide » (GIP), une autre hormone intestinale à action incrétine, sur la sécrétion du glucagon apparaissent plus équivoques, influencés par le niveau de glycémie et les caractéristiques de l'individu (sujet sain versus personne DT2). Un agoniste unimoléculaire biaisé à action double GIP/GLP-1, le tirzépatide, est maintenant disponible pour le traitement du DT2. Le but de cet article est d'analyser les effets du GLP-1, du GIP et du tirzépatide sur la sécrétion du glucagon et le rôle éventuel de cette modulation du glucagon par cette molécule originale sur l'homéostasie glycémique du patient avec un DT2. Des agonistes triples, GIP/GLP-1/glucagon sont en cours de développement dans l'espoir de stimuler le métabolisme énergétique et de promouvoir davantage la perte pondérale chez les patients obèses avec ou sans DT2.

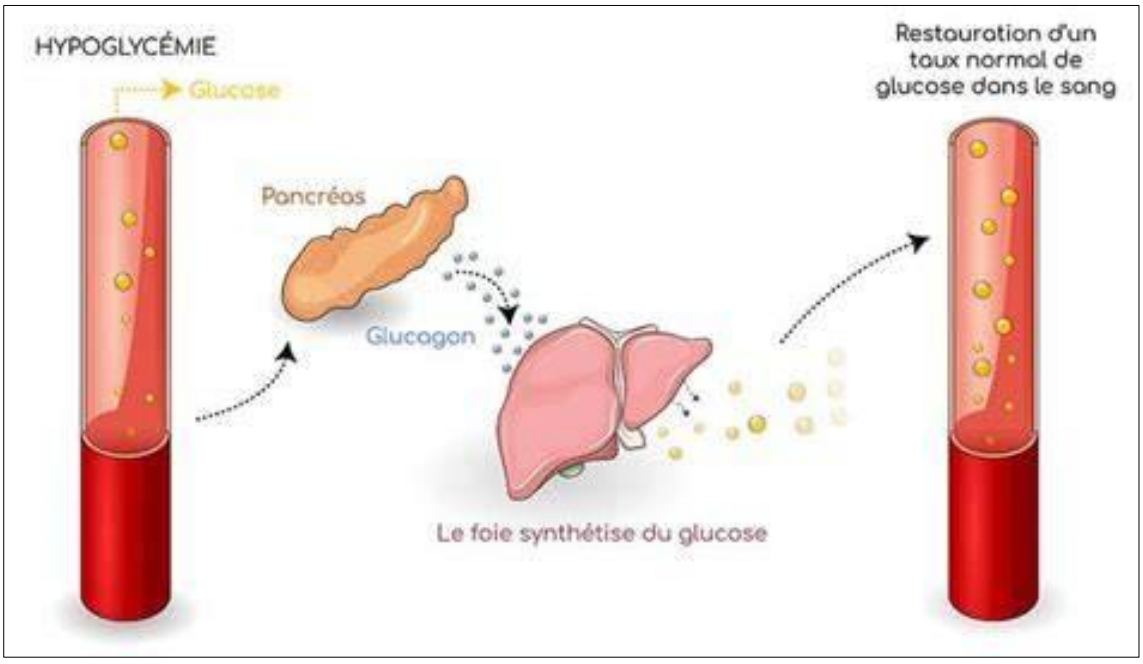


Figure 5: Rôle du glucagon dans la régulation de la glycémie

2-3-Transporteur Glut (Glut4):

Le transport du glucose dans le muscle squelettique est assuré par deux isoformes de transporteurs distincts : le transporteur de glucose musculaire/adipeux (Glut4) et le transporteur de glucose érythrocytaire/HepG2/cérébral (Glut1), qui diffèrent par leur abondance et leur distribution membranaire. La présente étude visait à déterminer si les différences de réponse à l'insuline entre les muscles rouges et blancs pouvaient être dues à une expression différentielle de ces isoformes. Le transport du glucose, ainsi que les taux de protéines et d'ARNm de Glut1 et Glut4, ont été mesurés dans les portions rouges et blanches des muscles quadriceps et gastrocnémien de rats mâles Sprague-Dawley (poids corporel : environ 250 g). Le transport maximal de glucose (en réponse à 100 nM d'insuline) dans le membre postérieur perfusé était 3,6 fois supérieur dans le muscle rouge que dans le muscle blanc. Le muscle rouge contenait environ… La quantité totale de protéine Glut4 et l'ARNm de Glut4 étaient cinq fois plus élevés dans les fibres musculaires squelettiques que dans les fibres musculaires blanches, tandis qu'aucune différence n'a été observée concernant les niveaux de protéine ou d'ARNm de Glut1 entre les différents types de fibres. Nos résultats suggèrent que les différences de réponse au transport du glucose dans certains types de fibres musculaires squelettiques pourraient dépendre de la quantité de protéine Glut4. Cette protéine jouant un rôle essentiel dans le transport du glucose au sein du muscle squelettique, toute altération de son expression pourrait contribuer à l'insulinorésistance.

2-4 –Métabolisme du glucose :

2-4-1: La glycolyse (ou voie d'Embden-Meyerhof)

La glycolyse est la première chaîne du catabolisme des glucides, elle s'effectue dans le cytosol par des enzymes solubles et en anaérobie (sans apport d'oxygène). Elle a comme fonction la synthèse de molécule riche en énergie, ainsi que la formation de pyruvate qui aura plusieurs destinées. Cette voie métabolique produit de l'énergie libre sous forme d'ATP. Il est à noter que tous les intermédiaires entre le glucose et le pyruvate sont phosphorylés ce qui leur confère une charge négative nette à pH 7, les empêchant ainsi de diffuser à l'extérieur de la cellule.

a) Les différentes étapes de la glycolyse:

La glycolyse est composée de 10 grandes étapes, faisant intervenir 10 enzymes:

1. Réaction de transphosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate catalysée par la glucokinase au niveau du foie ou par l'hexokinase au niveau des autres organes. Cette réaction consomme une molécule d'ATP.

2. Réaction d'isomérisation du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate catalysée par la 6 phosphohexose-isomérase.

3. Phosphofructokinase (PFK): la deuxième étape d'utilisation de l'ATP,la réaction est similaire à celle de l'hexokinase. Attaque nucléophile du groupe C1-OH du F6P sur l'atome de phosphore γ de l'ATP complexé avec Mg++, pour donner du fructose 1-6 biphosphate. La phosphofructokinase a un rôle très important dans la régulation de la glycolyse. Cet enzyme forme la véritable étape d'admission dans la voie.

4. Réaction 4: Aldolase- la scission du fructose (hexose) en deux trioses. Réaction de dégradation du fructose-1,6-biphosphate en dihydroacétone-phosphate (DHAP) et en gycéraldéhyde-3-phosphate (GAP) catalysée par l'aldolase.L'aldolase produit GAP et DHAP, mais seulement GAP est utilisé par les réactions suivantes :

5. il faut donc transformer DHAP en GAP : ce n'est pas trop difficile car ils sont des isomères. Cette isomérisation est catalysée par triosephosphate-isomérase.

6. Réaction de phosphorylation du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-biphosphoglycérate catalysée par la glycéraldéhyde-3-phosphate-déshydrogénase. Cet enzyme catalyse la première étape dans laquelle de l'énergie est extraite du substrat et stockée dans un co-facteur. Dans ce cas-ci ils'agit de pouvoir réducteur et pas d'ATP. En présence d'oxygène la respiration peut transformer l'énergie redox associée au NADH, H+en énergie associée à la liaison phosphate del'ATP.La réaction d'oxydation de l'aldéhyde par leNAD+ est exergonique. Elle est couplée à la réaction avec Pi qui forme une liaison à fort contenu d'énergie. Cette liaison sera plus tard transférée à l'ADP pour former ATP.

7. L'enzyme phosphoglycérate-kinase(PGK) catalyse une réaction exergonique quiutilise comme substrat le 1,3 BPG pour réaliser la phosphorylation de l'ADP en ATP (réaction couplée).

8. Réaction de mutation du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate catalysée par la phosphoglycéromutase. Cette réaction est catalysée à travers l'intervention d'une forme

phosphorylée de l'enzyme qui dansune première réaction phosphoryle la position 2 avec la formation d'un intermédiairebisphosphoryléet puis récupère le groupe phosphate de la position 3.

9. Réaction de déshydrogénation du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate catalysée parune phosphoénolpyruvate- hydratase ou énolase. Cette réaction relargue une molécule d'H2O.

10. Dans la dernière étape de la chaîne, catalysée par la pyruvate-kinase, se forme du pyruvate et de l'ATP.L'excès d'énergie est employé pour une phosphorylation au niveau du substrat. Une molécule d'ATP est ainsi produite à partir de phosphate inorganique et ADP.

b) Bilan énergétique

La glycolyse peut être divisée en trois grandes parties :

1. Activation du glucose avec consommation d'énergie (2 ATP) :

2. Formation du glycéraldéhyde.

3. Synthèse du pyruvate et formation de molécules riches en énergie (4 ATP et 2 NADH, H+) :

- Les deux premiers ATP du 1,3-Biphosphoglycérate au 3-Phosphoglycérate.
- Les deux derniers ATP du phosphoénolpyruvateau pyruvate.
- Les deux NADH, H+ du Glycéraldéhyde-3-phosphate au 1,3-Biphosphoglycérate.

Le bilan global de la glycolyse est :

Glucose + 2 ADP + 2 Pi + 2 NAD+ -----> 2 pyruvate + 2 ATP + 2 H2O + 2 NADH, H+

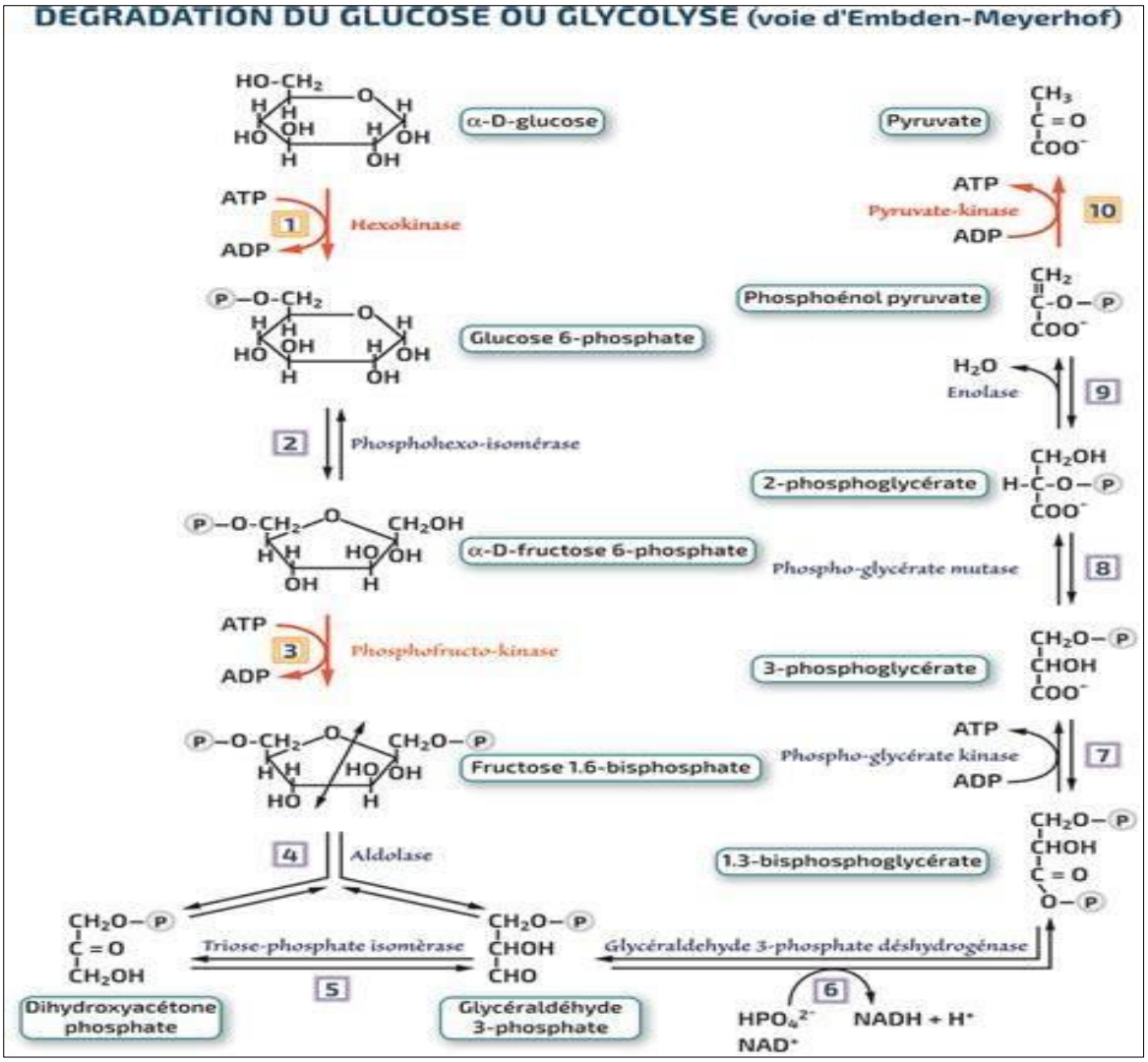


Figure 6 : Dégradation du glucose ou glycolys

2-4-2 : néoglucogenèse (ou gluconéogenèse)

En cas de carence en glucose, notre organisme est capable de fabriquer ce composé. Ce processus est appelé la gluconéogenèse. Ce sont avant tout l'alanine et le lactate qui servent de précurseurs. Durant les phases de jeûne se rajoute le glycérol issu du catabolisme des graisses. Les besoin en glucose sont normalement couverts par l'alimentation ou les réserves hépatiques en glycogène. Comme le cerveau et les érythrocytes sont obligatoirement dépendants d'un apport suffisant en glucose, la gluconéogenèse entre déjà en jeu après huit heures de sommeil. Le foie tire l'énergie nécessaire à la gluconéogenèse à partir de la β-oxydation des acides gras. Pour produire une molécule de glucose, 6 ATP sont nécessaires. Si les précurseurs sont l'oxaloacetate ou le

glycérol, les besoins se réduisent à, respectivement, 4 et 2 ATP. Dans le meilleur des cas, le bilan énergétique jusqu'au pyruvate est ainsi équilibré.

La néoglucogenèse est l'inverse de la glycolyse, en effet elle permet la production de glucide et ceci à partir de précurseurs non glucidiques. Elle est réalisée au niveau du cytosol, majoritairement au niveau du foie mais également au niveau du rein (principalement à partir d'acides aminés).

1) Les précurseurs

Les précurseurs non glucidiques sont de différents types :

1/ le lactate présent dans le sang est transformé en pyruvate. Il provient du métabolisme anaérobie des muscles et des érythrocytes, qui sont eux-mêmes incapables de réaliser la gluconéogenèse. Cette voie est également appelée cycle de Cori en référence à son découvreur. Le cycle commence avec le glucose hépatique qui est dégradé de façon anaérobie en lactate dans les muscles (glycolyse). Le lactate revient au foie par le sang et redonne du glucose par la néoglucogenèse.

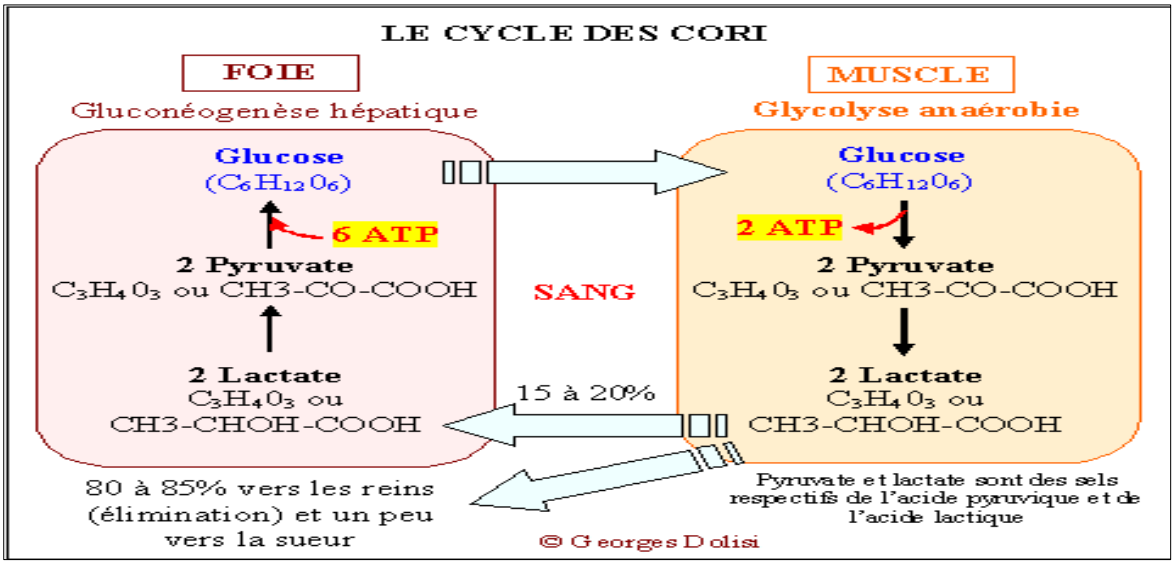


Figure 7: Le cycle des cori

2/ les acides-aminés glucoformateurs provenant de l'alimentation et de la dégradation des protéines des muscles squelettique. Parmi eux on compte l'alanine (pour 40 à 60%), la sérine, la cystéine, la thréonine, la glycine, la tyrosine, la phénylalanine et l'isoleucine. Convertis en pyruvate dans le foie par des transaminases.

3/ les corps cétoniques.

4/ le glycérol provenant de la dégradation des triglycérides au niveau des cellules adipeuses.

Ces précurseurs sont tout d'abord convertis en des intermédiaires de la glycolyse : le pyruvate pour le lactate, les acides aminés et les corps cétonique ; le dihydroacétone pour le glycérol.

2) Réactions de la néoglucogenèse :

La plupart des étapes qui conduisent du pyruvate au glucose sont catalysées par les enzymes de la glycolyse qui interviennent en sens inverse (réactions réversibles). Les trois réactions irréversibles sont remplacées par d'autres réactions à équilibre thermodynamique plus favorable et catalysées par des enzymes spécifiques de la néoglucogenèse. Le démarrage de la néoglucogenèse exige la conversion du pyruvate en phosphoénolpyruvate.

Deux pyruvates sont nécessaires pour faire un glucose.

2.1 -Transformation du pyruvate en phosphoenolpyruvate

C'est la première étape. Elle ne peut être réalisée par l'action du pyruvate kinaseselon la réaction suivante.

2 Pyruvate + 2 ATP -----> 2 Phosphoénolpyruvate + 2 ADP

Pour obtenir cette phosphorylation du pyruvate il y a coopération entre la mitochondrie et lecytosol.

2.1.1 - Phase mitochondriale

Le pyruvate, exporté dans la mitochondrie, est d'abord carboxylé par la pyruvatecarboxylase, située dans la matrice. L'enzyme est une ligase à biotine. L'ATP estnécessaire. Le pyruvate carboxylase se rencontre dans les mitochondries du foie et desreins mais pas dans celles des muscles.

2 Pyruvate + 2 CO2+ 2 ATP -----> 2 oxaloacétate + 2 ADP + 2 Pi

L'oxaloacétate formé est réduit en malate par la malate déshydrogenasemitochondriale. Le malate est ensuite transporté de la mitochondrie dans le cytosol.

2 Oxaloacétate + 2 NADH,H+ -----> 2 malate + 2 NAD+

2.1.2 - Phase cytosolique

Le malate est réoxydé en oxaloacétate par la malate déshydrogénase cytosolique.

Malate DH

2 Malate + 2 NAD -----> +2 Oxaloacétate + 2 NADH,H+

Enfin l'oxaloacétate est transformé en phosphoénolpyruvate, suivant une réactionréversible en présence du GTP par la phosphoénolpyruvate carboxykinase(PEPcarboxykinase), enzyme spécifique de la

2 Oxaloacétate + 2 GTP -----> 2 PEP + 2 GDP + 2 CO2

En résumé la réaction globale de la transformation du pyruvate enphosphoénolpyruvate est 2 Pyruvate + 2 ATP + 2 GTP -----> 2 PEP + 2 ADP + 2 GDP + 2 Pi

2.2 - Transformation du phosphoenolpyruvate en fructose-1,6- bi P

Le bilan global de la séquence est le suivant :

2 PEP + 2 H2O + 2 ATP + 2 NADH, H+ -----> Fructose-1,6-biP + 2 ADP + 2 Pi + 2 NAD+

2.3 - Transformation Du Fructose 1-6 Bisphosphate En Glucose

Une séquence de 3 réactions, dont une réversible, conduit au glucose.

2.3.1 - Déphosphorylation du fructose-1,6-bis P en fructose 6 P

On connaît la réaction qui transforme le fructose 6-phosphate en fructose 1-6 bis□.

Cette réaction qui est catalysée par la phosphofructokinase 1 (transférase) est irréversible.

Fructose-1,6-bis P+ H2O -----> fructose 6-P+ Pi

2.3.2 - Isomérisation du fructose 6-P en glucose 6-P

La réaction est catalysée par la phosphogluco-isomérase (PGI)

Fructose 6-P -----> glucose 6-P

2.3.3 - Déphosphorylation du glucose 6-P en glucose

Le départ du groupement phosphate du glucose 6-□□est effectué par une hydrolase : glucose 6phosphatase dont l'importance est fondamental dans le maintien de laglycémie. On la trouve dans le foie et dans les reins mais pas dans les muscles striés.

glucose 6-P+ H2O -----> glucose + Pi

2.4 - Bilan

Le bilan de la formation du glucose à partir de 2 pyruvates est le suivant :

2 pyruvate + 4 ATP+ 2 GTP+ 2 NADH,H+ -----> Glucose + 4 ADP + 2 GDP + 6 Pi+ 2 NAD+

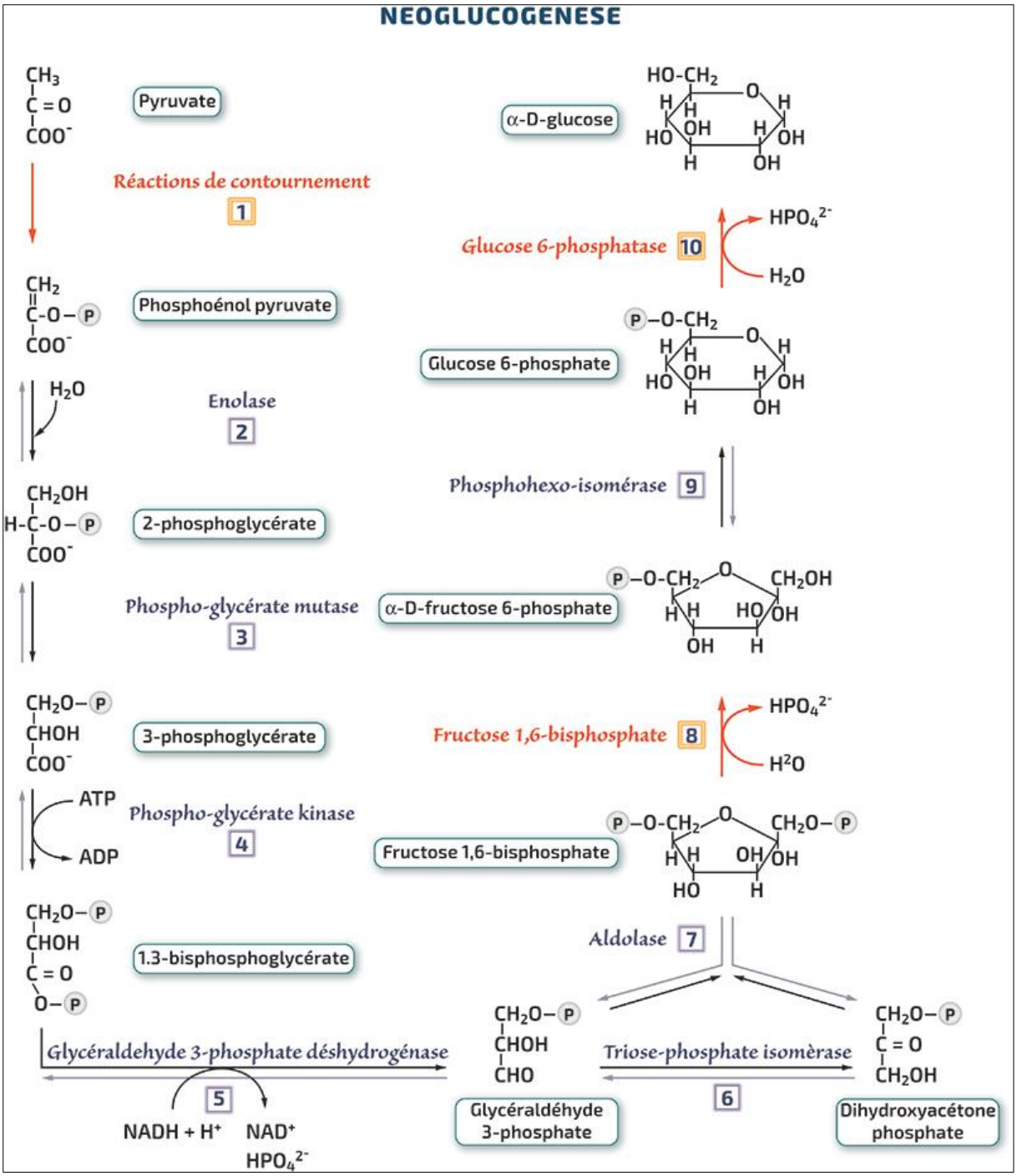


Figure 8 : les étapes de la néoglucogenèse (ou gluconéogenèse)

2-4-3 : Glycogénolyse :

Définition

La glycogénolyse est le processus de dégradation du glycogène en glucose. Elle est stimulée par le glucagon et l'adrénaline et inhibée par l'insuline et le cortisol. La glycogénolyse survient lorsque le corps a besoin d'une augmentation de glucose. Par ce processus, elle peut être libérée dans le sang et en maintenir le niveau (glycémie). Elle intervient dans presque tous les tissus, mais surtout dans les muscles et le foie en raison de la plus grande importance du glycogène en tant que carburant de réserve dans ces tissus.

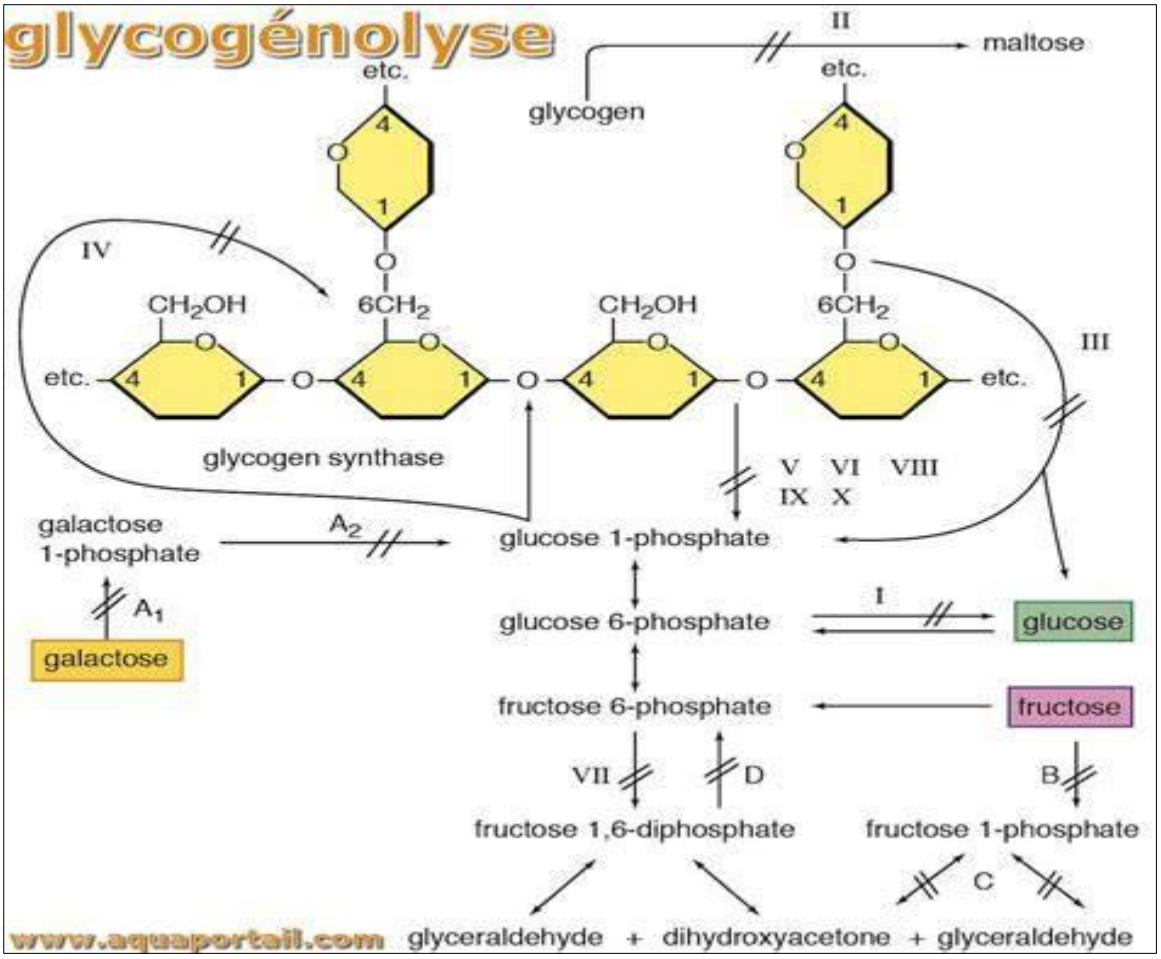


Figure 9 : Processus de glycogénolyse

Explications

Un glycogène phosphorylase forme du glucose-1-phosphate, qui est transformé en glucose-6-phosphate par une phosphoglucomutase et celui- ci en glucose par une glucose-6-phosphatase.

En raison de la structure hautement ramifiée du glycogène, il est possible d'obtenir les molécules de glucose au moment voulu. L'enzyme glycogène phosphorylase élimine le glucose d'une branche du glycogène jusqu'à laisser 4 molécules de glucose dans la branche, la glucantransférase prend trois de ces glucoses et les transfère à la branche principale et, enfin, l'enzyme de débranchement élimine la molécule de glucose restante.

Deux enzymes participent à la glycogénolyse :

Le glycogène phosphorylase, qui catalyse la phosphorolyse ou le clivage phosphorolytique des liaisons alpha (1–4) glycosidiques, qui consiste en la séparation séquentielle des résidus de glucose de l'extrémité non réductrice. Cette réaction est très avantageuse pour la cellule, en comparaison avec une hydrolyse.

L'enzyme de désintégration du glycogène : le glycogène phosphorylase ne peut pas scinder les liaisons O-glycosidiques en alpha (1–6). L'enzyme de débranchement du glycogène a deux activités : alpha (1–4) glucosyl transférase qui transfère chaque unité de trisaccharide à l'extrémité non réductrice et élimine les branches par des liaisons alpha (1–6) glycosidiques.

Ce n'est pas simplement le processus inverse de la glycogenèse (glycogénogenèse et néoglycogénogenèse). Comme il existe des étapes irréversibles dans cette dernière voie, la dégradation du glycogène doit être effectuée en utilisant, dans ces étapes, des enzymes différentes de celles de la voie anabolique.

3) physiopathologie du diabète :

3-1-Insulinorésistance :

L’insulinorésistance dans les îlots pancréatiques et la survenue du diabète Dans le DT2, la prévalence d’une insulinorésistance périphérique précède la dysfonction des cellules bêta.Il est intéressant de se demander si la réduction de la sensibilité des cellules bêta due à une anomalie de la signalisation de l’insuline peut entraîner une dysfonction des cellules bêta et une incapacité à

compenser une demande accrue et par conséquent, une hyperglycémie diabétique. En collabo ration avec le Hu Laboratory à l'Université Fudan de Shanghai, nous avons étudié le modèle de rat OLETF

(Otsuka Long-Evans Tokushima fatty) pour confirmer cette notion. Les rats OLETF sont déficients en un récepteur fonctionnel de la cholécystokinine-A et par conséquent, souffrent d'hyperphagie, d'obésité, d'insulinorésistance et développent simultanément une hyperglycémie diabétique à l'âge de 25 semaines (tableau 1)32,50.Au cours de leur alimentation, l'adaptation de la masse des cellules bêta et la signalisation de l'insuline dans les cellules bêta en réponse à la progression de l'insulinorésistance ont été démontrées. On a constaté que lors de l'apparition du diabète, l'expression des protéines IRS-1 et IRS-2 étaitsignificativement réduite. On notera que lors de l'apparition du diabète, malgré l'hyperplasie des îlots pancréatiques et des cellules bêta démontrée chez des rats OLETF, la teneur relative en insuline de la cellule bêta était réduite.

En outre, l'immunohistochimie a démontré que lors de l'apparition du diabète, malgré le nombre élevé des cellules bêta, le taux d'apoptose des cellules bêta était significativement accru. Ce phénomène était associé à une réduction du taux de kinaseAkt phosphorylée.Ces observations indiquent que l'altération des voies de signalisation de l'insuline/IRS/Akt contribue à la dysfonction des cellules bêta et à l'apparition du diabète (figure 1). Il est intéres sant de noter que la masse accrue des cellules bêta observée lors de l'apparition du diabète chez les rats OLETF pourrait représenter un mécanisme compensateur des cellules bêta en réponse à l'altération de la signalisation de l'insuline (insulinorésistance des cellules bêta), en outre de l'insulinorésistance périphérique. À ce stade, il est possible que bien que les cellules bêta fonctionnent à une capacité maximale, elles ne puissent pas produire suffisamment d'insuline pour compenser totalement l'insulinorésistance périphérique entraînant l'apparition d'un diabète manifeste.

L'altération de l'action autocrine de l'insuline et la dysfonction des cellules bêta On pensait autrefois que l'insuline agissait comme un régulateur négatif des cellules bêta dans la synthèse et la sécrétion de l'insuline. Cependant, on a démontré récemment que l'insuline sécrétée agit directement sur la cellule bêta par son propre récepteur pour favoriser la croissance, la survie et la sécrétion des cellules bêta. Une telle action autocrine de l'insuline exerce également des effets stimulateurs sur l'expression du gène de l'insuline et la synthèse de l'insuline aux niveaux transcriptionnel et translationnel. Cette voie autocrine peut également réguler la détection/

l'utilisation du glucose, étant donné que l'altération de la signalisation de l'insuline dans les cellules bêta affecte la sécrétion de l'insuline40. Par conséquent, l'actionautocrine de l'insuline est un mécanisme important dans la compensation des cellules bêta, permettant un modelage dynamique de la masse des cellules bêta en réponse aux besoins en insuline. Des études récentes menées par Johnson et coll. ont démontré que les faibles concentrations nanomolaires exogènes d'insuline (0,2-20 nM) ont totalement prévenues l'apoptose des îlots pancréatiques de souris et d'êtres humains induite par le retrait du sérum, suggérant que les concentrations physiologiques d'insuline sont anti-apoptotiques et que la signalisation de l'insuline est auto-limitative dans les îlots pancréatiques. La localisation nucléaire du facteurde transcription homeobox, Pdx1, est probablement à l'origine de l'effet bénéfique de l'insuline sur les cellules bêta pancréatiques. En outre, l'insuline prévient la mort des cellules bêta non seulement pendant une demande métabolique élevée, mais également pendant un stress oxydatif. L'activation de la voie de signalisation PI3k/Akt est à l'origine de l'inhibition de l'insuline des cellules bêta des îlots pancréatiques sous l'effet du stress. Le rôle autocrine de l'insuline dans la pro oxydatif34tection des cellules bêta des îlots a été démontré également dans des études menées par Paraskevas et coll.59,démontrant que la mort des cellules bêta induite par les cytokines pourrait être évitée par l'insuline exogène dans les îlots isolés de pancréas canins et de cadavres humains.Il est important de noter que l'insuline en tant que suppresseur physiologique de la sécrétion de glucagon est un processus physiologique important, étant donné que la sécrétion excessive de glucagon par les cellules alpha est une cause majeure d'hyperglycémie diabétique. L'action paracrine de l'insuline sur la sécrétion des cellules alpha est le mécanisme cellulaire à la base de la sécrétion du glucagon supprimée par l'insuline dans l'organisme60,61. Les anomalies de la signalisation de l'insuline dans les îlots pancréatiques, que l'on appelle l'insulinorésistance des cellules alpha, contribuent àl'hyperglucagonémie et à l'hyperglycémie chez les patients diabétiques55. Cette action complémente l'insulinorésistance dans les cellules bêta pancréatiques qui peut entraîner l'apparition de l'hyperglycémie diabétique. Il est possible que la prévalence de l'insulino résistance dans les cellules bêta des îlots pancréatiques diminue l'action autocrine de l'insuline et puisse être la cause de l'incapacité des cellules bêta à compenser l'insulinorésistance périphérique, en raison de la mort accrue des cellules bêta et de leur teneur accrue en insuline.

3-2-Stress oxydatif et inflammation chronique :

Le diabète de type 2 est une pathologie complexe et multifactorielle caractérisée par une hyperglycémie chronique et une résistance à l'insuline. Actuellement, le diabète de type 2 est une préoccupation majeure et mondiale de santé publique. Les objectifs de cette thèse étaient d'étudier l'impact de l'hyperglycémie (aiguë, récurrente et chronique) sur des modèles complémentaires in vivo (poisson zèbre et souris) à un niveau périphérique et central. L'hyperglycémie aiguë et/ou chronique chez le poisson zèbre a altéré l'expression génique des cytokines pro-inflammatoires du cerveau, a modulé l'expression des gènes impliqués dans l'établissement de la barrière hémato-encéphalique, a diminué la prolifération des progéniteurs neuronaux de la plupart des niches neurogéniques et a impacté les mécanismes de réparation du télencéphale. L'hyperglycémie récurrente a induit un prédiabète caractéristique chez la souris avec des altérations périphériques et centrales que la glycine a atténuées en partie. L'ensemble des résultats indique que l'hyperglycémie contribue aux dysfonctionnements observés dans le diabète au niveau de l'inflammation, du stress oxydatif, de la barrière hémato-encéphalique, de la plasticité neuronale et des processus neurogéniques, ainsi que des fonctions cognitives, et souligne le potentiel antidiabétique intéressant de la glycine. En complément de ces résultats de recherche, une mission d'enseignement orientée santé a été menée auprès d'étudiants universitaires. Cette approche holistique de la pathologie diabétique pourrait contribuer, à terme, à l'élaboration de programmes de prévention adaptés, de dépistages précoces et de thérapies efficaces

3-3-Voies moléculaire (PI3K/AKT) :

La voie de signalisation PI3K/Akt est à ce jour reconnue comme une des voies clés dans la signalisation cellulaire, étant donné ses diverses implications dans les phénomènes biologiques vitaux pour la cellule. En effet, elle médie au niveau cellulaire l'action de certains facteurs de croissance comme décrit plus haut. Elle constitue une cascade de signalisation qui implique des kinases ayant des cibles précises dépendantes du type et de l'état de cellules.

PI3K est une kinase située dans le cytoplasme et qui s'amarre aux récepteurs transmembranaires des facteurs de croissance possédant une activité tyrosine kinase. Cet amarrage permet la modification conformationnelle de PI3K et l'activation de sa sous-unité catalytique. Ladite activation est responsable de la phosphorylation sur le groupement hydroxyle du carbone en position 3 des phospholipides membranaires, notamment le phosphatidylinositol-4, 5-

bisphosphate (PIP2) (65, 66). PIP2 va ainsi être transformé en phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate (PIP3), et c'est grâce à ce dernier que les protéinesqui possèdent le domaine d'homologie à la pleckstrine (pH) vont être recrutées pour interagir. Il s'agit, entre autres, d'Akt qui est au centre de notre recherche et pour laquelle nous décrivons dans les lignes qui suivent la structure, la biosynthèse, la régulation, les isoformes ainsi que les cibles moléculaires reconnues comme fréquemment impliquées dans la physiologie ou la pathologie ovariennes. Cette voie de signalisation est régulée négativement à ce niveau par PTEN qui déphosphoryle PIP3 en PIP2. PTEN assure ainsi le contrôle de l'activation d'Akt, et évite les effets néfastes pouvant découler de l'activation permanente des cibles de PI3K. Par exemple, pour l'ovaire, un excès d'activation folliculaire peut aboutir à un épuisement de la RO.

4- Paramètres :

4-1-HBA1c :

- Standardisation des dosages de l'HbA1c

Les méthodes de dosage de l'HbA1c sont maintenant standardisées sur une méthode de référence, cependant comme la méthode de référence, plus spécifique, donne des résultats plus faibles, les résultats sont donnés en équivalent « DCCT ». Plus récemment, un consensus international a demandé que les résultats soient rendus en mmol/mmol plutôt qu'en % [9]. Les correspondances sont données dans le

- Relation entre glycémie moyenne et HbA1c

Dans le DCCT, on disposait de profils glycémiques trimestriels à 7 points (glycémies capillaires), qui ont servi à établir formellement la relation qui lie glycémie moyenne et HbA1c (tableau I tiré de. Cependant dans cette relation, le meilleur coefficient de corrélation, obtenu lorsqu'on prend la moyenne des 7 glycémies de la journée, n'est que de 0,82 (le coefficient de corrélation entre glycémie à jeun et HbA1c est de 0,67). Parmi les facteurs pouvant expliquer cette corrélation

- Quelle valeur cible?

Les études prospectives ont clairement établi l'hémoglobine glyquée comme facteur pronostique majeur de survenue de complications, tant rétinienne que rénale, neurologique ou vasculaire, ce aussi bien dans le diabète de type 1 que dans le diabète de type 2,. Cependant, si le dosage de

l'hémoglobine glyquée donne des valeurs cibles pour la prévention des complications à long terme du diabète, le risque est mieux estimé par une évaluation de l'interaction tempsX HbA1c [5].

- La plupartY a-t-il une différence dans la manière dont l'HbA1c est atteinte ?

Louis Monnier a été le premier à montrer que indépendamment du niveau d'hyperglycémie chronique, les fluctuations de la glycémie ont une influence sur le stress oxydant suggérant ainsi qu'au-delà de la mesure de l'HbA1c, la prise en compte de la manière dont celle-ci est obtenue (avec plus ou moyen de variabilité dans les glycémies) est importante dans la détermination du risque de complication chronique. Ces résultats ont été confirmés par A. Ceriello, mais pas par l'analyse

- L'hémoglobine glyquée pour le diagnostic de diabète

En 2009, un comité international d'experts, soutenu par l'Association américaine de diabétologie (ADA) et l'Association européenne de diabétologie (EASD), a proposé que le diagnostic de diabète soit fait sur le dosage de l'hémoglobine glyquée et non plus sur la glycémie. Cette proposition a été endossée par l'OMS en 2011 (http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c-2011). Cette nouvelle définition ne repose pas réellement sur des données nouvelles puisqu'elle reprend les données.

4-2-Indice glycémique :

Pour une estimation ou prédiction valable de la réponse gly-cémique, l'IG et son extension, la CG, sont à utiliser. Contrai-rement au concept de glucides simples et complexes, I'IG est basé sur des réponses glycémiques mesurées 2.

Pour déterminer l'IG, la réponse glycémique après la prise d'un aliment est mesurée pendant deux heures et comparée à la réaction obtenue après la prise de glucose 3. La réponse glycémique suite à l'ingestion de glucose a une valeur de IG 100 et celle de l'aliment est mise en proportion. Des valeurs d'IG de 70 ou plus sont considérées comme élevées, celles de 55 ou moins comme faibles.

4-3-Marqueurs du stress oxydatif :

L'hypercholestérolémie est étroitement liée au stress oxydatif. Lorsqu'il y a trop de cholestérol qui circule dans le sang, il n'est pas utilisé en totalité par les cellules et il risque de

s'accumuler dans les vaisseaux sanguins. Cela peut entrainer la formation des plaques d'athérosclérose qui gênent la circulation sanguine et provoquent des accidents cardiovasculaires. Le stress oxydatif apparait très tôt dans l'histoire des complications du diabète de type 2, et est lié à l'oxydation du glucose mais aussi à la peroxydation lipidique. Le cholestérol-HDL est un marqueur important du stress oxydatif par sa capacité à faciliter la métabolisation du cholestérol, sa baisse est souvent considérée comme la source de beaucoup d'inquiétudes. L'objectif est l'évaluation de la variation du taux de cholestérol-HDL, marqueur du stress oxydatif, chez les patients diabétiques de type 2 dans la population congolaise. Nous avons inclus dans cette étude prospective des cas témoins des patients diabétiques de type 2 reconnus et diagnostiqués, et des témoins non diabétiques appariés selon l'âge et le sexe. Parallèlement au bilan biologique classique, une analyse d'un des facteurs de risque du stress oxydatif a été réalisée : baisse de HDL-Cholestérol. L'âge moyen des 30 patients diabétiques (47,77±10,78 ans) était comparable à celui des 30 témoins (48,83±10,73 ans). Une baisse significative du cholestérol-HDL dans le sang était observée chez 100 % des diabétiques et 50 % des témoins (p=0,0000). L'augmentation du HDL cholestérol permet d'éliminer le mauvais cholestérol en excès en nettoyant les tissus et en ramenant le cholestérol vers le foie. Lors du diabète de type 2 on constate une baisse sanguine sensible du taux de HDL cholestérol, qui est signe indicateur du stress oxydatif.

5) Complication du diabète :

Le diabète de type 2 expose à de nombreuses complications qui procèdent de mécanismes complexes associant hyperglycémie, insulino-résistance, inflammation de bas-grade et athérogénèse accélérée.

Les complications cardio-cérébrovasculaires grèvent le pronostic du diabète. La coronaropathie, l'insuffisance cardiaque et l'artérite distale ont des formes cliniques particulières et sont parfois silencieuses. Le diabète de type 2 est à considérer comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

La néphropathie diabétique est souvent d'origine mixte. Elle est actuellement la première cause d'insuffisance rénale terminale. Son histoire naturelle peut être infléchie par un strict contrôle métabolique et tensionnel et une correction précoce de la microalbuminurie.

La rétinopathie est paradoxalement assez peu évolutive mais reste néanmoins inquiétante chez ces patients souvent âgés à haut risque ophtalmologique global.

Le pied diabétique est une complication grave et longtemps méconnue liée à la microangiopathie, macroangiopathie et à la neuropathie. Il peut être considéré complication des complications. Son dépistage doit être systématique.

Parmi les complications émergentes du diabète de type 2 figurent certains cancers. Par ailleurs, ce type de diabète est intriqué avec des situations à risque telles que la stéatohépatite non alcoolique et le syndrome d'apnée du sommeil. Il est associé à un déclin cognitif, à des troubles de l'humeur et à une altération du métabolisme osseux.

La plupart des complications du diabète de type 2 peuvent être prévenues par une prise en charge optimale précoce comportant une stratégie de dépistage et des interventions thérapeutiques multiples et concertées.

6) Approche thérapeutique :

1. Principes fondamentaux

Quel que soit le diabète, les objectifs sont :

Glycémie normale (à jeun: 0,70–1,10 g/L; post-prandiale < 1,40 g/L)

HbA1c < 7 % (ou < 6,5 % si jeune/peu de risques)

Éviter hypoglycémies, prévenir complications micro/macrovasculaires

2. Diabète de type 1 (insulinodépendant)

Traitement de base: insuline substitutive à vie

1. Insuline rapide (repas) + insuline lente (fond)
2. Modes d'administration: seringue, stylo, pompe à insuline
3. Autosurveillance glycémique (capteurs Flash, FreeStyle, Dexcom)

Approches complémentaires:

1. Éducation thérapeutique (calcul des doses, ajustement activité/alimentation)
2. Pancréas artificiel (système boucle fermée) – en développement mais déjà utilisable
3. Transplantation d'îlots de Langerhans (cas sévères)

3. Diabète de type 2 (insulinorésistance ± déficit insulinique)

3.1 Première ligne: hygiène de vie

1. Perte de poids (5–10 %)
2. Activité physique (150 min/semaine)
3. Alimentation équilibrée (faible IG, fibres, éviter sucres rapides)

3.2 Traitements oraux (par ordre habituel)

Tableau 1. Principaux traitements antidiabétiques oraux et leurs mécanismes d'action.

Médicament	**Mécanisme**	**Remarque**
Metformine	Diminue production hépatique de glucose	1ère intention, peu d'hypoglycémies
Sulfamides	Augmentent sécrétion d'insuline	Risque hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs SGLT2	Élimination du glucose par les urines	Protège rein, perd du poids
Analogues GLP-1	Ralentit vidange, augmente sécrétion insuline	Injection, perte poids, cardio-protecteur
Inhibiteurs DPP-4	Prolonge l'effet du GLP-1	Neutre sur poids, peu d'hypoglycémies
Insulinothérapie	En dernier recours ou secondairement	Début si HbA1c > 9–10 % ou échec

3.3 Nouvelles classes prometteuses

1. Tirzépatide (double agoniste GIP/GLP-1) – perte poids importante
2. Médicaments masse grasse/foie (ex. pioglitazone – utilisé moins souvent)

4. Diabète gestationnel

1. Régime + activité physique (marche après repas)
2. Insuline si échec (analogues rapides ou NpH)
3. Metformine possible (moins recommandée aux US, utilisée en Europe)
4. Surveillance glycémique stricte (6–8 fois/jour)

5. Thérapies émergentes et avancées

Tableau 2. Thérapies émergentes et avancées dans la prise en charge du diabète.

Approche	**Principe**
Cellules souches	Générer des cellules bêta (en essai clinique)
Vaccin anti-cytokines	Réduire l'inflammation du pancréas (type 1)
Microbiote	Probiotiques spécifiques (recherche)
Thérapie génique	Ex: édition du gène PDX-1 (animal)
Nanotechnologies	Insuline orale, capteurs implantables

6. Prise en charge des complications (intégrée)

- Œil: rétinopathie → laser, anti-VEGF
- Rein: néphropathie → IEC/ARA2, SGLT2
- Nerfs: neuropathie douloureuse → prégabaline, duloxétine
- Pieds: soins podologiques, déchargement

7. Éducation thérapeutique – clé de tout

- Autosurveillance glycémique
- Reconnaissance et gestion des hypoglycémies
- Adaptation des doses d'insuline
- Gestion du stress et des maladies intercurrentes

Chapitre II : Plantes médicinales et activité antidiabétique

- **Généralités sur les métabolites secondaires :**

Un métabolite est une molécule organique intermédiaire ou issue du métabolisme. Le métabolisme correspond à l'ensemble des réactions biochimiques se déroulant au sein de la cellule et conduisant à la synthèse de différentes molécules appelées métabolites.

Le métabolisme secondaire des plantes, aussi appelé métabolisme spécialisé, correspond à la production d'un ensemble de biomolécules de structures et de fonctions variées, impliquées dans les interactions des plantes avec leur environnement biotique et abiotique. Ce métabolisme regroupe des composés dont la synthèse, l'accumulation ou l'émission permet à la plante d'interagir avec son milieu.

Ces composés ne sont pas directement issus de la photosynthèse, mais résultent de réactions métaboliques secondaires. On les appelle donc métabolites secondaires. Labbani (2021).

Les métabolites secondaires, qu'est-ce que c'est ?

Les métabolites secondaires sont des composés phytochimiques qui ne participent pas directement aux fonctions vitales de base telles que la croissance, la division cellulaire, la respiration, la photosynthèse ou la reproduction, contrairement aux métabolites primaires.

Les plantes produisent ces métabolites secondaires pour assurer la survie de l'espèce végétale. Ils interviennentnotamment :

- Dans la protection contre les prédateurs, par des odeurs répulsives ou une toxicité dissuasive

- Dans l'attraction des insectes pollinisateurs, certaines plantes synthétisant des substances attractives comme des phéromones sexuelles permettant de faciliter la fécondation …

- Dans l'inhibition de la croissance d'autres plantes, phénomène appelé allélopathie, comme dans le cas du noyer qui produit la juglone, inhibant la croissance des végétaux autour de lui.

Ainsi, les métabolites secondaires assurent des fonctions spécifiques liées à l'adaptation de la plante à son environnement. Parmi leurs principaux rôles :

La protection des plantes contre ravageurs et pathogènes
- L'allélopathie (compétition interplantes)
- La symbiose plante-microbe au niveau des nodules racinaire
- Attraction des pollinisateurs via l'odeur et le goût. Labbani (2021).

- **Types et origine des métabolites secondaires :**

On peut identifier les types de métabolites secondaires :

- **Composés phénoliques Les phénols:**

Définition:

Les composés phénoliques constituent un groupe très vaste et diversifié de métabolites secondaires. Ils comprennent plus de 10 000 structures largement répandues dans le règne végétal. Leur diversité s'étend des molécules simples telles que les flavonoïdes, les acides phénoliques et les phénylpropanoïdes, jusqu'à des formes fortement polymérisées comme (lignine, tanin, mélanine). Ces composés sont souvent synthétisés en réponse à des stress biotiques ou abiotiques, notamment les attaques de pathogènes et d'insectes, les températures élevées, ou encore une forte intensité lumineuse ou des longueurs d'onde nocives. Par exemple, les anthocyanines, qui appartiennent à la classe des flavonoïdes, sont responsables des colorations rouge-violet des tissus foliaires. Elles sont présentes en grande quantité dans les feuilles et jouent principalement un rôle de protection contre le rayonnement solaire. Les concentrations en composés phénoliques d'une plante peuvent être modifiées par la qualité d'un spectre lumineux. Par exemple, le bleu induit une augmentation des composés phénoliques tels que les flavonoïdes. Labbani (2021).

- **Lesflavonoïdes :**

b-1. Définition Générale des Flavonoïdes :

Les flavonoïdes appartiennent à la grande famille des polyphénols, dont ils constituent la classe la plus abondante, représentant à eux seuls 60 % des composés polyphénoliques. Ils forment une famille de plus de 9 000 composés naturels, largement répandus dans le règne végétal,

notamment dans les fruits, les légumes, les herbes aromatiques et les plantes médicinales **(Emeraux, 2019 ; Di Carlo *et al.*, 1999).**

Leur squelette carboné de base est de type C6-C3-C6, constitué de deux cycles benzéniques (cycles A et B) reliés par une chaîne à trois carbones formant un hétérocycle oxygéné (cycle C).

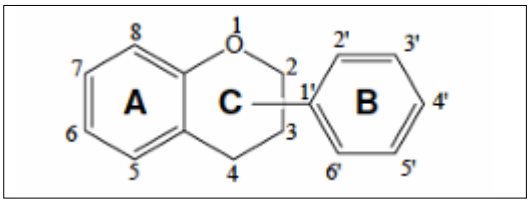


Figure 1: Squelette de base commun aux flavonoïdes (Anthoni, 2007)

Les variations structurales au sein de cette famille dépendent de:

- la position de la liaison entre les cycles B et C
- le degré de saturation du cycle C
- le degré d'oxydation et d'hydroxylation de l'hétérocycle central C **(Emeraux, 2019).**

b-2-Classification des Flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont subdivisés en six sous-classes principales selon leur structure chimique **(Emeraux, 2019; Beecher, 2003).**

Tableau 3. Classification des flavonoïdes en six sous-classes principales, avec leurs caractéristiques, exemples et sources.

Sous-classe	Caractéristique structurale	Exemples	Sources principales
Flavonols	OH en C3, double liaison C2-C3	Quercétine, Kaempférol, Rutine	Oignon, brocoli, thé
Flavanones	Absence de double liaison C2-C3	Naringénine, Hespéridine, Taxifoline	Agrumes, herbes aromatiques
Flavanols (flavan-3-ols)	OH en C3, cycle C saturé	Catéchine, Épicatéchine	Thé vert, cacao, vin rouge
Flavones	Double liaison C2-C3, C=O en C4	Apigénine, Lutéoline, Diosmine	Persil, céleri, céréales
Isoflavonoïdes	Liaison B-C en position 3	Génistéine, Daidzéine	Soja, légumineuses
Anthocyanidines	Cation flavylium, pigments	Cyanidine, Malvidine	Fruits rouges, raisin, cerise

b-3. Propriétés Physico-chimiques

b-3.1. Solubilité:

L'utilisation des flavonoïdes en industrie pharmaceutique est limitée par leur faible solubilité en milieu aqueux, principalement due à la présence de groupes phénoliques. Les hétérosides sont solubles dans l'eau et les solvants polaires, tandis que les génines se solubilisent préférentiellement dans les solvants organiques peu polaires **(Emeraux, 2019; Škerget *et al.*, 2005).** Des stratégies ont été développées pour améliorer cette solubilité, notamment la glycosylation et la complexation par les cyclodextrines **(Tommasini *et al.*, 2004).**

b-3.2. Absorption UV-visible :

Les spectres des flavonoïdes présentent deux bandes d'absorption dans l'UV-visible: la bande I (290–385 nm, cycle B, chromophore cinnamoyle) et la bande II (240–285 nm, cycle A, chromophore benzoyle). Ces bandes sont modulées par le pH, la nature des substituants et les interactions moléculaires **(Emeraux, 2019; Harborne & Williams, 2000).**

b-3.3. Stabilité :

La stabilité des flavonoïdes est influencée par la lumière, le pH, la température et les enzymes. Les flavonols, possédant un groupement hydroxyle libre en C3, sont moins photostables que les flavones. À pH basique, la dégradation est accélérée par déprotonation et augmentation du potentiel d'oxydation **(Emeraux, 2019; Ungar *et al.*, 2003).**

b-4. Propriétés Biologiques :

Activité antioxydante

Les flavonoïdes exercent leur activité antioxydante principalement selon deux mécanismes : le transfert d'un atome d'hydrogène (HAT) et le transfert d'un électron (SET). Leur efficacité dépend de la présence d'un groupement catéchol sur le cycle B, d'une double liaison C2–C3 associée à une fonction carbonyle en C4, ainsi que de groupements hydroxyles en positions 3 et *5* **(Emeraux, 2019; Van Acker et al., 1996; Amic *et al.*, 2007).**

Des études menées sur quatre flavonoïdes (rutine, naringénine, naringine et taxifoline), à l'aide des méthodes ABTS, DPpH et de l'inhibition de la xanthine oxydase (XO), ont montré que la rutine présente l'activité antioxydante la plus élevée (IC50 XO = 170 µM). Cette activité est attribuée à

la présence simultanée des groupements hydroxyles en C5 et C7 ainsi que de la double liaison C2–C3 **(Emeraux, 2019 ; Cos *et al.*, 1998).**

Propriété anti-tumorale :

Les catéchines du thé vert ont démontré une activité anti-tumorale sur plusieurs types de cancers (colorectal, pulmonaire, mammaire). Les anthocyanines inhibent la migration cellulaire du glioblastome **(Emeraux, 2019; Conney et al., 1999; Lamy *et al.*, 2007).**

Effet protecteur vasculaire :

Plusieurs médicaments à base de flavonoïdes (hespéridine, rutine) sont utilisés comme veinotoniques pour protéger les capillaires sanguins et améliorer la circulation veineuse **(Emeraux, 2019).**

Activité antibactérienne et antivirale:

La baicaline inhibe l'infection par le VIH-1 en formant des complexes avec les corécepteurs CCR5 et CXCR4 **(Emeraux, 2019; Li *et al.*, 2000).**

Prévention de l'ostéoporose:

Les phyto-œstrogènes flavonoïdiques (génistéine, daidzéine, icariine) issus de l'Epimedium brevicornum ont montré un effet bénéfique sur la densité minérale osseuse chez la femme ménopausée dans un essai randomisé en double aveugle **(Emeraux, 2019; Zhang *et al.*, 2007).**

Inhibition Enzymatique:

Les flavonoïdes sont capables d'inhiber plusieurs enzymes impliquées dans la production de radicaux libres et l'inflammation: la xanthine oxydase, la cyclo-oxygénase (COX), la lipoxygénase (LOX) et la phospholipase A2 (PLA2). L'inhibition de la COX-2 (sans affecter la COX-1) présente un intérêt pharmaceutique majeur, en évitant les effets indésirables ulcérogènes des AINS classiques (Emeraux, 2019; Kim et al., 2004; Baumann et al., 1980). L'inhibition de la XO est particulièrement pertinente dans le traitement de la goutte chronique. Les travaux de Cos et al. (1998) ont démontré que l'efficacité inhibitrice des flavonoïdes sur la XO requiert une structure plane, avec les groupements OH en C5 et C7 et la double liaison C2-C3 **(Emeraux, 2019; Cos et al., 1998; Van Hoorn *et al.*, 2002).**

Chélation des Ions Métalliques:

Certains flavonoïdes forment des complexes stables avec les ions métalliques (Fe2+, Cu2+) grâce aux doublets non-liants de leurs atomes d'oxygène. Trois sites de chélation ont été identifiés : le groupement 3-hydroxy-4-carbonyl, le groupement 5-hydroxy-4-carbonyl et le groupement catéchol du cycle B. Cette propriété permet d'inhiber la réaction de Fenton et de réduire la production de radicaux hydroxyles nocifs **(Emeraux, 2019; Ren et al., 2008; Mladenka *et al.*, 2011).** 4.4. Activité Anti-inflammatoire L'activité anti-inflammatoire des flavonoïdes, décrite dès 1980 par Baumann *et al.*, repose sur l'inhibition des enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique (COX, LOX, PLA2, PGHS). La cyanidine, notamment, exerce une inhibition sélective sur l'isoforme PGHS-2, ce qui lui confère un profil anti-inflammatoire favorable sans les effets secondaires des AINS **(Emeraux, 2019; Harborne & Williams, 2000)**

C - Les tanins:

C -1- Définition:

Les tanins sont des métabolites secondaires produits par certaines plantes vasculaires terrestres. Ils sont présents dans différentes parties du végétal, notamment (racine, écorce, feuilles, enveloppe des graines, liège, fruits non mûrs, galles, etc.). Ce sont des molécules de nature phénolique (polyphénols hydrosolubles de masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 kDa) Leur rôle principal est la protection des plantes contre les attaques de parasites et d'herbivores.

C -2- Nature chimique et distribution :

Chimiquement les tanins sont classés en deux grands groupes, qui diffèrent par leur structure et leur origine biogénétique :

1 - Les tanins condensés (ou proanthocyanidines) :

- Ce sont des dimères, oligomères ou polymères constitués d'unités flavonoïdiques, principalement des (flavan-3-ols).
- Ils sont présents dans l'écorce, les racines, les feuilles, ainsi que dans les fruits et les graines.

5. - Les tanins hydrolysables:

4. Leur distribution est plus limitée, principalement chez les dicotylédones et dans certains aliments tells que les grenades, fraises, vins…

5. Ils dérivent des acides phénoliques, notamment l'acide gallique et l'acide ellagique.

- leur subdivision en gallotanins ou tanins galliques et ellagitanins ou tanins ellagiques (voir figure 4). Associé au D-glucose, l'acide gallique constitue un ester, le pentagal-loylglucose, précurseur des tanins hydrolysable (Jean-Marc Brillouet, J.-M.,*et al* (2013)Jean-Marc Brillouet

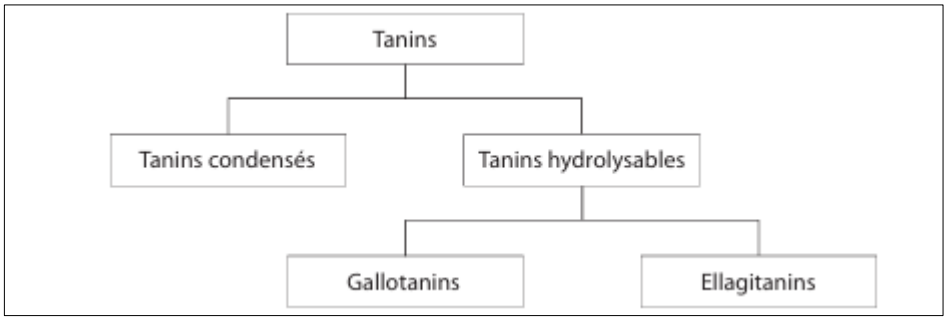


Figure 2: classification des tanins

D - les terpénoïdes :

D - 1- Définition :

Les terpénoïdes constituent l'une des classes les plus larges et les plus diversifiées de métabolites secondaires d'origine végétale. Ils sont à l'origine d'un grand nombre de substances naturelles bioactives, incluant les huiles essentielles, les stéroïdes, ainsi que divers composés impliqués dans des fonctions biologiques essentielles chez les plantes, telles que (pigments, phytohormones, médiateurs de défense). En raison de leur grande diversité structurale et fonctionnelle, ils occupent une place importante en pharmacognosie, en pharmacie, ainsi que dans les industries des arômes, des parfums et des résines.

Les terpénoïdes sont des hydrocarbures insaturés formés par l'assemblage de plusieurs unités isoprèniques (C_5H_8). Lorsqu'ils portent des groupements fonctionnels oxygénés (alcool, cétone, acide, lactone, etc.), ils sont alors désignés sous le terme de terpénoïdes ou isoprénoïdes.. **(Helali, 2025)**

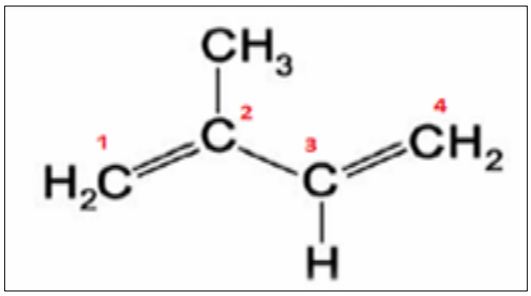


Figure 3: structure de l'isopréne (2-méthyl-1.3-butadiéne), unité de base des terpénes

D - 2 - État naturel et répartition :

Les terpènes sont principalement d'origine végétale. Ils sont particulièrement abondants chez les conifères, mais ils sont également présents chez les champignons, les algues, ainsi que chez certains insectes et organismes marins.

On les retrouve aussi chez les algues rouges, notamment sous forme de monoterpènes halogénés, chez les algues brunes avec les dolabellanes, ainsi que chez les spongiaires où l'on observe des isomalabaricanes. **(Helali, 2025)**

D - 3 - Rôles biologiques :

Les terpènes jouent de multiples rôles dans les plantes. Ce sont notamment:

6. pigments impliqués dans la photosynthèse, tels que (caroténoïdes, chlorophylles)
7. Des phytohormones (acide abscissique, gibbérellines)
8. Des médiateurs de défense ou de communication (allélopathie, répulsifs contre les herbivores)
9. Des attractifs pour les pollinisateurs (parfum, nectar) **(Helali, 2025)**

- **Les plantes médicinales:**

  Les plantes médicinales regroupent l'ensemble des végétaux possédant des propriétés thérapeutiques. Elles sont utilisées pour prévenir, traiter ou soulager diverses affections. Une plante médicinale est définie comme une drogue végétal dont au moins une partie présente des propriétés médicamenteuses **(Farnsworth *et al.*, 1986).**

  Selon Mokkadem (1999), l'Algérie compte plus de 600 espèces de plantes médicinales et aromatiques, dont plus du quart sont utilisées dans la médecine traditionnelle. Grâce à la diversité de ses conditions climatiques, allant du climat méditerranéen au climat aride, ainsi qu'à la variété de ses sols, l'Algérie possède une flore particulièrement riche en plantes médicinales et aromatiques, dont la majorité se développe à l'état spontané.

  La valorisation de ces ressources végétaux constitue un domaine prometteur, puisqu'elle représente une source importante de produits à forte valeur ajoutée dans différents secteurs, notamment pharmaceutique, alimentaire et cosmétique **(Felidj *et al.*, 2010).**

Le Sahara, considéré comme le désert le plus vaste et le plus chaud du monde, présente dans sa partie septentrionale une végétation dispersée et peu dense, adaptée aux conditions environnementales extrêmes **(Ozenda, 1991).**

Le terme « phytothérapie » est issu des mots grecs *phyton*, signifiant « plante », et *therapein*, signifiant « soigner ». La phytothérapie correspond à l'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques. Son évolution s'est développée parallèlement aux progrès scientifiques et industriels, donnant naissance à différentes pratiques. La littérature scientifique ainsi que la réglementation relative aux médicaments à base de plantes distinguent généralement l'approche traditionnelle de l'approche scientifique de la phytothérapie, sans pour autant les considérer comme opposées **(Carillon, 2009).**

2.1 Propriétés médicinales des plantes :

Depuis longtemps, on connaît les vertus curatives ou au contraire la toxicité des plantes :

C'est ainsi que le lin était déjà cultivé en -4000, et que la ciguë servit de moyen d'exécution en Perse et en Grèce (ainsi mourut le philosophe Socrate en 399 av. J. -C.).

Au XXIe siècle, à côté des médicaments fabriqués seulement par synthèse chimique, d'autres sont obtenus par traitement chimique de substances naturelles, végétaux le plus fréquemment ou animales, mais également des remèdes purement naturels qui sont rarement d'origine animale (comme le miel) ou minérales (comme la tourbe médicinale) mais qui proviennent presque exclusivement de plantes. Parmi celles-ci, cependant, seules certaines sont médicinales et la substance thérapeutique efficace n'est, en outre, logée que dans un certain organe déterminé, qu'on cueille alors à cet effet. Il arrive particulièrement rarement d'utiliser la plante entière **(Bruneton, 1999).**

On sert à désigner sous le nom de «drogue» le produit de la préparation de la partie végétal cueillie.

2.2 Principales substances curatives:

Les plantes synthétisent, à partir des éléments absorbés par les racines et les feuilles, les substances nécessaires à leur développement. Ces éléments comprennent l'eau, le dioxyde de carbone ainsi que les matières minérales et inorganiques présentes dans le sol et l'atmosphère.

Le processus fondamental à l'origine de cette synthèse est l'assimilation photosynthétique du dioxyde de carbone, appelée photosynthèse.

Les premiers produits issus de la photosynthèse sont des composés de faible masse moléculaire, appelés métabolites primaires, notamment les oses (sucres), les acides gras et les acides aminés. Par la suite, les plantes produisent des métabolites spécialisés, dont certains présentent des propriétés thérapeutiques (Bruneton, 1999).

Parmi les métabolites primaires, les oses interviennent dans la fabrication des comprimés et constituent la base des mucilages. Certains acides aminés, bien qu'ils ne soient pas synthétisés par l'organisme humain, lui sont indispensables et doivent donc être apportés par l'alimentation. Les composés contenant de l'iode participent au bon fonctionnement de la glande thyroïde. Les protéines, qui comptent parmi les composés les plus complexes, constituent la base de certaines hormones, comme l'insuline, ainsi que de certains antibiotiques (Bruneton, 1999).

3- Armoise blanche (*Artemisia herba alba*):

Etude botanique de la plante:

3-1- Généralité:

Selon Vallès et McArthur (2001), les différentes espèces du genre *Artemisia* sont réparties dans de nombreux écosystèmes. Elles peuvent être rencontrées aussi bien dans les milieux désertiques, comme *Artemisia santolina* présente dans les déserts d'Ouzbékistan et d'Iran, que dans les environnements humides, à l'exemple de *Artemisia molinieri* dans le sud de la France et de *Artemisia cana* ssp. *bolanderi* dans l'Oregon aux États-Unis.

Ces espèces occupent également des habitats très variés sur le plan altitudinal, depuis les zones situées à proximité du niveau de la mer, comme *Artemisia caerulescens* des marais salants marins européens, jusqu'aux sommets montagneux atteignant près de 4000 mètres d'altitude, où l'on retrouve notamment *Artemisia melanolepis* en Iran et *Artemisia pattersonii* en Amérique du Nord. Certaines espèces présentent également un caractère rudéral, comme *Artemisia vulgaris* **(Vallès & McArthur, 2001).**

Plusieurs espèces appartenant au genre *Artemisia* (Asteraceae) sont utilisées comme plantes médicinales depuis l'Antiquité **(Proksch, 2005; Messai, 2011).**

Parmi elles figure *Artemisia herba-alba*, largement utilisée dans la médecine traditionnelle, notamment par la population algérienne. En Algérie, les steppes à armoise blanche (*Artemisia herba-alba*) couvrent environ trois millions d'hectares. Elles sont localisées dans les étages bioclimatiques arides et semi-arides frais, caractérisés par des précipitations annuelles comprises entre 100 et 300 mm **(Djebaili *et al.*, 1989).**



Figure 4: L'armoise blanche

3-2 - Description botanique :

L'armoise blanche est un sous-arbrisseau pubescent blanchâtre, dont la hauteur varie entre 30 et 50 cm, composé de nombreuses tiges semi ligneuses, chacune couverte d'un indument tomenteux blanchâtre **(Ozenda,1983; Baba Aissa, 2000).** Présente des feuilles de petite taille, tomenteuses,à pétiole absent, de couleur argentée (Quezel et Santa 1962).

Caractérisé pardes fleurs réunies en grappes de capitules ovoïdes et très petites (1,5 à 3mm), entourés d'un involucre composé de bractées imbriquées, dont les plus externes sont orbiculaires et pubescentes. Le réceptacle nu porte de 2 à 5fleurs hermaphrodites de couleur jaunâtre par capitule **(Pottier, 1981).**

6. – Taxonomie:

La classification classique de l'espèce *Artemisia herba-alba* est représentée dans le tableau N°1

(Vallès et Mc Arthur., 2001; Mohamed *et al.*, 2010)

Tableau 1: Classification de la plante Artemisia herba-alba

Régne	**Plantae**
Sous-régne	*Tracheobionta*
Superdividion	*Spermatophyta*
Division	*Magnoliopsida*
Classe	*Magnoliopsida*
Sous-classe	*Asteridae*
Ordre	*Asterales*
Famille	*Asteraceae*
Sous-famille	*Asteriodeae*
La tribu	*Anthemideae*
Sous-tribu	*Artemisiinae*
Genre	*Artemisia L,.*
Sous-genre	*Seriphidium*
Espéces	*Artemisia herba-alba Asso*

5- Biologie:

L'Artemisia herba-alba est une plante ligneuse basse et toujours verte. Ses caractéristiques morphologiques et physiologiques font d'elle une espèce bien adaptée aux conditions climatiques arides. Le dimorphisme saisonnier de son feuillage lui permet de réduire la surface transpirante et d'éviter ainsi les pertes d'eau **(Ourcival., 1992).**

Grâce à son système racinaire très dense à la surface, *l'Artemisia herba-alba* est capable de valoriser toute humidité superficielle occasionnée par des petites pluies **(Lefloc'he., 1989).**

Cette espèce est également capable d'exploiter l'humidité du sol jusqu'à 50 cm de profondeur **(Floret *et al.*, 1982).**

Chez les plantes âgées d'Artemisia herba-alba, la tige principale se divise en « branches » physiologiquement indépendantes les unes des autres et susceptibles de mourir sans entraîner la mort de la plante entière **(Evenari M *et al.*, 1980).**

La floraison de cette espèce débute le plus souvent en juin mais les fleurs se développent essentiellement à la fin de l'été. Lors des années pluvieuses et dans les sols qui lui conviennent, l'Artemisia herba-alba présente une forte production de graines et un pouvoir de régénération élevé **(Nabli.,1989).**

6- Ecologie :

L'Artemisia herba-alba existe dans des bioclimats allant du semi-aride jusqu'au saharien (entre les isohyètes de 150 à 500 mm). Elle semble indifférente aux altitudes et peut vivre dans des régions d'hiver chaud à frais. Par ailleurs, cette espèce est abondante dans le centre sur des sols, à texture fine, assez bien drainées (marnes, marno-calcaires en pente). Dans le sud, elle pousse sur des sols bruns steppiques de texture moyenne et en extrême sud sur des sols sableux. L'armoise résiste à la sécheresse, supporte le gypse et des niveaux de salinité modérément élevés. Dans un biome steppique type, les groupements d'Artemisia herba-alba sont marqués par deux strates : une strate de ligneux bas (environ 40cm du sol) et une autre constituée d'herbacées annuelles (hauteur moyenne de 20cm) **(Nabil.,1989).**

7- Composition chimique :

L'armoise est un genre productif dans la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs, les investigations ont montré que ce genre est riche en sesquiterpènes, monoterpènes, flavonoides et coumarines (Khireddine., 2013).

Les flavonoïdes détectés dans A. herba-alba montrent une grande variation structurelle, allant de la plus commune des glycosides, de flavones et de flavonols aux plus insolites flavonoïdes hautement méthylés. Dans des études réalisées sur les feuilles *d'Artemisia herba alba*, huit composés de flavonoïdes O- et C-glycosides ontétéisolés et identifiés (Mansour., 2015).

L'examen des parties aériennes d'A. herba-alba recueillies au Liban, ont conduit à l'isolement des deux flavonoïdes; hispiduline et cirsilineol. Une nouvelle flavone, 5,4'- dihydroxy-

6, 7,3 ' 6, 7,3'trimethoxyflavone, a été isolé à partir de l'extrait non glycosidique des parties aériennes d'A. herba –alba **(Mohamed *et al.*, 2010).**

Des études ont montré que dans l'huiles essentielle d'A. herba alba recueillie en Algérie, les monoterpènes sont les principaux composants, essentiellement le camphre, les alpha et beta thuyones, les dérivés du 1,8-cinéole et du chrysanthényle **(Mounir *et al.*, 2015).**

8-Activités biologiques et thérapeutiques d 'Artemisia herba alba:

L'Artemisia herba alba est très utilisé en médecine traditionnelle, Elle est utilisée pour traiter les troubles inflammatoires (rhume, toux, bronchite, diarrhée), les maladies infectieuses (maladies de la peau, gale, syphilis) et autres (diabète, névralgies) **(Abu-Darwish *et al.*, 2015).**

Et lors d'un désordre gastrique tel que la diarrhée et les douleurs abdominales. Elle est aussi utilisée en tant que remède de l'inflammation du tractus gastro-intestinal **(Gharabi *et al.*, 2008).**

De loin, le remède le plus fréquemment cité dans la bibliographie est l'utilisation de *l'Artemisia herba alba* dans le traitement du diabète Sucré **(Twaij et Al-badr., 1998).**

Plusieurs études scientifiques ont également prouvé l'efficacité de l'armoise blanche en tant qu'agent antidiabétique, antiparasitaire, antibactérien, antiviral, antioxydant, anti malarien, antipyrétique, antispasmodique et antihémorragique **(Boudjelal., 2013).**

D'autres études réalisées sur certaines plantes médicinales algériennes, y compris A. herba-alba, montrent que ces plantes possèdent une forte activité antioxydante et une teneur élevée en composés phénoliques plus importante que les plantes alimentaires courantes. Il a été également noté dans ces études, que ces plantes algériennes sont de forts piégeurs des radicaux libres et peuvent être considérés comme une bonne source d'antioxydants naturels à des fins médicinales et commerciale **(Mansour., 2015).**

L'armoise (Chih) est connue en Algérie comme un remède très populaire auquel on a souvent recours pour faciliter la digestion, calmer les douleurs abdominales et certains, Malaises du foie. Ses racines sont indiquées contre certains troubles nerveux **(Baba Aissa., 2000)**

9- Toxicité :

A forte dose, l'armoise est abortive, neurotoxique et hémorragique. La thuyoneconstitue la substance toxique et bioactive dans l'armoise et la forme la plus toxique est l'alpha-thuyone. Elle a des effets convulsivantes **(Aouadhi., 2010).**

4- *cinnamomum verum:*

Etude botanique de la plante:

4-1- Définition du cinnamomum verum:

L'étymologie du terme cannelle provient du grec ancien « kinnamomon », signifiant épice. Les Grecs auraient emprunté ce terme aux Phéniciens, ce qui reflète l'existence de routes commerciales avec l'Orient depuis l'Antiquité. La cannelle est également mentionnée en sanskrit, dans l'Ancien Testament ainsi que dans les ouvrages médicaux grecs. L'épithète spécifique « zeylanicum » fait référence à son lieu d'origine, l'île de Ceylan (Sri Lanka) **(Orwa *et al.*, 2009).**

La cannelle est une épice largement utilisée par différentes cultures à travers le monde depuis plusieurs siècles. Elle est obtenue à partir de l'écorce interne des arbres appartenant au genre *Cinnamomum,* une plante tropicale sempervirente. Deux variétés principales sont généralement distinguées : *Cinnamomum zeylanicum* (CZ) et *Cinnamomum cassia* (CC), également appelée cannelle chinoise.

En plus de son utilisation culinaire, la cannelle occupe une place importante dans la médecine ayurvédique traditionnelle, où elle est employée pour le traitement des affections respiratoires, digestives et gynécologiques. Presque toutes les parties de la plante, notamment l'écorce, les feuilles, les fleurs, les fruits et les racines, possèdent des usages médicinaux.

Les huiles volatiles extraites de l'écorce, des feuilles et des racines présentent des compositions chimiques variables, ce qui suggère une possible variation de leurs effets pharmacologiques **(Shen *et al.*, 2002).**

4-2- Description botanique:

Cinnamomum verum est un arbre sempervirent pouvant atteindre environ 10 mètres de hauteur. Ses rameaux sont robustes et son écorce est lisse, de couleur jaunâtre. Les feuilles sont coriaces,

mesurant entre 11 et 16 cm de longueur, avec des extrémités pointues. Elles présentent une face supérieure vert foncé et une face inférieure vert clair.

Les fleurs sont petites, jaunâtres et peu odorantes. Elles possèdent une forme tubulaire à six lobes et sont regroupées en panicules dont la longueur est comparable à celle des feuilles.

Le fruit est une petite baie charnue, mesurant environ 1 à 1,5 cm de long. À maturité, il devient noir et est partiellement entouré d'un périanthe en forme de coupe, issu des parties externes de la fleur (Figure 07).

La cannelle utilisée comme épice est obtenue par retrait de l'écorce externe de l'arbre, puis par grattage de l'écorce interne, qui est ensuite séchée et réduite en poudre. Les arbres cultivés peuvent également être taillés afin de favoriser la croissance de jeunes pousses, lesquelles sont ensuite récoltées.

L'huiles essentielles les de cannelle est obtenue par distillation à la vapeur des feuilles et des rameaux (Figure 08) **(Indu *et al.,* 2016).**Top of FormBottom of Form



Figure 6: Partie aérienne de la Cannelle (Vangalapati et al., 2012)

Figure 7: L'arbre à cannelle**Figure 8:** Partie aérienne de la Cannelle (Vangalapati et al., 2012)



Figure 9: L'arbre à cannelle

4-2-Classification de la Cannelle de Ceylan:

- Royaume: Plante

- Sous royaume: Trachéophyte

- Embranchement: Spermatophytes - Sous embranchement: Angiospermes

- Classe: Dicotyledonae

- Sous classe: Magnoliidae

- Ordre: Magnoliales

- Famille: Lauraceae

- Genre: Cinnamomum

- Espèce: C. zeylanicum Nees ou C. verum J. Presl

- Nom commun: Cannelle de Ceylan

- Nom en anglais: Ceyloncinnamon ou cinnam (Mosbah,2014).

4-3-Les composition du Cinnamomum verum:

La cannelle (*Cinnamomum* spp., famille des Lauracées) regroupe plus de 250 espèces d'arbres à feuilles persistantes, principalement réparties en Asie, en Chine et en Australie **(Jayaprakasha *et al.*, 2011).**

Les extraits de feuilles peuvent également présenter une teneur élevée en cinnamaldéhyde **(Teles *et al.*, 2019).**

L'huile essentielle de *Cinnamomum verum* J. Presl (synonyme: *Cinnamomum zeylanicum Blume*) est principalement caractérisée par l'eugénol (80 %), qui constitue le composé volatil majeur, suivi du trans-cinnamaldéhyde (16,25 %), ainsi que d'autres constituants appartenant à différentes familles chimiques telles que les alcools, aldéhydes, cétones, alcanes, sulfures et éthers.

La composition chimique des huiles essentielles issues de l'écorce et des feuilles de C. verum montre des teneurs élevées en eugénol (90,2 %) et en cinnamaldéhyde (44,2 %). L'huile essentiellede l'écorce contient plusieurs composés majeurs ainsi que des dérivés mineurs **(Yang *et al.*, 2012).**

Parmi les composés majeurs figurent le cinnamaldéhyde (59 %), le benzaldéhyde (12 %) et l'eugénol (5 %). Les composés mineurs incluent l'α-phellandrène (1,1 %), le linalol (1,1 %), l'acide benzoïque (0,8 %), le β-caryophyllène (0,7 %), l'acétate de linalyle (0,6 %) et le cinnamate de benzyle (0,6 %).

Concernant l'huile essentielledes feuilles de C. verum cultivé, les principaux constituants identifiés sont l'eugénol (75 %), le linalol (8 %) et la pipéritone (2,5 %) (**Raina *et al.*, 2001).**

4-4-Les constituants chimiques :

Les constituants chimiques de l'huile essentielledes feuilles de Cinnamomum burmanni sont principalement le trans-cinnamaldéhyde (60 %), l'eugénol (18 %) et la coumarine (14 %). D'autres composés ont également été identifiés, notamment des alcools, des aldéhydes et des cétones.

Concernant l'huile essentiellede l'écorce de tige de Cinnamomum iners Blume, les principaux

Constituants sont le 1,8-cinéole (41 %), l'α-terpinéol (15 %) et le terpinène-4-ol (14 %). D'autres composés sont également présents, tels que le β-pinène (4,75 %), le γ-terpinolène (1,61 %) et l'oxyde de caryophyllène (4,37 %) **(Wang *et al.*, 2009).**

4-5- Usage traditionnelle:

En usage interne, la cannelle est traditionnellement utilisée pour traiter la diarrhée, les inflammations de l'estomac et de l'intestin, ainsi que la fièvre et la grippe. Il est toutefois important de noter que son usage médical est déconseillé pendant la grossesse. Des études récentes indiquent

également que la cannelle contribue à la réduction du taux de glucose sanguin. Par ailleurs, certains essais ont montré que l'infusion d'écorce de cannelle pourrait prévenir la formation d'ulcères gastriques **(St-Jean, 2006).**

La cannelle est également utilisée dans la fabrication de préparations stomachiques aromatiques destinées à stimuler l'appétit. Elle entre aussi dans la composition de boissons gazeuses, de liqueurs, ainsi que de produits d'hygiène buccale et de formulations cosmétiques **(Iserin *et al.*, 2001).**

Elle est connue pour apaiser les troubles digestifs et, lorsqu'elle est chauffée dans du vin, elle est traditionnellement utilisée pour soulager certaines affections buccales, notamment les inflammations des gencives **(Freedman, 2012).**

L'association de la cannelle avec le chocolat sous forme de boisson était déjà populaire en Espagne au milieu du XVIe siècle, lors de son introduction dans le pays **(Coucquyt *et al.*, 2020; Tannahill, 1973).**

La cannelle de type cassia est souvent privilégiée dans l'industrie alimentaire en raison du coût élevé de la cannelle véritable. À titre d'exemple, l'huile de cassia est notamment utilisée dans la formulation de certaines boissons comme le Coca-Cola **(Thomas & Duethi, 2001).**

4-6- Quelques effets de la cannelle sur l'organisme:

4-6-1- Effet antimicrobien de l'huile essentielleet les extraits de cannelle contre les agents pathogènes buccaux:

L'huile essentiellede cannelle ainsi que ses extraits peuvent être utilisés comme agents antimicrobiens. Leur préparation repose généralement sur la distillation à la vapeur d'eau ou l'utilisation de solvants organiques et d'alcools. La composition chimique des extraits ou de l'huile essentiellevarie en fonction de la méthode d'extraction et des protocoles utilisés **(D'Souza *et al.*, 2017).**

Les propriétés antimicrobiennes de l'huile essentiellede cannelle contre différents agents pathogènes buccaux ont fait l'objet de nombreuses études. Ces activités sont généralement évaluées à partir des concentrations minimales inhibitrices (CMI). L'activité antimicrobienne des huiles essentielles issues de plantes aromatiques contre les bactéries cariogènes peut être classée en trois

niveaux: forte lorsque la CMI est ≤ 0,1 % (v/v), modérée lorsque la CMI est ≤ 1,0 % (v/v), et faible lorsque la CMI est > 1,0 % (v/v) (Wiwattanarattanabut et al., 2017).

De manière générale, les produits naturels sont considérés comme ayant une forte activité antibactérienne lorsque leur CMI est inférieure ou égale à 500 μg/mL **(Delarmelina *et al.*, 2007).**

4-6-2- Activité antidiabétique :

Le diabète sucré de type 2 (DT2) représente environ 85 à 90 % de l'ensemble des cas de diabète diagnostiqués **(Wild *et al.*, 2004)** et constitue une pathologie associée à des coûts médicaux et sociaux élevés. Il se caractérise par des troubles du métabolisme des glucides, des lipides et des lipoprotéines, ainsi que par une hyperglycémie chronique résultant d'un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques **(Wild *et al.*, 2004; Qin *et al.*, 2010).**

Les mécanismes antidiabétiques des composés naturels dérivés de Cinnamomum spp. S'expliquent comme suit :

1) stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques des îlots de Langerhans

2) augmentation de la teneur en glycogène musculaire et hépatique

3) inhibition des activités α-amylase et α-glucosidase (enzymes clés du métabolisme des glucides) **(Subash Babu *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2008)**

4) stimulation de la synthèse du glycogène et de l'absorption cellulaire du glucose par translocation membranaire du transporteur de glucose (GLUT 4); stimulation du métabolisme du glucose

5) réduction de la gluconéogenèse par ses actions sur les enzymes régulatrices les plus importantes

6) potentialisation de la libération d'insuline et augmentation de l'activité des récepteurs de l'insuline **(Bandara *et al.*, 2012; Ranasinghe *et al.*, 2012)** (figure 09)

Des études expérimentales ont montré que des extraits méthanoliques de cannelle, administrés à des rats diabétiques induits par la streptozotocine (STZ), entraînent une diminution significative de la glycémie après six semaines de traitement. Ces résultats suggèrent également un effet synergique dans la prise en charge du diabète **(Bandara *et al.*, 2012; Ranasinghe *et al.*, 2012).**

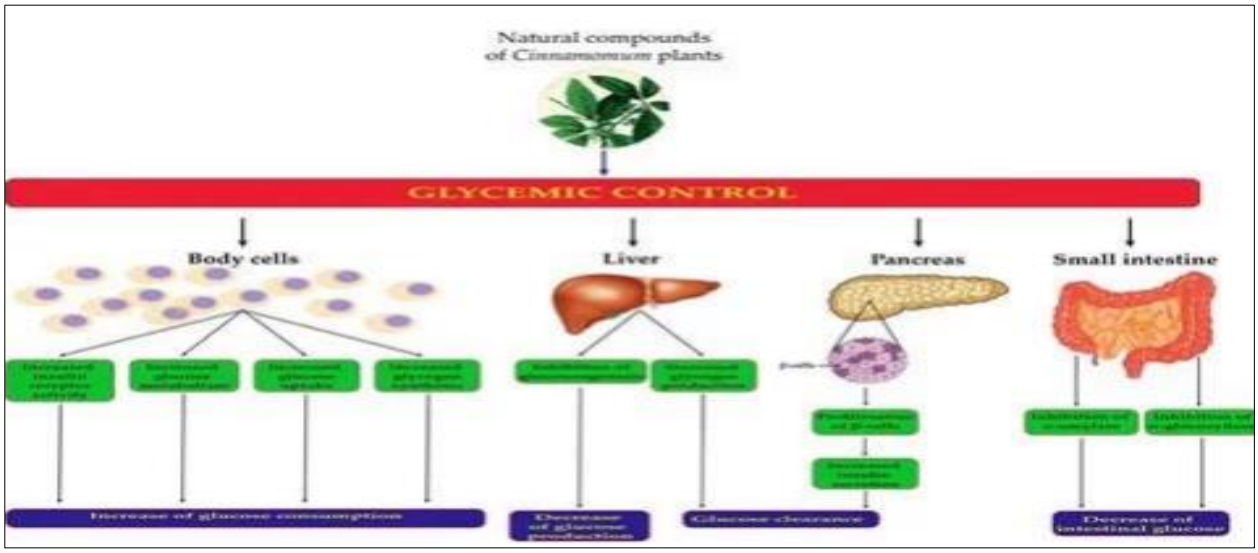


Figure 12: Mécanismes potentiels des effets antidiabétiques des composés chimiques des plantes Cinnamomum

Les cellules du corps désignent toutes les cellules humaines dotées de récepteurs à l'insuline **(Ezzat *et al.*,2017).**

Des études expérimentales ont mis en évidence que des extraits méthanoliques de cannelle administrée à des rats rendus diabétiques par la streptozotocine (STZ) provoquent une réduction significative de la glycémie après six semaines de traitement. Ces observations suggèrent également l'existence d'un effet synergique dans la prise en charge du diabète **(Bandara *et al.*, 2012; Ranasinghe *et al.*, 2012).**

4-6-3- Activité anti-anxiété et antidépresseur :

L'huile essentiellede cannelle possède des propriétés anxiolytiques et antidépressives. L'évaluation de son efficacité antidépressive a été réalisée à l'aide de différents modèles expérimentaux, notamment le test de nage forcée (Forced Swim Test, FST) et le test de suspension de la queue (Tail Suspension Test, TST). L'activité anti-anxiété a été étudiée à travers le test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated Plus Maze, EPM) ainsi que le test en champ ouvert **(Semenya *et al.*, 2013).**

La cannelle a permis de réduire significativement le temps d'immobilité dans le test FST. Par ailleurs, le test EPM a montré une diminution significative des entrées dans les bras ouverts. Ces résultats indiquent que l'extrait de cannelle présente à la fois une activité anxiolytique et une activité antidépressive **(Fadaei & Asle-Rousta, 2017).**

4-6-4- Activité anti-parkinsonienne:

Cinnamomum zeylanicum* présente une activité anti-parkinsonienne chez des souris intoxiquées au MPTP. Dans cette étude, une dose de 100 µL de cannelle, dissoute dans une solution de méthylcellulose (MC) à 0,5 %, a été administrée aux animaux.

Les résultats obtenus suggèrent que la cannelle pourrait être efficace dans la prise en charge de la maladie de Parkinson **(Khasnavis & Pahan, 2014).**

4-6-5- Activité antioxydante:

La consommation prolongée d'extraits de cannelle permettrait d'améliorer les marqueurs sanguins du stress oxydatif, notamment en augmentant la capacité antioxydante globale. Ces extraits entraînent également une diminution des activités des transaminases et de la lipide peroxydase **(Rashidi *et al.*, 2014).**

Différents tests antioxydants, tels que le DPpH, le test au phosphomolybdate et l'essai de pouvoir réducteur du fer, ont été utilisés pour évaluer l'activité antioxydante des extraits d'hexane, de chloroforme et de méthanol de cannelle, ainsi que d'autres plantes comme le poivre noir, le gingembre et le curcuma. Parmi ces extraits, celui de méthanol de cannelle présente l'activité antioxydante la plus élevée **(Mith *et al.*, 2014).**

L'huile essentiellede cannelle a également montré une activité antioxydante supérieure à celle de l'huile essentiellede citron dans une autre étude **(Pathak, 2021).**

Par ailleurs, la cannelle en poudre possède une activité antioxydante liée à la présence d'enzymes antioxydantes telles que le glutathion peroxydase, la catalase et la superoxyde dismutase, contribuant ainsi à la régulation du stress oxydatif et de la glycémie **(Elgendy *et al.*, 2016).**

4- Mécanismes d'action antidiabétiques des plantes :

4-1- Plantes antidiabétiques :

A l'échelle internationale, plus de 35 000 espèces de plantes sont employées dans le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisée par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne **(Boumediou & Addoun, 2017).**

Les informations ethnobotaniques recueillies dans plusieurs régions du monde estiment que plus de 1123 espèces végétaux, soit plus de 725 genres appartenant à 183 familles, sont utilisées pour leurs propriétés hypoglycémiantes et antihyperglycémiantes **(Bailey & Day, 1989; Marles & Farnsworth, 1995).**

En Afrique, 185 espèces de plantes sont recensées pour le traitement du diabète sucré **(Mohammed *et al.*, 2014).** Elles sont utilisées avec succès pour traiter cette maladie, probablement en raison de leurs abondances locales et de leurs coûts peu coûteux (Benarba, 2016).

En Algérie, les plantes médicinales et les remèdes n'ont jamais cessé de faire appel à la médecine traditionnelle, ce qui a conduit à maintenir une tradition thérapeutique **(Tellaa *et al.*, 2016).**

L'Algérie, grâce à sa situation géographique, sa grande variété de climats et de sols, possédant une flore variée dans les régions côtières, les massifs montagneux, les hauts plateaux, la steppe et oasis sahariennes, renfermant plus de 3000 espèces végétaux (Ilbert, 2016).

Plusieurs enquêtes ethnobotaniques ont été réalisées afin de répertorier les plantes médicinales antidiabétiques utilisées par les patients algériens, citons: Les recherches de Azzi *et al.*, (2012) qui ont recensé 60 espèces de plantes utilisées par 470 sujets diabétiques de quatre wilayas de l'Ouest algérien.

L'enquête ethnobotanique réalisée par Kemassi *et al., (*2014), dans la vallée de M'Zab dans la région de Ghardaïa a permis de recenser 33 espèces réparties dans 19 familles botaniques qui sont utilisées dans la préparation de 20 recettes thérapeutiques utilisées en pharmacopée traditionnelle locale pour le traitement du diabète.

En 2016 une enquête ethnopharmacologique a été réalisée par Telli et al. Dans la région d'Ouargla (nord-est du Sahara algérien) a permis de recenser 67 espèces de plantes médicinales utilisées pour traiter le diabète.

De même, Une enquête ethnobotanique réalisée par Kouadri Boudjelthia *et al.,* (2018) sur 670 sujets diabétiques dans la région occidentale de Algérie (Chlef, Mostaganem, Mascara, Oran, Sidi-Bel-Abbès, Saida et Tiaret) a permis de recenser 24 plantes médicinales antihyperglycémiques.

4-2- Mode d'action des plantes antidiabétiques :

Une grande diversité de mécanismes intervient dans la réduction de la glycémie par les plantes médicinales. Cette activité est liée à la variété des classes chimiques des composés hypoglycémiants présents dans les végétaux. Ces plantes peuvent agir selon plusieurs mécanismes.

La première modalité consiste en une diminution de l'apport du glucose dans le sang :

- Soit par la diminution de l'absorption intestinale du glucose (l'origine exogène).

- Soit par l'inhibition de la production hépatique du glucose (l'origine endogène).

La deuxième modalité repose sur l'augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, principalement au niveau des tissus musculaires.

Enfin, certaines plantes stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques grâce à différents mécanismes :

-l'apport d'éléments essentiels tels que le calcium, le zinc, le magnésium, le manganèse et le cuivre, nécessaires au fonctionnement des cellules β.

- la régénération et/ou la réparation des cellules β pancréatiques altérées.

-La protection des cellules beta contre la destruction.

- l'augmentation du nombre de cellules β au niveau des îlots de Langerhans (**Jarald *et al.,* 2008; Hui *et al.,* 2009).**

Les mécanismes d'action de certaines plantes hypoglycémiantes sont résumés dans le tableau suivant :(Tableau 2) *Glycyrrhiza uralensis*

Tableau 3: les mécanismes d'action de quelques plantes antidiabétiques**.**

Nom scientifique de la plante	Mécanisme d'action possible	Référence
Trigonella foenum graecum et Momordica charantia L.	– Augmentation du glycogène hépatique – Stimulation du transport du glucose dans l'adipocyte – Diminution de la digestion des glucides – Stimulation de la sécrétion d'insuline – Action hépatique sur le métabolisme du glucose	Bouxid, 2012 ; Zerriouh, 2015
Pinus halepensis Mill. et Pinus pinea L.	– Inhibition de l'α-glucosidase	Boudissa & Bounab, 2017
Citrullus colocynthis (L.) Schrad.	– Action insulinotropique	Benariba et al., 2013 ; Owais et al., 2020
Artemisia herba-alba Asso	– Prévention de l'insulinorésistance	Zerriouh, 2015
Nigella sativa L.	– Inhibition de la néoglucogenèse – Amélioration de la structure cellulaire et subcellulaire des cellules β pancréatiques	Abdelmeguid et al., 2010 ; Zerriouh, 2015
Urtica pilulifera Coriandrum sativum Eucalyptus globulus	– Stimulation de la sécrétion d'insuline	Bouxid, 2012
Ocimum sanctum Syzygium aromaticum Spergularia purpurea	– Action hépatique sur le métabolisme du glucose	Bouxid, 2012
	– Amélioration de la sensibilité à l'insuline	Bouxid, 2012

Cinnamomum cassia	– Amélioration de la sensibilité à l'insuline – Action insulino-mimétique	Bouxid, 2012
Olea europaea	– Amélioration de la sécrétion de l'insuline – Augmentation du transport du glucose au niveau périphérique	Sahraoui & Habara, 2019

4-3- Principes actifs à effets antidiabétiques :

Les plantes possèdent plusieurs principes actifs qui leur permettent d'avoir une action sur l'organisme. Dans le cadre du diabète, plusieurs composés végétaux présentent une activité hypoglycémiante. Parmi les principaux constituants impliqués dans cette activité figurent les polysaccharides, les peptides, les alcaloïdes, les glycopeptides, les triterpénoïdes, les acides aminés, les stéroïdes, les flavonoïdes, les composés phénoliques, les coumarines ainsi que certains ions inorganiques **(Boulaiche *et al.*, 2014).**

4-4- Plantes antidiabétiques à effet inhibiteur sur Alpha amylase:

4-4-1- Alpha amylase:

L'α-amylase (α-1,4-D-glucane glucanohydrolase, EC 3.2.1.1) est une enzyme largement répandue dans le monde vivant, d'origine animale, végétal ou microbienne (Sales et al., 2012; Zoubiri, 2012; Dakhmouch-Djekrif, 2016. Cette enzyme catalyse l'hydrolyse des principaux constituants de l'amidon, notamment l'amylose et l'amylopectine, ainsi que du glycogène, par clivage spécifique des liaisons α-D-(1→4)-glucosidiques. Cette réaction conduit à la formation de molécules plus simples telles que le glucose, le maltose et principalement les α-dextrines **(Ait Kaki *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2017).** L'α-amylase est présente dans la salive, où elle est sécrétée par les glandes salivaires, ainsi que dans le suc pancréatique produit par le pancréas **(Balan *et al.*, 2017).**

La famille des α-amylases partage trois domaines différents, observés dans tous les organismes, appelés domaines A, B et C **(Souza *et al.*, 2010)**

Le domaine central A adopte une structure en tonneau de type $(\beta/\alpha)_8$, constituée de huit feuillets β parallèles reliés à huit hélices α. Il contient le site actif localisé au niveau de la région C-terminale des feuillets β.

Le domaine B est constitué d'une boucle formée d'environ soixante-quatre résidus d'acides aminés reliant A-β3 à A-α3. Ce domaine forme une sorte de couvercle au-dessus du site actif.

Le domaine C est localisé à l'extrémité C-terminale et reste connecté au domaine A. Il est généralement organisé sous forme de feuillets β antiparallèles (Figure 10).

L'activité catalytique de l'enzyme repose sur l'intervention de trois acides aminés situés au niveau du site actif: Asp206, jouant le rôle de nucléophile catalytique; Glu230, agissant comme donneur de protons; et Asp297, impliqué dans la stabilisation de l'état de transition durant la catalyse enzymatique **(Janecek *et al.*, 2014).**

Toutes les α-amylases sont des métalloenzymes nécessitant la présence d'ions spécifiques pour assurer leur activité. Les ions calcium représentent les principaux cofacteurs impliqués dans l'augmentation de l'efficacité catalytique de l'enzyme. Certaines α-amylases peuvent également contenir d'autres ions métalliques participant à la stabilisation de leur structure, notamment Cl^-, Zn^{2+}, Mg^{2+}, Mn^{2+} et Fe^{2+} **(Saini *et al.*, 2017).**

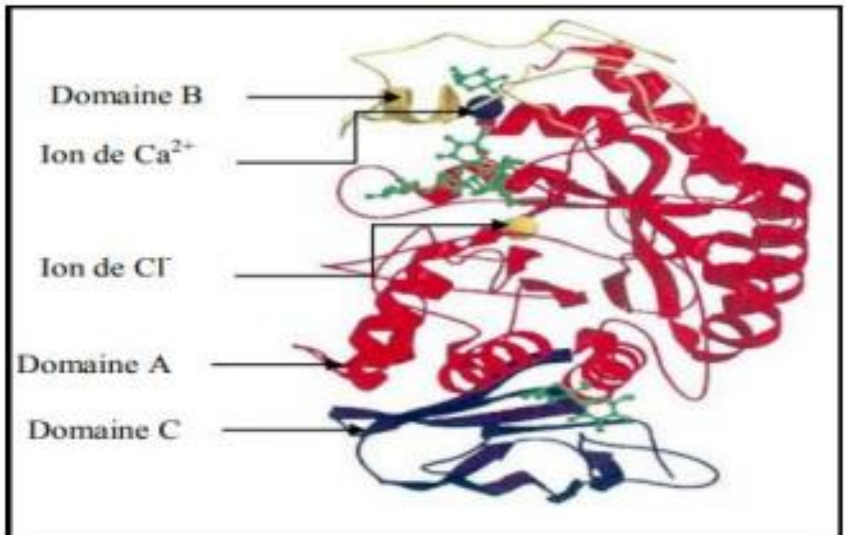


Figure 14: L'α-amylase (α-1,4-D-glucane glucanohydrolase, EC 3.2.1.1)

4-4-2- L'inhibition de l'α-amylase:

L'enzyme α-amylase est considérée comme une cible thérapeutique importante dans la régulation de l'hyperglycémie postprandiale. Son inhibition entraîne une diminution de l'hydrolyse

de l'amidon, ce qui contribue à améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques. Plusieurs inhibiteurs synthétiques de l'α-amylase, ainsi que d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides, tels que l'Acarbose, le Miglitol et le Voglibose, sont utilisés dans le traitement du diabète. Cependant, ces molécules peuvent provoquer divers effets indésirables, notamment l'obésité, des troubles digestifs ainsi que des lésions du tractus gastro-intestinal. Pour cette raison, la recherche s'oriente vers l'identification d'inhibiteurs naturels d'origine alimentaire présentant moins d'effets secondaires **(Bhat *et al.*, 2011; Amutha & Godavari, 2015; Camilla *et al.*, 2019).** Les extraits végétaux ainsi que certains polyphénols purifiés sont largement étudiés comme alternatives potentielles aux médicaments commerciaux, en raison de leurs activités inhibitrices vis-à-vis de l'α-amylase et de l'α-glucosidase **(Yilmazer *et al.*, 2012; Miao *et al.*, 2013; Miao, 2014a, 2014b; Miao *et al.*, 2015).** Les effets inhibiteurs observés résultent principalement des interactions entre les polyphénols et les enzymes digestives. Ces interactions dépendent en grande partie de la structure moléculaire des polyphénols **(Miao *et al.*, 2013; Miao *et al.*, 2014a; Xiao *et al.*, 2013; Zeng *et al.*, 2016).**

Chapitre III : Chewing-gum médicamenteux comme système d'administration

1. Le chewing-gum comme système d'administration des médicaments évolution historique et importance thérapeutique

Le chewing-gum est considéré comme un système d'administration de médicaments qui connaît un développement croissant dans les recherches actuelles, et il semble qu'il deviendra de plus en plus standardisé dans l'industrie future. Il peut permettre l'administration de substances pharmaceutiques ou de nutriments, et on distingue ainsi le chewing-gum médicamenteux (Medicated Chewing Gum, MCG) et le chewing-gum non médicamenteux. Le MCG est conçu pour agir comme une forme galénique à libération prolongée, assurant une libération continue du principe actif qu'il contient **(Aslani *et al* ; 2015).**

Les Grecs de l'Antiquité mâchaient une résine provenant d'un arbre appelé « mastic ». Toutefois, des découvertes archéologiques ont révélé l'existence de substances similaires au chewing-gum ou de résines à mâcher remontant à environ 5000 ans. Des morceaux de résine portant des traces de dents ont même été retrouvés en Finlande et en Suède **(Aslani *et al* ; 2015).**

La première commercialisation du chewing-gum remonte à 1848, lorsque le chicle, extrait de l'arbre sapotillier, a été utilisé. John Curtis et son fils ont fait bouillir de la sève d'épicéa, puis y ont ajouté du sucre, des arômes et des agents de charge. Ils ont ensuite façonné des bâtonnets à mâcher, les ont emballés dans du papier et les ont vendus. Avec le temps, leur entreprise a prospéré, et le fils a compris la nécessité d'améliorer les machines de production. Il a alors développé une machine permettant la production de chewing-gums à grande échelle. En 1869, le Dr William F. Semple, originaire de l'Ohio, a déposé le premier brevet pour le chewing-gum, à la fois comme

produit de confiserie et comme produit pharmaceutique destiné à protéger les dents **(Aslani *et al ; 2015*).**

Le premier chewing-gum médicamenteux a été lancé en 1924 aux États-Unis sous le nom d'« Aspergum® ». Cependant, la reconnaissance du chewing-gum comme système d'administration de médicaments n'a réellement progressé qu'après la mise sur le marché du chewing-gum à la nicotine **(Aslani *et al ; 2015*).**

Thomas Adams a ensuite fabriqué des chewing-gums médicamenteux à base de latex naturel et a déposé le premier brevet pour une machine permettant de malaxer et de lisser le chicle. De nos jours, les chewing-gums modernes sont généralement constitués de résines synthétiques. Une monographie de la Pharmacopée européenne (EP) définit le chewing-gum médicamenteux, et le terme « chewing-gum » a été introduit pour la première fois comme forme pharmaceutique dans les directives en 1991, puis approuvé par la Commission des Communautés européennes **(Aslani *et al ;* 2015).**

En raison de l'acceptation croissante des systèmes d'administration orale, le chewing-gum est devenu populaire et apprécié dans le monde entier grâce à sa facilité d'utilisation. Outre son goût agréable et la sensation plaisante qu'il procure, il offre également des bénéfices prouvés sur le plan de la santé, de la nutrition et des fonctions cognitives **(Aslani *et al* ; 2015).**



Figure 15: l'arbre de la résine végétale: une source naturelle historiquement utilisée dans la production du chewing-gum.

Source:*https://www.facebook.com/MERIDAGRILL/photos/a.1339832706028208/3772105796134208/*

2.classification du chewing-gum

Les chewing-gums sont principalement classés en fonction

De leurs propriétés

- les chewing-gums avec sucres.

- les chewing-gums sans sucre.

- les chewing-gums BIO comme les chewing-gums Chicza«: 100 % naturel,biologique et biodégradable.

- les chewing-gums thérapeutiques comme les chewing-gums Nicorette« :chewing-gum α la nicotine; ou L.A Fuel Suprème Energy Gum«: chewing-gum énergisant qui réduit la fatigue, le stress, favorise la concentration et améliore les performances sportives **(Hauvuy;2019).**

De leur forme :

1. Chewing-gum en tablettes (ou plaques)(Hauvuy;2019).

7. Forme rectangulaire ou carrée
8. Généralement fine et plate
9. Souvent prédécoupée pour une dose précise
10. Très utilisée pour les chewing-gums médicamenteux



Figure 16:Chewing-gum en tablettes (ou plaques). source: https://www.vecteezy.com/psd/55999183-chewing-gum-box-mockup-for-elegant-packaging-design

2. Chewing-gum en dragées (ou pellets)(Hauvuy;2019).

3. Forme sphérique ou ovale
4. Souvent enrobée d'une couche dure (sucrée ou édulcorée)
5. Améliore la stabilité et le goût



Figure 17: Chewing-gum en dragées (ou pellets).source: https://www.istockphoto.com/photos/gum-pellet

3. Chewing-gum en sticks (bâtonnets)(Hauvuy;2019).

10. Forme allongée et plate
11. Souvent emballée individuellement
12. Flexible et facile à fractionner



Figure 18: Chewing-gum en sticks (bâtonnets).source:*https://www.istockphoto.com/photos/piece-of-gum*

4. Chewing-gum en cubes (Hauvuy; 2019).

4. Forme cubique ou parallélépipédique
5. Texture plus épaisse
6. Libération parfois plus prolongée



Figure 19: Chewing-gum en cubes.source:*https://www.amazon.fr/Breakers-Spearmint-40-Piece-Hershey-Company/dp/B016146XRW*

5. Chewing-gum liquide (liquid-filled gum)(Hauvuy;2019).

4. Forme externe solide avec un cœur liquide
5. Libération rapide des arômes ou principes actifs



Figure 20: Chewing-gum liquide (liquid-filled gum) .source*: https://www.cigareta-shop.eu/bubble-gum-e-liquid-way-to-vape-cz-10-ml-en/*

3. composition pharmaceutique de chewing-gum

1.3. Base gommeuse (gum base)

La base gommeuse constitue la matrice fondamentale du chewing-gum. Elle est insoluble dans l'eau et confère au produit ses propriétés mécaniques, notamment l'élasticité et la capacité de mastication. Elle sert également de support pour l'incorporation et la libération progressive du principe actif **(Pharmapproach ; 2026).**

2.3 Élastomères

Les élastomères sont responsables des propriétés élastiques du chewing-gum. Ils permettent au produit de retrouver sa forme après déformation lors de la mastication, contribuant ainsi à une texture souple et résistante **(Pharmapproach ; 2026).**

3.3 Plastifiants

Les plastifiants améliorent la flexibilité et réduisent la rigidité de la base gommeuse. Ils facilitent la manipulation du produit lors de la fabrication et optimisent la texture finale pour une mastication agréable **(Pharmapproach ; 2026).**

4.3 Agents de charge (fillers)

Les agents de charge augmentent le volume du chewing-gum et contribuent à sa texture. Ils participent également à la stabilisation de la structure et peuvent influencer la libération du principe actif **(Pharmapproach ; 2026).**

5.3 Lipides et cires

Les lipides et les cires améliorent la cohésion et la malléabilité du chewing-gum. Ils participent également à la stabilité du produit et modulent la libération des substances actives en fonction de leur solubilité **(Pharmapproach ; 2026).**

6.3 Émulsifiants et assouplissants

Les émulsifiants favorisent la dispersion homogène des différents composants, tandis que les assouplissants contribuent à maintenir une texture douce et uniforme durant la mastication **(Pharmapproach ; 2026).**

7.3 Antioxydants

Les antioxydants protègent les composants sensibles, notamment les lipides et certains principes actifs, contre l'oxydation. Ils assurent ainsi la stabilité chimique et prolongent la durée de conservation du produit **(Pharmapproach ; 2026).**

8.3 Arômes (agents aromatisants)

Les arômes sont ajoutés pour améliorer l'acceptabilité du chewing-gum. Ils masquent le goût éventuel du principe actif et rendent la mastication plus agréable pour le patient **(Pharmapproach ; 2026).**

9.3 Édulcorants

Les édulcorants apportent une saveur sucrée sans nécessairement ajouter de sucres fermentescibles. Dans le cas des formulations pour diabétiques, ils sont choisis pour leur faible impact sur la glycémie **(Pharmapproach ; 2026).**

10.3 Colorants

Les colorants sont utilisés pour améliorer l'aspect visuel du produit et renforcer son attractivité. Ils n'ont pas de rôle thérapeutique mais contribuent à l'acceptabilité globale **(Pharmapproach ; 2026).**

11.3 Agents anti-adhésifs (anti-tack)

Ces agents empêchent le chewing-gum de coller aux équipements de fabrication ou à l'emballage. Ils facilitent ainsi les opérations industrielles et la manipulation du produitV **(Pharmapproach ; 2026).**

12.3 Agents anti-agglomérants (anti-caking)

Les agents anti-agglomérants préviennent la formation de grumeaux et assurent une bonne fluidité des poudres lors de la fabrication, garantissant ainsi une répartition homogène des composants **(Pharmapproach ; 2026).**

4. "Méthode de fabrication du chewing-gum médicamenteux"

La fabrication du chewing-gum, notamment du chewing-gum médicamenteux, repose principalement sur la méthode de fusion. Dans un premier temps, la base gommeuse est chauffée à une température contrôlée, généralement comprise entre 50 et 60 °C, afin de la ramollir et de faciliter sa mise en forme. Elle est ensuite transférée dans un mélangeur où elle est incorporée progressivement avec les autres constituants, tels que les édulcorants, les agents plastifiants comme la glycérine, ainsi que les charges. Dans le cas des formulations médicamenteuses, les principes actifs sont ajoutés à cette étape, en veillant à assurer une distribution homogène dans la masse **(Aslani *et al;* 2015).**

Le mélange est ensuite maintenu sous agitation jusqu'à obtention d'une préparation uniforme. Les arômes sont incorporés dans une phase ultérieure à une température plus basse, généralement inférieure à 40 °C, afin de préserver leurs propriétés et leur stabilité. La masse obtenue est ensuite refroidie progressivement, puis laminée sous forme de feuilles avant d'être découpée en unités de taille et de forme définies. Enfin, une étape d'enrobage peut être réalisée afin d'améliorer la stabilité du produit, ses caractéristiques sensorielles, ainsi que sa conservation **(Aslani *et al;* 2015).**

Ce procédé permet d'obtenir un produit final homogène, stable et adapté à l'administration orale, tout en garantissant une bonne qualité technologique et une libération satisfaisante des substances actives dans le cas des chewing-gums médicamenteux **(Aslani *et al;* 2015).**

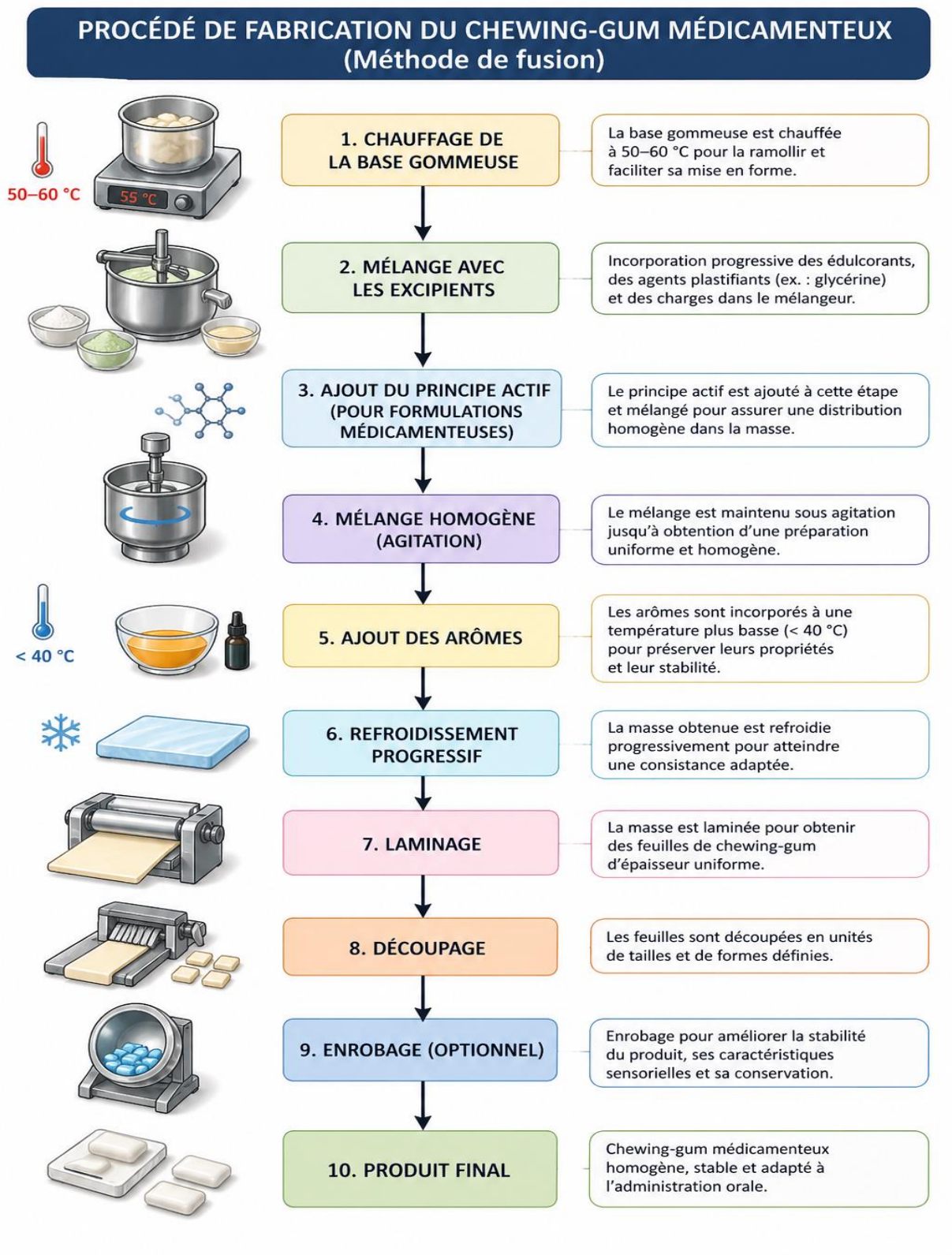


Figure 21: Procédé de fabrication du chewing-gum médicamenteux (méthode de fusion)

5. les avantages et les inconvénients

Avantage des chewing-gums médicamenteux

- Action rapide grâce à l'absorption buccale du principe actif **(Aslani *et al*;2015).**
- Évitement partiel de l'effet de premier passage hépatique, ce qui améliore la biodisponibilité **(Chaudhary *et al* ; 2010).**
- Possibilité de réduire la dose par rapport aux formes orales classiques **(Aslani *et al*;2015).**
- Administration facilement interrompue à tout moment par retrait du chewing-gum **(Rassing ; 1994).**
- Ne nécessite pas d'eau, ce qui facilite l'utilisation en toute situation **(Aslani *et al ; 2015*).**
- Protection des substances actives contre la dégradation dans le tractus gastro-intestinal **(Chaudhary *et al* ; 2010).**
- Double mode d'action : local au niveau de la cavité buccale et systémique **(Rassing ; 1994).**
- Bonne acceptabilité chez les enfants et les adolescents, améliorant l'observance thérapeutique **(Aslani *et al* ; 2015).**
- Libération rapide et contrôlée du principe actif **(Chaudhary *et al* ; 2010).**
- Moins d'effets secondaires par rapport aux formes traditionnelles **(Aslani *et al* ; 2015).**
- Réduction des irritations de la muqueuse gastrique **(Chaudhary *et al* ; 2010).**
- Bonne stabilité face à la lumière, à l'oxygène et à l'humidité **(Aslani *et al*;2015).**
- Soulagement de la xérostomie et amélioration de la déglutition **(Imfeld;1999).**
- Diminution des douleurs et des difficultés de déglutition après certaines interventions comme l'amygdalectomie **(Aslani *et al* ; 2015).**
- Amélioration de la vigilance, de la concentration et des performances cognitives **(Imfeld ; 1999).**
- Stimulation de la circulation sanguine cérébrale **(Imfeld ; 1999).**
- Accélération de la récupération intestinale après chirurgie digestive **(Aslani *et al* ; 2015).**

- Réduction du risque d'hypoglycémie chez les patients sous traitement antidiabétique **(Ayenew *et al* ; 2021).**
- Contribution à la réduction de l'appétit et des fringales **(Imfeld ; 1999).**

Inconvénients des chewing-gums médicamenteux

- Perte partielle du principe actif dans la cavité buccale due à la dilution salivaire **(Chaudhary *et al* ; 2010).**
- Variabilité de la libération du médicament selon le mode de mastication **(Rassing ; 1994).**
- Durée d'administration limitée par la parole, l'alimentation ou la consommation de boissons **(Aslani *et al ; 2015*).**
- Risque de réactions allergiques aux édulcorants artificiels **(Ayenew *et al*;2021).**
- Fatigue ou troubles de l'articulation temporo-mandibulaire **(Imfeld;1999).**
- Problèmes au niveau du muscle masséter **(Imfeld ; 1999).**
- Risque de caries dentaires en cas de présence de sucre **(Imfeld ; 1999).**
- Troubles digestifs tels que ballonnements, douleurs gastriques et flatulences liés à certains excipients comme le sorbitol **(Aslani *et al*;2015).**
- Possibilité d'irritation gastrique voire d'ulcère en cas d'utilisation excessive **(Chaudhary *et al* ; 2010).**
- Risque d'étouffement chez les jeunes enfants en cas d'ingestion accidentelle **(Aslani *et al ; 2015*).**

6. Application de chewing-gum dans la prise en charge du diabète

Le chewing-gum médicamenteux constitue une forme pharmaceutique innovante présentant un intérêt particulier dans la prise en charge des maladies chroniques, notamment le diabète **(Patel *et al* ; 2011).**

Le développement d'un chewing-gum fonctionnel enrichi en extraits végétaux, s'inscrit dans une approche intégrant la nutraceutique et la thérapeutique **(Adedeji *et al ; 2024*).**

Le processus de mastication permet une libération progressive des composés actifs au niveau de la cavité buccale, favorisant leur absorption à travers la muqueuse buccale et assurant une action rapide et ciblée **(Jacobsen *et al ; 2004*).**

Certains composés d'origine végétal présentent des propriétés hypoglycémiantes potentielles, contribuant ainsi à l'amélioration du contrôle glycémique chez les patients diabétiques **(Khan *et al* ; 2003).**

L'utilisation d'édulcorants à faible impact glycémique rend cette forme galénique particulièrement adaptée aux patients diabétiques, en limitant les variations indésirables de la glycémie **(Livesey ; 2003).**

Le chewing-gum améliore l'observance thérapeutique grâce à sa facilité d'administration, son acceptabilité élevée et son caractère non invasif **(Ahmed *et al* ; 2022).**

Ainsi, le chewing-gum médicamenteux ou fonctionnel représente une alternative prometteuse aux formes pharmaceutiques conventionnelles, ouvrant la voie à des stratégies thérapeutiques intégrées, alliant efficacité, sécurité et confort d'utilisation **(Bobe *et al* ; 2024).**

Partie II : Étude expérimentale

Chapitre IV : Matériel et méthodes

Matériel et Méthodes

Objectif de travail

L'objectif de ce travail est l'extraction des composés actifs de l'armoise et de cannelle. ainsi que l'évaluation de leurs propriétés physicochimiques, anti-oxydantes et antibactériennes à travers différents tests réalisés au laboratoire.

Les manipulations ont été effectuées au niveau du laboratoire de biologie de l'université Abbès Laghrour – Khenchela- au cours du mois mars 2026.

1-Extraction des huiles essentielles de cannelle et d'armoise

Matériels

Matériel végétal

Armoise blanche (Artemisia herba-alba)

Description de la zone de récolte d'El Mahmel (khenchela) et conditions écologiques favorables à Artemisia herba-alba-

La région d'El Mahmel, située dans la wilaya de Khenchela au cœur des Aurès, représente une zone naturelle favorable au développement des plantes aromatiques et médicinales, particulièrement l'armoise (Artemisia herba-alba). Cette région est caractérisée par un relief montagneux et steppique, avec une altitude relativement élevée et un climat semi-aride marqué par des étés chauds et secs ainsi que des hivers froids. Les précipitations y sont faibles et irrégulières, tandis que l'ensoleillement important et les vents fréquents créent des conditions écologiques adaptées aux espèces végétaux résistantes à la sécheresse **(Kadi *et al ; 2023*).**

L'armoise pousse spontanément dans cette région sous forme de peuplements naturels couvrant les terrains steppiques et les zones peu cultivées. Cette plante est particulièrement adaptée aux conditions climatiques difficiles grâce à sa grande résistance au déficit hydrique et aux

températures extrêmes. Sa présence abondante dans la région d'El Mahmel témoigne de sa capacité d'adaptation aux écosystèmes arides des Aurès **(Maghni *et al* ; 2018).**

Les sols de cette région sont principalement calcaires, pierreux et argilo-limoneux, avec une texture relativement légère et un bon drainage. Ils sont généralement pauvres en matière organique mais riches en sels minéraux, conditions favorables à la synthèse des métabolites secondaires chez l'armoise, notamment les huiles essentielles, les flavonoïdes et les composés phénoliques. Ces composés confèrent à la plante ses propriétés biologiques et pharmacologiques importantes, notamment ses activités antioxydantes, antimicrobiennes et hypoglycémiantes **(Goubi;2018).**

Grâce à ces caractéristiques pédoclimatiques, l'armoise récoltée dans la région d'El Mahmel présente une qualité phytochimique intéressante, ce qui explique son utilisation fréquente dans les préparations traditionnelles et les recherches pharmaceutiques **(Sraoui *et al;*2026).**



Figure 22: *la plante de l'armoise (Artemisia herba-alba).*

Source : https://jnnan.com/%D8%A8%D8%B0%D9%88%D8%B1-%D8%B9%D8%B4%D8%A8%D8%A9-%D8%A7%D9%84%D8%B4%D9%8A%D8%AD-artemisiasieberi/p1031078237?srsltid=AfmBOorR_NnACW8RWWabyMzhym3pl9tQl7IpDAT511PPeRIWvPT7JVLk

Après la récolte de l'armoise dans la région d'El Mahmel, les parties aériennes de la plante ont été soigneusement nettoyées puis séchées à l'air libre, à l'abri de la lumière et de l'humidité, afin de préserver leurs composés actifs. Une fois le séchage terminé, la plante a été broyée à l'aide d'un broyeur électrique jusqu'à l'obtention d'une poudre fine, utilisée par la suite pour la préparation des extraits destinés aux analyses phytochimiques et biologiques.

Cannelle (*Cinnamomum verum*):

Description de la zone d'approvisionnement de la cannelle et conditions de conservation dans la région de khenchela

La cannelle utilisée dans cette étude ne provient pas d'une culture locale dans la région de Khenchela, mais elle est généralement importée depuis des zones tropicales où les conditions climatiques chaudes et humides favorisent la croissance du cannelier (Cinnamomum verum). Elle est ensuite commercialisée et distribuée à travers les marchés locaux de la région.

Dans la wilaya de Khenchela, la cannelle est principalement stockée et conservée dans des conditions climatiques continentales caractérisées par un climat sec, avec des températures modérées à élevées en été et froides en hiver. Ces conditions nécessitent un stockage adéquat afin de préserver la qualité organoleptique et la richesse en composés aromatiques de l'épice.

Les zones de stockage sont généralement des espaces secs, à l'abri de l'humidité et de la lumière directe, ce qui permet de limiter la dégradation des huiles essentielles responsables de l'arôme et de l'activité biologique de la cannelle. Ainsi, bien que la région de Khenchela ne soit pas une zone de production, elle joue un rôle important dans la conservation et la distribution de cette matière première utilisée dans les formulations pharmaceutiques et alimentaires.



Figure 23: la plante de cannelle**(*Cinnamomum verum*)** .

Source : https://cuisine.journaldesfemmes.fr/encyclopedie-produits/1956387-cannelle/.

Après la récolte, l'écorce de la Cannelle a été soigneusement nettoyée puis séchée à température ambiante dans un endroit sec et aéré, à l'abri de la lumière et de l'humidité, afin de préserver ses composés actifs. Une fois totalement sèche, la cannelle a été broyée à l'aide d'un broyeur électrique jusqu'à l'obtention d'une poudre fine et homogène, puis conservée dans des récipients hermétiques pour les analyses ultérieures.



Photo 1: les plantes après séchage et broyage.

2. Matériel biologique

1.2. Souches bactériennes

Afin de tester le potentiel antibactérien in vitro des huiles essentielles de l'armoise et de cannelle, deux souches bactériennes ont été utilisées (Tableau 4) :

Tableau 4. Souches bactériennes utilisées pour l'évaluation de l'activité antibactérienne.

Type de bactérie	**Nom de la bactérie**	**Référence**
Bactérie gram négatif	*Escherichia coli*	ATCC 25922
Bactérie gram positif	*Staphylococcus aureus*	ATCC 25923

2.2. Appareillage et produits chimiques

Pour réaliser cette étude, on a utilisé un ensemble d'équipements, de verreries, d'appareillages et de produits chimiques.

1/PRODUITS CHIMIQUES ET RÉACTIFS

- Hexane technique (≥95 %)
- Eau (pour refroidissement du condenseur)
- Acide hydrochlorique dilué (ou hydroalcoolique acide dilué)
- Réactif de Dragendorff (solution d'iodobismuthate de potassium)
- Réactif de Mayer (solution d'iodomercurate de potassium)
- Liqueur de Fehling A (sulfate de cuivre en solution)
- Liqueur de Fehling B (tartrate de sodium et de potassium + soude)
- Eau distillée
- Chlorure de fer III ($FeCl_3$) en solution aqueuse ou alcoolique
- Hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) en solution diluée
- Chloroforme
- Acide sulfurique concentré (H_2SO_4 conc.)
- Acétate d'ammonium (NH_4OAc) à 25 %
- Huile d'armoise et cannelle

- Extraits à tester (à différentes concentrations)
- Solution méthanolique du radical DPpH (2,2'-Diphenyl-1-picryl hydrazyl) – concentration

0,025 g

- Méthanol (solvant pour le témoin négatif et les dilutions)
- Antioxydant standard : acide ascorbique (témoin positif)
- Blanc (préparé pour chaque concentration, sans DPpH)

2/APPAREILLAGE

- Bain-marie thermostaté
- Hotte à ventilation chimique
- Évaporateur rotatif (option A)
- Balance analytique (précision 0,001 g)
- Mixeur / broyeur (pour échantillon 1 mm)
- Support / potence (pour montage Soxhlet, non explicitement listé mais nécessaire)
- Bain-marie (ou chauffe-plaque avec thermostat) – pour les tests nécessitant un chauffage
- (ex. Fehling)
- Lampe UV (366 nm) – pour la détection des coumarines
- Balance de précision (0,1 mg ou 0,01 g selon besoins)
- pH-mètre (optionnel, mais utile pour contrôler les extraits acides)
- Lampe UV (366 nm)
- Réfractomètre;ABBE
- Pycnomètre (pour la mesure de la densité)
- viscosimètre à balle tombante

3/VERRERIE

- Soxhlet (250 mL, avec cartouche)
- Ballon rond (500 mL) – prévoir un ballon vide pour référence
- Condenseur à eau
- Vial (pré-pesé, pour séchage final)
- Pipette (pour prélèvement de 1 goutte)
- Évaporateur rotatif (appareil contenant une verrerie spécifique: ballon d'évaporation,
- condenseur, collecteur) – si considéré comme verrerie ou équipement connexe
- tubes à essai (en verre, 10–15 ml)
- Pipettes graduées (ou micropipettes avec embouts)
- Pissette;eau distillée
- Béchers (50 ml, 100 ml)
- Entonnoirs (en verre ou plastique)
- Agitateur en verre (baguette)
- Flacons en verre ambré (pour stocker les réactifs sensibles à la lumière)
- Étuve ou dessiccateur (si les extraits doivent être séchés avant test)
- Fiole conique (erlenmeyer) de 250 ml – pour la prise ; essai et le titrage
- Burette graduée (25 ml ou 50 ml) – pour ajouter la solution de KOH
- Éprouvette graduée
- Verre de montre
- Ballon jaugé

Méthode

1. Extraction des composés actifs de la cannelle et de l'armoise par la méthode du Soxhlet :

L'extraction des composés actifs de Cannelle et d'Armoise a été réalisée par la méthode Soxhlet (extraction par appareil de soxhlet). Dans un premier temps, les échantillons végétaux ont été séchés puis broyés afin d'obtenir une poudre homogène. Une masse de 30 g de poudre de cannelle et 30 g de poudre d'armoise a été pesée puis introduite séparément dans une cartouche en papier filtre placée dans l'extracteur Soxhlet.

Par la suite, 250 mL d'hexane ont été ajoutés dans un ballon à fond rond relié au système Soxhlet et au réfrigérant. Le mélange a été chauffé à température contrôlée afin de permettre l'évaporation du solvant. Les vapeurs d'hexane se sont condensées dans le réfrigérant puis ont traversé continuellement la matière végétale contenue dans la cartouche, assurant ainsi l'extraction des composés actifs.

L'extraction de la cannelle a nécessité 16 cycles d'extraction, tandis que celle de l'armoise a nécessité 23 cycles. Après la fin des cycles, le solvant contenant les extraits a été récupéré puis concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif afin d'éliminer l'hexane. Les extraits obtenus ont ensuite été conservés dans des flacons hermétiques à basse température jusqu'aux analyses physicochimiques et biologiques.

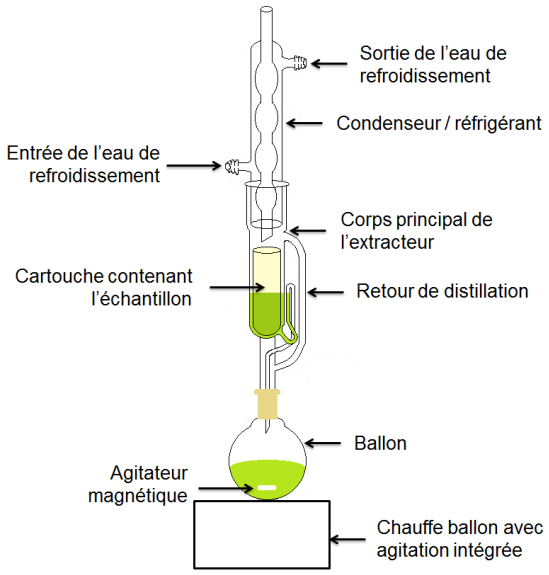


Figure 24: Schéma du montage de soxhlet utilisé pour l'extraction continue des composés actifs à partir des plantes.source :*https://www.researchgate.net/figure/extracteur-de-Soxhlet_fig40_315842186*.



Photo 1: Montage de l'appareil soxhlet utilisé pour l'extraction des composés actifs à partir de l'armoise (Artemisia herba-alba) et de la cannelle (Cinnamomum verum).

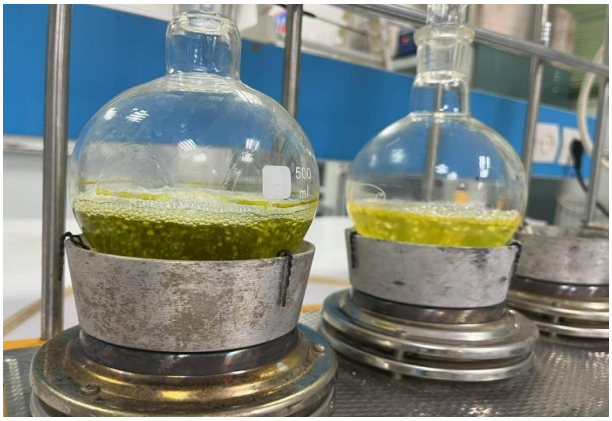


Photo 2 : ébullition du solvant dans le ballon de l'appareil soxhlet lors de l'extraction.



Photo 3 : extrait brut de la cannelle et de l'armoise après extraction soxhlet, et avant évaporation au rotavapor.



Photo 4 : concentration de l'extrait par l'évaporation du solvant au rotavapor.

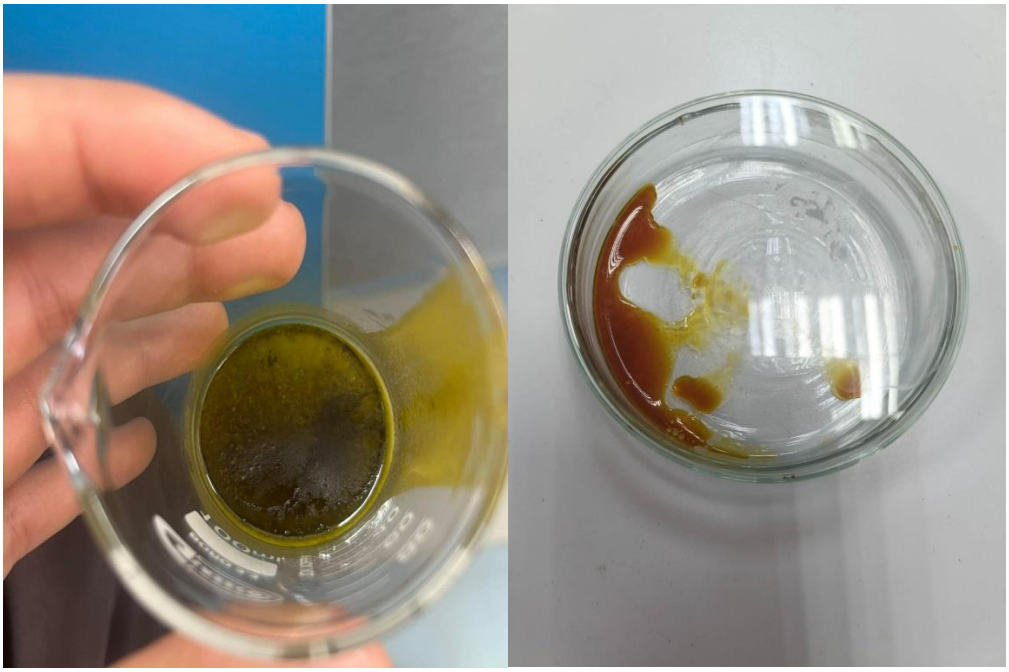


Photo 5 : extrait sec obtenu après concentration des extraits de la cannelle de l'armoise.

Calcul du rendement d'extraction des composés bioactifs d'armoise et de cannelle

Le rendement d'extraction représente l'efficacité de l'extraction d'un composé à partir d'un échantillon.il correspond au rapport entre la quantité de soluté extraite et la quantité initialement présente ou percolée **(Pichon ; 2023).**

La formule

R : Rendement d'extraction.

M1 : masse de l'extrait obtenu.

M2 : masse initiale de la matière utilisée pour l'extraction.

2. Caractérisation physicochimique des poudres d'armoise et de cannelle

1.2. Détermination de la teneur en eau

Le principe

La teneur en eau est mesurée par la dessication de l'échantillon dans une étuve ventilée à 103°C jusqu'à poids constant (24 heures) **((Djaref *et al;*2022).**

Mode opératoire

- Peser 5g de poudre d'armoise et de cannelle.
- Déposer les échantillons dans des capsules préalablement séchées et tarées.
- Introduire les capsules dans une étuve réglée à 105 °C pendant 24h.
- Retirer les capsules puis les placer dans un dessiccateur pour refroidissement.
- Peser les capsules après séchage.
- Calculer la teneur en eau à partir de la perte de masse obtenue.

Expression des résultats

La teneur en eau est calculée selon la formule suivante :

AVEC :

M1 : la masse de capsule + matière fraiche avant étuvage.

M2 : la masse de l'ensemble après étuvage.

P : la prise d'essai.

2.2. Détermination de l'acidité titrable

1. Principe

Le principe est basé sur le titrage de l'acidité d'une solution aqueuse des poudres de cannelle et d'armoise par une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 0,1 N. **(Djaref *et al* ; 2022).**

2. Mode opératoire

- On pèse avec précision environ 1 g de poudre de cannelle ou d'armoise broyée.
- L'échantillon est introduit dans une fiole conique contenant 10 mL d'eau distillée chaude, récemment bouillie et refroidie.
- Le mélange est agité jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.
- Un réfrigérant à reflux est adapté à la fiole conique, puis le mélange est chauffé au bain-marie pendant 30 minutes.
- Après refroidissement, le contenu de la fiole est transféré quantitativement dans une fiole jaugée de 250 mL.
- Le volume est complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée récemment bouillie et refroidie, puis le mélange est homogénéisé et filtré.
- Un volume de 25, 50 ou 100 mL de la solution obtenue est prélevé selon l'acidité présumée.
- Le prélèvement est titré par une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 0,1 N sous agitation, en présence de phénolphtaléine comme indicateur.

3. Expression des résultats

L'acidité titrable est exprimée en gramme d'acide citrique pour 100 g de produit selon la formule suivante :

Avec:

- A %: Acidité titrable exprimée en g d'acide citrique/100 g de produit
- M: Masse de l'échantillon prélevé (g)
- V_0 : Volume de la prise d'essai (mL)
- V_1 : Volume de la solution de NaOH 0,1 N utilisé pour le titrage (mL)

0,07 : Facteur de conversion en équivalent d'acide citrique.

3. Analyse phytochimique qualitative des composés bioactifs des extraits de cannelle et d'armoise :(les analyses phytochimiques qualitatives ont été réalisées selon des méthodes standards décrites dans la littérature scientifique).

1. Détection des alcaloïdes : L'extrait est dissous dans de l'acide chlorhydrique dilué, puis filtré. Le filtrat est ensuite analysé à l'aide des réactifs suivants pour la recherche d'alcaloïdes (**Iqbal *et al ; 2015*).**

Test de Dragendorff : Le filtrat est traité avec une solution d'iodure de potassium et de bismuth (réactif de Dragendorff). La formation d'un précipité rouge orangé indique la présence d'alcaloïdes (**Iqbal *et al ; 2015*).**

Test de Mayer : Le filtrat est traité avec une solution d'iodure de potassium et de mercure (réactif de Mayer). La formation d'un précipité blanc jaunâtre ou crème indique la présence d'alcaloïdes (**Iqbal *et al ; 2015*).**

2. Détection des sucres réducteurs

Test de Fehling: L'extrait est chauffé avec les solutions A et B de Fehling. La formation d'un précipité rouge indique la présence de sucres réducteurs **(Harborne;1998).**

3. Détection des saponines: Test de mousse: Une petite quantité d'extrait est agitée avec 2 ml d'eau. La persistance de la mousse produite pendant dix minutes indique la présence de saponines **(Sofowora;2008).**

4. Détection des composés phénoliques:Test au chlorure ferrique:

Traiter l'extrait avec 3 à 4 gouttes de solution de chlorure ferrique. L'apparition d'une coloration bleu-noir indique la présence de phénols**(Trease *et al*;2009).**

5. Détection des tanins: Prélever 1 ml d'extrait de plante et ajouter quelques gouttes de chlorure ferrique à 1 %. L'apparition d'une coloration brun-vert indique la présence de tanins catéchiques, tandis qu'une coloration bleu-noir indique la présence de tanins galliques(Harborne;1998).

6. Détection des flavonoïdes: Traiter l'extrait avec quelques gouttes de solution d'ammoniaque (NH_4OH). L'apparition d'une coloration jaune intense dans la partie supérieure du tube à essai indique la présence de flavonoïdes**(Trease *et al*;2009).**

7. Détection des terpénoïdes : Test de Salkowski : Mélanger 2 ml de chloroforme à la solution d'extrait et ajouter délicatement 3 ml d'acide sulfurique concentré jusqu'à formation d'une couche. Une coloration brun rougeâtre de l'interface indiquait la présence de terpénoïdes **(Sofowora ; 2008).**

8. Test des coumarines : 5 ml d'extrait ont été ajoutés à 0,5 ml de NH_4OH à 25 %. L'observation d'une fluorescence intense sous une lampe UV à 366 nm dans le tube après ajout d'ammoniaque indique la présence de coumarine (Evans ; 2009).

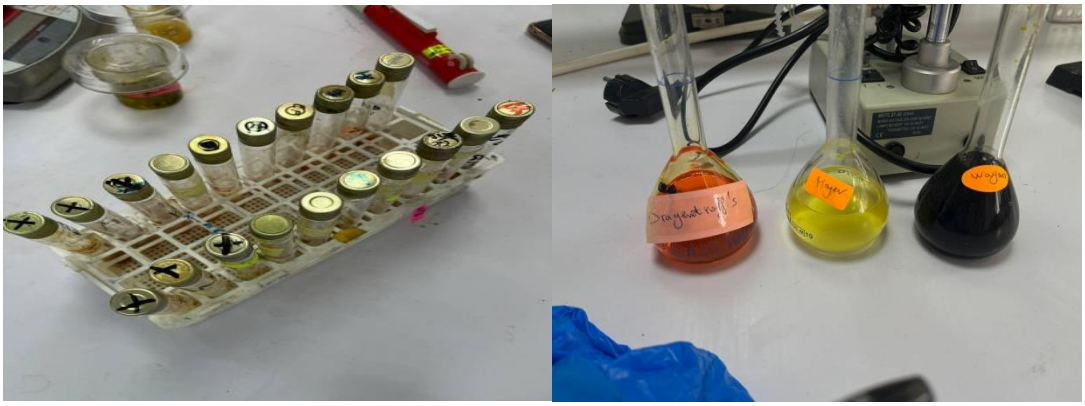


Photo 6 : Tubes contenant les tests phytochimiques réalisés avec les différents réactifs spécifiques

4. Caractérisation des huiles essentielles d'armoise et de cannelle

4.1. Paramètre physique

1. Indice de réfraction

Principe

L'indice de réfraction correspond au rapport entre la vitesse de la lumière dans le vide et sa vitesse dans l'huiles essentielle **(Djaref *et al*;2022).** Cette mesure permet d'évaluer la pureté et la qualité des huiles essentielles de cannelle et de l'armoise.

Mode opératoire

Nettoyer soigneusement le réfractomètre à l'aide d'un papier doux et d'éthanol.

Régler la température de l'appareil à 20°C.

Déposer quelques gouttes de l'huile essentielle de cannelle ou d'armoise sur le prisme du réfractomètre.

Fermer délicatement le prisme afin de répartir uniformément l'échantillon.

Lire directement la valeur de l'indice de réfraction affichée par l'appareil.

Nettoyer le prisme après chaque mesure.



Photo7 : détermination de l'indice de réfraction à l'aide d'un réfractomètre.

2. La Densité

Principe

Le principe est basé sur la mesure de la masse,à la température ambiante,le flacon utilisé s'appelle un pycnomètre.il est constitué d'un petit ballon sur lequel vient s'adapter un bouchon rodé creux surmonté d'un tube capillaire et d'une ampoule de garde**(Djaref *et al;*2022).**

Mode opératoire

Nettoyer et sécher le pycnomètre.

Peser le pycnomètre vide à l'aide d'une balance analytique.

Remplir le pycnomètre avec l'huile essentiellede cannelle ou d'armoise.

Éliminer les bulles d'air puis fermer le pycnomètre.

Peser le pycnomètre rempli.

Répéter la même opération avec l'eau distillée.

Calculer la densité à l'aide de la formule suivante :

Où :

M0 : masse du pycnomètre vide.

M1 : masse du pycnomètre rempli d'eau distillée.

M2 : masse du pycnomètre rempli d'huiles essentielle.

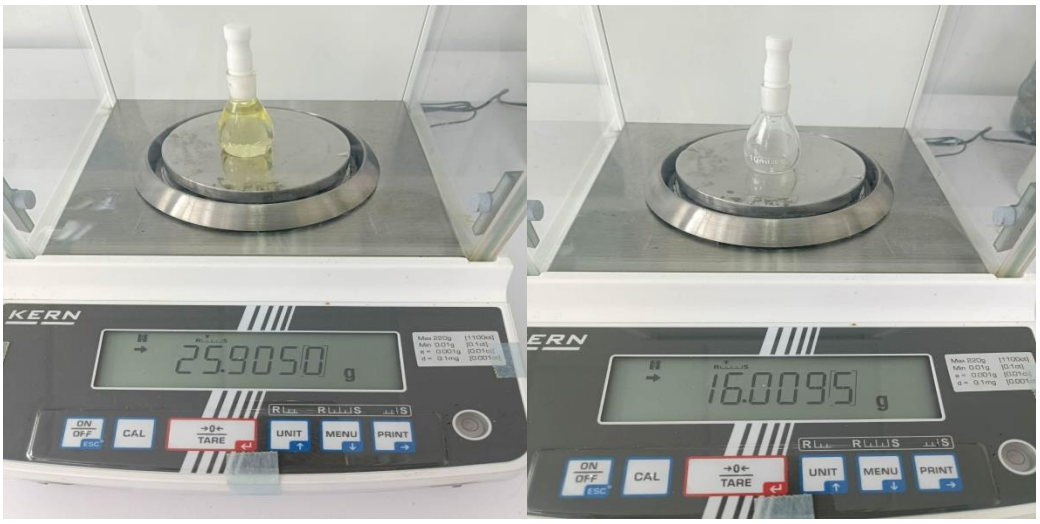


Photo 8: détermination de la densité de l'huile à l'aide du pycnomètre.

3. Viscosité

Principe

La viscosité représente la résistance d'un liquide à l'écoulement **(Britannica Editors ; 2026).** Elle permet d'apprécier la fluidité des huiles essentielles de cannelle et d'armoise.

Mode opératoire

Nettoyer le viscosimètre avant utilisation.

Introduire une quantité suffisante d'huiles essentielle dans l'appareil.

Régler la température de mesure à 20°C.

Mettre en marche le viscosimètre et mesurer le temps ou la résistance à l'écoulement selon le type d'appareil utilisé.

Noter la valeur de la viscosité affichée.

Nettoyer soigneusement l'appareil après chaque analyse.



Photo 9 : appareil de viscosimètre.

Paramètres chimiques

L'indice d'acide et l'acidité

L'hydrolyse des corps gras, qu'elle soit d'origine chimique ou enzymatique entraine la formation d'acide gras libre, dont la mesure permet d'évaluer l'état de son altération par hydrolyse **(Djaref *et al;*2022).**l'acidité peut etre exprimée de deux manières:

- L'indice d'acide (IA) : qui est le nombre de mg de potasse nécessaire pour neutraliser les acides gras libre contenus dans un gramme des corps gras. **(Djaref *et al;* 2022).**
- L'acidité (A%) : est le pourcentage d'acides gras libre exprimé conventionnellement en acide unique pour le coprah et le palmiste, en acide palmitique pour le palme et en acide oléique pour la majeure partie des corps gras **(Djaref *et al ; 2022*).**

Mode opératoire

La détermination de l'indice d'acide se fait par un titrage acido-basique **(MILOUDE, 2010):**

- Introduire 2g d'huile dans une fiole conique de 250 ml.

- Dissoudre la prise d'essai dans 100ml environ du mélange à parts égales d'éthanol et de diéthyléther préalablement neutralisé.
- Ajouter 2-3 gouttes de phénolphtaléine.
- Titrer, avec agitation, une solution éthanolique d'hydroxyde de potassium 0.1 N jusqu'à coloration de la phénolphtaléine persistant.
- A la fin en prend le volume exact de KOH consommé pour le calcul de l'indice d'acide.

Expression des résultats

L'indice d'acide est donné par la formule suivante :

Avec:

- V:le volume de potasse employé.
- N:la normalité de la solution.
- P:la masse de la prise d'essai.
- 56,1:le nombre de mg de potasse équivalent à 1 ml de soude à 0,1 N. L'acidité en (%) est calculée en équivalent acide oléique :



Photo 10 : réalisation du test d'acidité de l'huile.

Test du piégeage du radical DPpH

Le DPpH (2,2-Diphényl-1- picrylHydrazyl) est un radical libre stable qui possède un électron célibataire sur l'atome d'azote, il est de couleur violacée qui absorbe à 517nm **(Chaabi, 2008).** II

fut l'un des premiers radicaux libres utilisé pour étudier la relation Structure activité antioxydante des composés phénoliques **(Popovici, 2009).**

En présence d'un antioxydant l'électron célibataire devient apparié, ce qui conduit à la décoloration de DPpH du violet (forme radicalaire DPpH) au jaune (forme réduite DPpH-H) (Fig.22) (Popovici, 2009). Cette décoloration représente donc la capacité d'extrait de piéger ce radical.

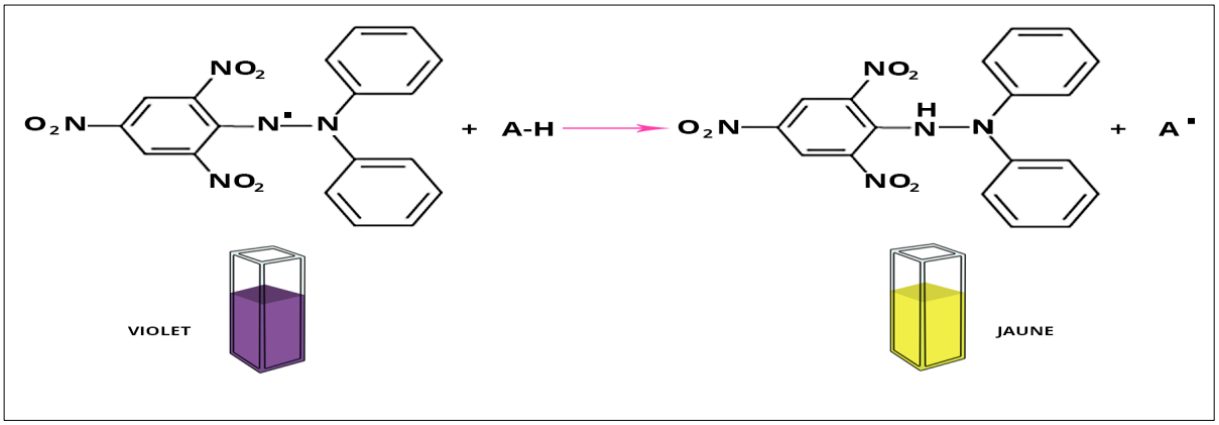


Figure 4: Réaction d'un antioxydant avec le radical DPpH (Diouf et al.2023)

Mode opératoire

7. Une solution de DPpH a été préparée en dissolvant 2,4 mg de DPpH dans 100 mL de méthanol.
8. Dans un tube à essai, 925 µL de la solution de DPpH ont été mélangés avec 25 µL d'huiles essentielle de cannelle ou d'huiles essentielle d'armoise.
9. Le volume final du mélange réactionnel était de 1000 µL.
10. Ensuite, 1 mL du mélange a été placé à l'abri de la lumière pendant 30 minutes à température ambiante.
11. Après incubation, l'absorbance a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible à une longueur d'onde de 517 nm.
12. Un témoin contenant uniquement la solution de DPpH et le méthanol a été préparé dans les mêmes conditions.

Calcul du pourcentage d'inhibition

Le pourcentage d'activité antioxydante a été calculé selon la formule suivante :

Avec:

A0: absorbance du témoin.

A1: absorbance de l'échantillon.

Évaluation de l'activité antibactérienne

L'objectif de cette étude est de déterminer que les huiles essentielles de l'armoise et de cannelle ont une activité inhibitrice sur les bactéries. L'évaluation de l'activité antibactérienne a été réalisée par la méthode de diffusion de disque sur un milieu gélose **(Bammou *et al.*, 2015).**

Protocole

- **Préparation des solutions mères et filles d'extrait**

Les huiles essentielles ont été dissous dans l'éthanol 50% pour préparer les

Différentes concentrations avec des dilutions en séries (10 dilutions), sachant que la

Concentration de la solution mère de chaque huile essentielle est de 200 mg/ml.

- **Préparation des cultures**

Les différentes espèces bactériennes ont été repiquées par la méthode des stries,

Puis incubées à 37 °C afin d'obtenir des colonies fraiches qui vont servir à la préparation de l'inoculum.

- **Préparation de l'inoculum**

A partir des cultures bactériennes, quelques colonies bien isolées et identiques ont été prélevées à l'aide d'une pipette pasteur scellée, cette dernière a été déchargée dans 9 ml l'eau physiologique stérile (0.9%). La suspension bactérienne a été bien agitée. La turbidité de l'inoculum a été ajustée à 0.5 Mc Farland.

- **Préparation du milieu de culture**

La gélose de Muller-Hinton prête à l'usage a été coulée dans des boites de pétrie stériles. Les boites ont été séchées pendant 30 min à température ambiante avant d'emploi.

- **Ensemencement**

Après l'ajustement de la turbidité de la suspension servant d'inoculum, nous avons trempé un écouvillon stérile dans la suspension. Ce dernier a servi d'étaler la surface entière de la gélose à trois reprises, de haut en bas, en stries serrées. Après chaque application, la boîte a été tournée de 60° environ en vue d'assurer une distribution homogène de l'inoculum.

Enfin, l'ensemencement s'est achevé en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose.

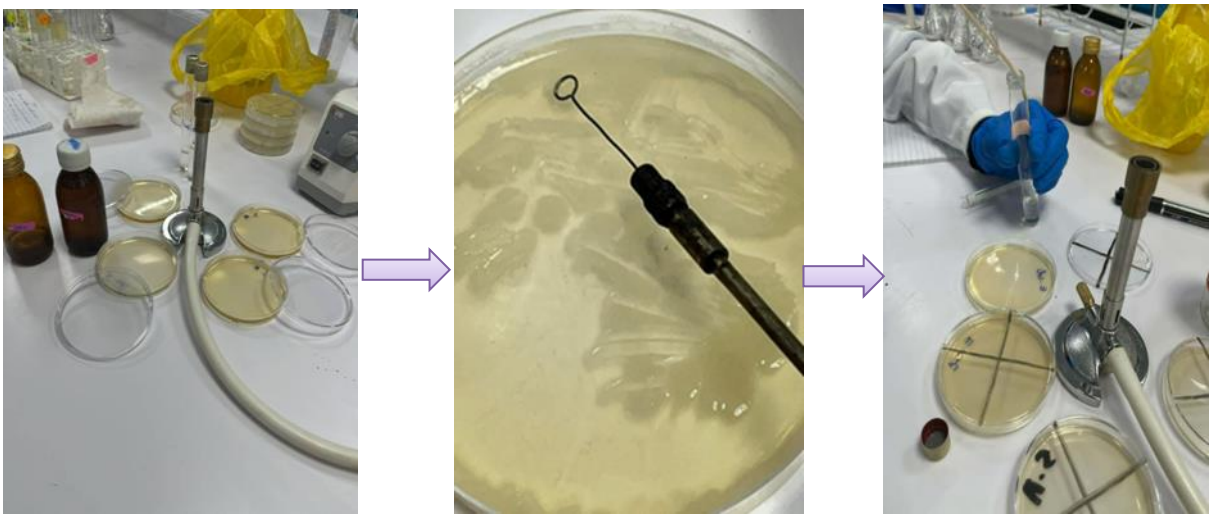
- **Préparation des disques**

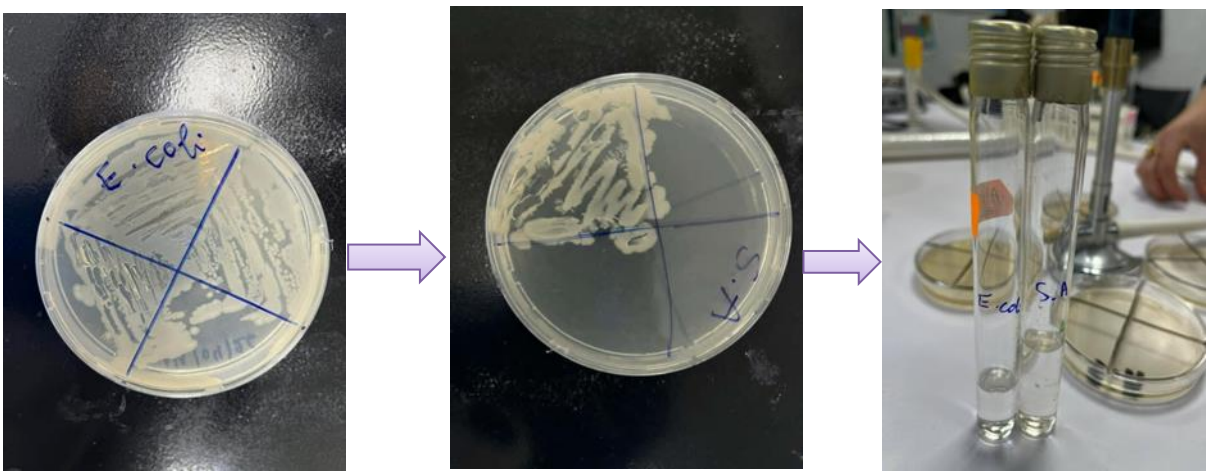
Des disques de 6 mm de diamètre découpés sur papier Wattman N°1, stérilisés, ont été imprégnés à raison de 20 µL d'huiles essentielle. à l'aide d'une pince stérile les disques ont été déposés aseptiquement à la surface du milieu préalablement ensemencé. Les boites ont été incubées pendant 18 à 24 h à 37°C.

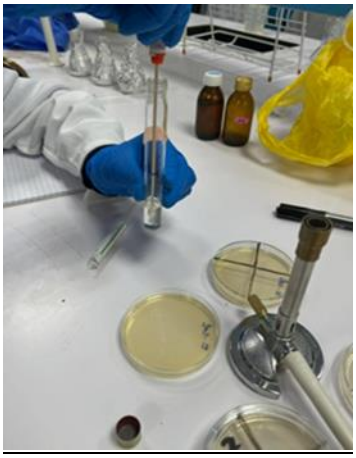
Lecture des résultats

Après incubation l'effet des huiles essentielles se traduit par l'apparition d'une zone d'inhibition circulaire transparente autour de disque correspondant à l'absence de la croissance bactérienne. L'activité antibactérienne a été déterminée à l'aide d'une règle mesurant le diamètre de la zone d'inhibition, plus le diamètre de cette zone est grand plus la souche est sensible (Choi et al., 2006). La zone d'inhibition des souches vis à- vis des huiles essentielles et interprétée selon Celikel et Kavas (2008):

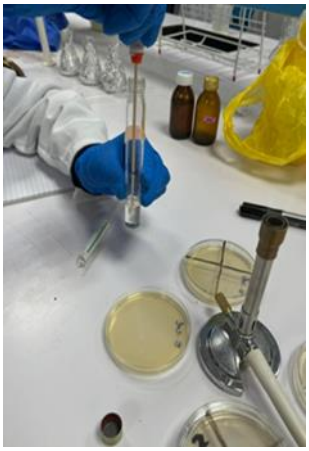
- Résistante : diamètre inférieur à 8 mm.
- Sensible : diamètre compris entre 9 et 14 mm.
- Très sensible : diamètre compris entre 15 et 19 mm.
- Extrêmement sensible : diamètre supérieur à 20 mm

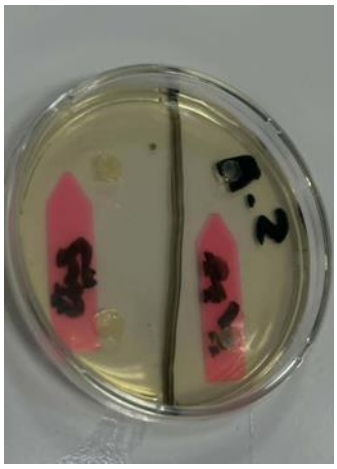



E. coli





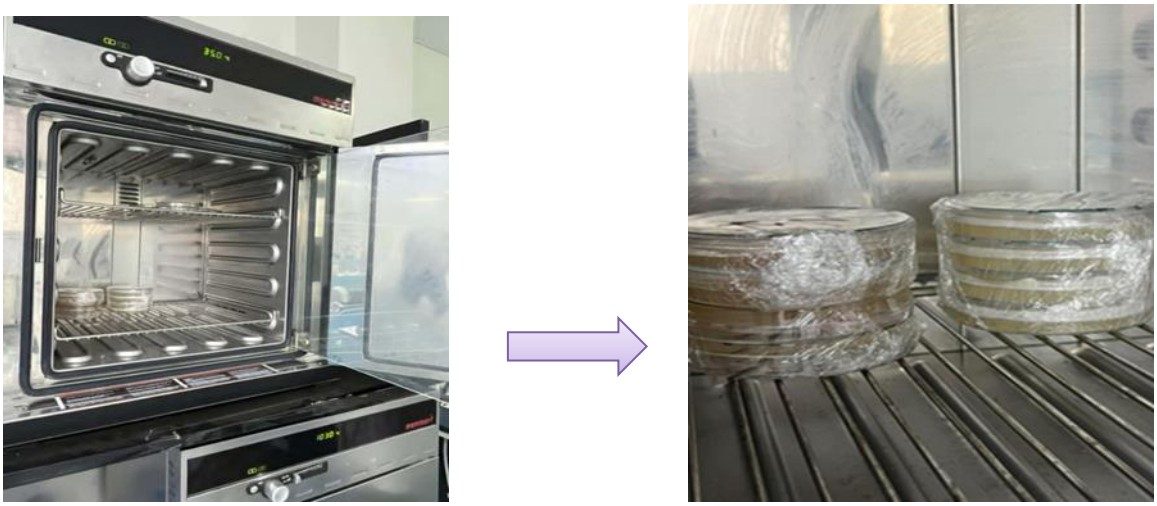


Photo11 : Les étapes de réalisation de l'ativité antibactérienne

Test d'inhibition de l'α-amylase

Le test d'inhibition de l'α-amylase permet d'évaluer la capacité d'un extrait ou d'un composé à réduire l'activité de l'enzyme α-amylase, responsable de l'hydrolyse de l'amidon en sucres réducteurs. L'activité enzymatique résiduelle est mesurée par méthode colorimétrique (DNS), et une diminution de l'absorbance indique une inhibition **(Bernfeld;1955).**

Remarque :

L'essai d'inhibition de l'α-amylase n'a pas pu être réalisé dans le cadre de cette étude en raison de l'indisponibilité des réactifs et des équipements analytiques requis au sein du laboratoire universitaire. Par ailleurs, les contraintes matérielles et organisationnelles n'ont pas permis d'effectuer cette analyse au niveau d'une autre structure spécialisée.

2 Nos produits : une gomme thérapeutique pour les diabétiques.

1. Objectif

L'objectif de ce travail est la formulation d'une gomme thérapeutique naturelle à base d'huiles essentielles de Cannelle (*Cinnamomum verum*) et d'Armoise *(Artemisia herba-alba*.), en utilisant la gomme arabique comme matrice principale et la gélatine comme agent structurant. Cette

formulation vise à obtenir une gomme mastiquable pouvant contribuer au contrôle glycémique grâce aux propriétés biologiques des huiles essentielles sélectionnées.

2. Matériel et réactifs

2.1 Matériel

- Balance analytique
- Bécher
- Agitateur magnétique
- Plaque chauffante
- Mortier et pilon
- Spatule
- Moules en silicone
- Micropipettes
- Papier aluminium
- pH-mètre

2.2 Réactifs

- Gomme arabique en poudre (30 g)
- Gélatine alimentaire (3 g)
- Eau distillée (20 mL + quantité pour hydratation de la gélatine)
- Glycérol alimentaire (5 mL)
- stévia (3 g)
- Huile essentielle de cannelle (0,3 mL)
- Huile essentielle d’armoise (0,3 mL)
- Tween 80 (1 mL)

- Amidon de maïs (antiadhésif).
- Eau distillée



Photographie 12:les ingrédients utilisés pour la préparation de la gomme thérapeutique

3. Principe

La gomme arabique constitue une matrice polysaccharidique naturelle formant un réseau viscoélastique capable d'encapsuler des composés actifs. La gélatine, protéine gélifiante, est incorporée afin de renforcer la structure polymérique et d'améliorer les propriétés mécaniques de la gomme (élasticité, cohésion et stabilité).

Les huiles essentielles de cannelle et d'armoise sont dispersées dans cette matrice à l'aide d'un émulsifiant, permettant une distribution homogène et une libération progressive des composés bioactifs.

4. Les composants du chewing-gum:

Le tableau 5 ci-dessous présente la composition de la gomme thérapeutique, exprimée en quantités et en pourcentages relatifs de chaque constituant entrant dans la formulation.

Tableau 5. Composition du chewing-gum thérapeutique.

Composant	**Quantité**	**pourcentage**
Gomme arabique	30g	47,92

Gélatine alimentaire	3g	4,79
Eau distillée	20ml	31,95
Glycérol	5ml	7,99
Stévea	3g	4,79
Huile essentielle de cannelle	0,3ml	0,48
Huile essentielle d'armoise	0,3ml	0,48
Tween 80	1ml	1,60

5. Mode opératoire

5.1 Préparation de la base gommeuse

30 g de gomme arabique sont pesés avec précision et introduits dans un bécher

20 mL d'eau distillée sont ajoutés progressivement sous agitation continue afin d'assurer une dispersion homogène.

Le mélange est chauffé à 40–50°C sous agitation jusqu'à obtention d'une solution visqueuse et homogène.

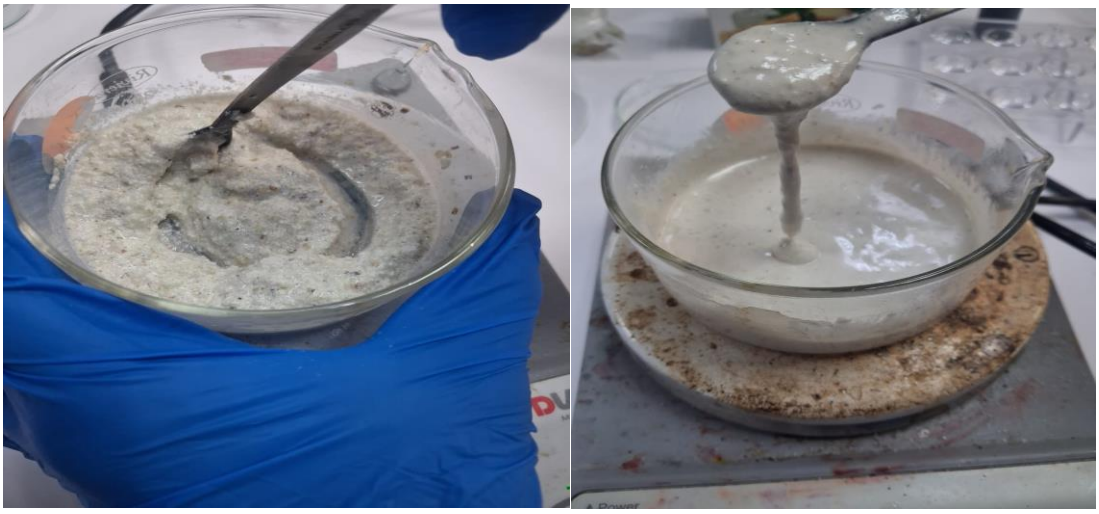


Photo 13 : Préparation de la base gameuse

5.2 Incorporation des agents hydratants et édulcorants

5 mL de glycérol sont ajoutés afin d'améliorer la plasticité et l'élasticité de la formulation.

Ensuite, 3 g de xylitol (ou stévia) sont incorporés sous agitation continue jusqu'à dissolution complète.



Photo 14 : incorporation des agents hydratants et édulcorants

5.3 Émulsification et incorporation des huiles essentielles

1 mL de Tween 80 est ajouté afin de faciliter la dispersion des huiles essentielles dans la phase aqueuse.

Les huiles essentielles sont ensuite incorporées progressivement :

0,3 mL d'huiles essentielle de cannelle

0,3 mL d'huiles essentielle d'armoise

L'ajout est réalisé sous agitation douce et continue afin d'obtenir une émulsion homogène.

Un arome de menthe est ajouté, selon les besoins, dans le but d'améliorer les qualités organoleptiques du produit, notamment son gout.



Photo15 : émulsification et incorporation des huiles essentielles

5.4 Préparation et incorporation de la gélatine

3 g de gélatine alimentaire sont d'abord hydratés dans une petite quantité d'eau distillée froide afin de permettre leur gonflement.

Après hydratation complète, la gélatine est dissoute par chauffage doux à 40–50°C sous agitation continue jusqu'à obtention d'une solution claire.

Cette solution est ensuite incorporée progressivement au mélange, sous agitation constante, afin de former une matrice biopolymérique homogène et stable.



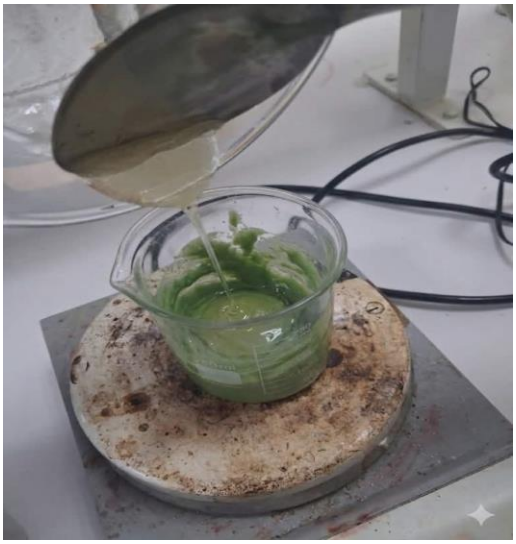


Photo 16 : préparation et incorporation de la gélatine

5.5 Moulage

La préparation finale est coulée dans des moules en silicone préalablement saupoudrés d'amidon de maïs afin d'éviter l'adhérence.

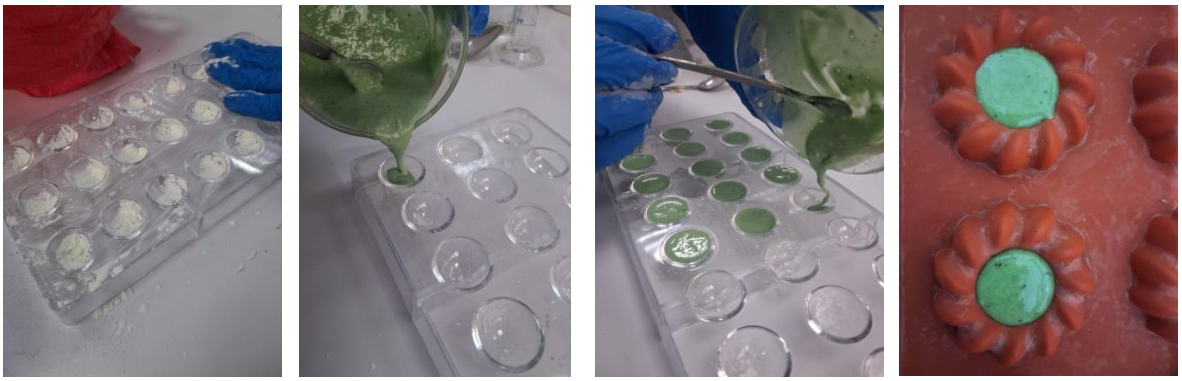


Photo 17 : moulage de produit

5.6 Séchage et conditionnement

Les gommes sont laissées à température ambiante pendant 24 à 48 heures jusqu'à solidification complète.

Après démoulage, elles sont conservées dans des récipients hermétiques, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.évaluation des propriétés physicochimiques, technologiques et organoleptiques de la gomme thérapeutique

Les analyses réalisées dans cette étude ont pour objectif d'évaluer les propriétés physicochimiques, technologiques et organoleptiques de la gomme thérapeutique à base de gomme arabique. Ces tests permettent de vérifier la qualité, la stabilité ainsi que l'acceptabilité du produit fini.

1. Détermination du pH

Un gramme de gomme thérapeutique a été pesé puis découpé en petits fragments. L'échantillon a été dispersé dans 10 mL d'eau distillée et agité pendant 30 minutes afin d'obtenir une suspension homogène. Le pH a ensuite été mesuré à l'aide d'un pH-mètre préalablement étalonné.



Photo 18 : évaluation de pH du produit.

2. Test d'homogénéité

L'homogénéité de la gomme a été évaluée par observation visuelle. Les échantillons ont été examinés afin de vérifier l'uniformité de la couleur, l'absence de grumeaux ainsi que l'absence

de séparation de phase. Plusieurs fragments ont été découpés puis comparés afin d'évaluer l'uniformité de leur texture.

3. Évaluation de la texture et de l'élasticité

Une gomme a été soumise à une légère compression manuelle afin d'évaluer sa souplesse, son élasticité et sa résistance mécanique. Les caractéristiques observées ont été classées qualitativement en trois niveaux: faible, moyenne ou élevée.

4. Détermination du temps de mastication

Les échantillons de gomme ont été soumis à une mastication volontaire. Le temps nécessaire jusqu'à la perte du goût, au durcissement ou à la désagrégation de la gomme a été mesuré à l'aide d'un chronomètre. Le temps moyen de mastication a ensuite été déterminé.

5. Test de stabilité

Les échantillons ont été conservés à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant une période de 30 jours. Des observations régulières ont été effectuées afin de détecter d'éventuelles modifications de la couleur, de l'odeur, de la texture ou l'apparition de signes de contamination microbienne.

6. Évaluation organoleptique

Une évaluation sensorielle a été réalisée sur les échantillons de gomme thérapeutique. Les paramètres étudiés comprenaient la couleur, l'odeur, le goût, la texture et l'acceptabilité générale. Les observations ont été consignées sur une fiche d'évaluation sensorielle puis analysées qualitativement.

7. Précautions

- Les huiles essentielles doivent être utilisées à faibles concentrations en raison de leur forte activité biologique.
- Toutes les manipulations doivent être réalisées dans des conditions d'hygiène strictes.
- Le produit fini doit être conservé dans des emballages hermétiques, à température ambiante et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

3. PROTOCOLE N°= 2

3.1. Élaboration du chewing-gum thérapeutique à base d'huiles essentielles de cannelle et d'armoise à base gammeuse :

3.1.1. Matériels et réactifs

- Base gommeuse : 20 g
- Glycérol : 2 mL
- Édulcorant (STEVEA) : 1 g
- Huile essentielle de cannelle : 0,1 mL
- Huile essentielle d'armoise : 0,1 mL
- Arôme de citron : quelques gouttes

3.1.2. Matériel utilisé

- Balance analytique
- Bécher
- Bain-marie
- Spatule
- Mortier et pilon
- Surface de façonnage
- Couteau ou emporte-pièce
- Papier sulfurisé



Figure 25: ingrédient utilisés dans la formulation de la gomme thérapeutique

3.2. Procédure de préparation

3.2.1. Étape 1 :

3.2.1.1. Ramollissement de la base gommeuse

Vingt grammes de base gommeuse ont été pesés puis placés dans un bécher propre et sec. La base a été chauffée au bain-marie à une température comprise entre 50 et 60 °C jusqu'à obtention d'une masse souple et homogène.



Figure 26: préparation et pesée de la base gammeuse

3.2.2. Étape 2 :

Ajout du plastifiant

Deux millilitres de glycérol ont été incorporés progressivement à la base ramollie sous agitation continue afin d'améliorer la souplesse et l'élasticité du produit final.

3.2.3. Étape 3 :

Incorporation des principes actifs

Après retrait du bain-marie et léger refroidissement du mélange, les huiles essentielles de cannelle et d'armoise ont été ajoutées successivement. L'édulcorant a ensuite été incorporé, suivi de quelques gouttes d'arôme de citron afin d'améliorer les caractéristiques organoleptiques du chewing-gum.

3.2.4. Étape 4 :

Homogénéisation et façonnage

Le mélange a été malaxé jusqu'à homogénéisation complète. La pâte obtenue a été déposée sur une surface propre puis étalée manuellement. Elle a ensuite été découpée en unités rectangulaires de masse approximative de 2 g.



Figure 27: homogénéisation de la pate gammeuse

3.2.4. Étape 5 :

Stabilisation

Les unités obtenues ont été laissées à température ambiante pendant 24 heures afin d'assurer leur stabilisation avant les essais d'évaluation.

Évaluation du chewing-gum thérapeutique

Afin d'évaluer la qualité du chewing-gum thérapeutique obtenu, plusieurs essais ont été réalisés portant sur les caractéristiques organoleptiques, l'uniformité de masse et la stabilité du produit.

1. **Évaluation organoleptique**

L'évaluation organoleptique a été réalisée par observation directe du produit final. Les paramètres étudiés comprenaient la couleur, l'odeur, le goût, la texture et l'aspect général du chewing-gum.

4. Uniformité de masse

Dix unités de chewing-gum ont été sélectionnées au hasard et pesées individuellement à l'aide d'une balance analytique. La masse moyenne a ensuite été calculée afin de vérifier l'homogénéité des unités produites.

5.Étude de stabilité à température ambiante

Les chewing-gums ont été conservés à température ambiante dans un emballage hermétique pendant une période de 30 jours. Des observations périodiques ont été effectuées afin de détecter d'éventuelles modifications de la couleur, de l'odeur, de la texture ou de l'aspect général.

6. Test d'acceptabilité sensorielle

Le produit a été soumis à une évaluation sensorielle auprès d'un groupe de volontaires. Les participants ont été invités à apprécier le goût, l'odeur, la texture et l'acceptabilité générale du chewing-gum à l'aide d'un questionnaire simple.

7. Détermination du Ph

La détermination du ph de la gomme thérapeutique a été effectuée en dissolvant une quantité de l'échantillon dans l'eau distillée, puis en mesurant le ph à l'aide d'un ph-mètre calibré La mesure a été répétée plusieurs fois afin d'obtenir une valeur moyenne fiable, permettant d'évaluer l'acidité et la compatibilité du produit pour une utillisation buccale

Chapitre V : Résultats et discussion

V.1. Résultats phytochimiques, physico-chimiques et biologiques des extraits

Les résultats expérimentaux portent sur le rendement d'extraction, la teneur en eau, le criblage phytochimique qualitatif, les paramètres physico-chimiques, l'activité antioxydante par le test DPpH et l'activité antibactérienne des extraits d'armoise et de cannelle.

V.1.1. Rendement d'extraction

L'extraction des composés bioactifs a été réalisée à partir de 30 g de matière végétale sèche pour chaque espèce étudiée. Les résultats montrent une différence nette entre les deux extraits : l'armoise présente le rendement le plus élevé, tandis que la cannelle donne un rendement plus faible.

Tableau 12. Rendement d'extraction des extraits d'armoise et de cannelle.

Espèce	**Masse initiale utilisée dans le calcul**	**Masse d'extrait**	**Rendement**
Armoise	30 g	4,926 g	16,42 %
Cannelle	30 g	1,392 g	4,64 %

Cette différence peut être expliquée par la nature morphologique et chimique des deux matières végétales. L'armoise, constituée principalement de parties aériennes, peut libérer plus facilement les composés solubles dans le solvant d'extraction. En revanche, la cannelle est une écorce plus fibreuse et plus lignifiée, ce qui peut limiter la diffusion des composés actifs dans le solvant. Un rendement élevé ne signifie cependant pas nécessairement une activité biologique plus forte, car l'efficacité dépend surtout de la nature des composés extraits.

V.1.2. Teneur en eau

La teneur en eau des échantillons a été évaluée par différence de masse avant et après séchage. Les résultats montrent que l'armoise présente une teneur en eau plus élevée que la cannelle.

Tableau 13. Teneur en eau des échantillons d'armoise et de cannelle.

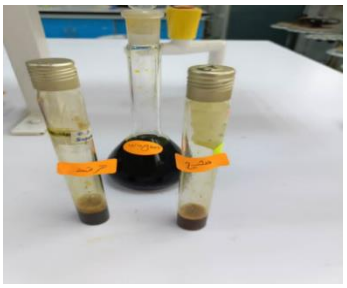
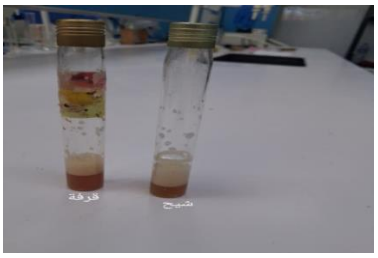
Espèce	**Masse avant séchage**	**Masse après séchage**	**Teneur en eau**
Armoise	28,02 g	27,96 g	6 %
Cannelle	21,31 g	21,293 g	1,7 %

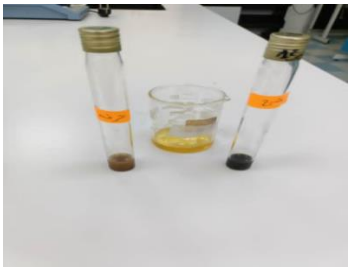
La teneur en eau plus importante chez l'armoise peut être liée à la nature des tissus végétaux utilisés. La cannelle, étant une écorce sèche et aromatique, présente une faible humidité, ce qui favorise la conservation de la matière végétale en limitant le développement microbien et les réactions d'altération.

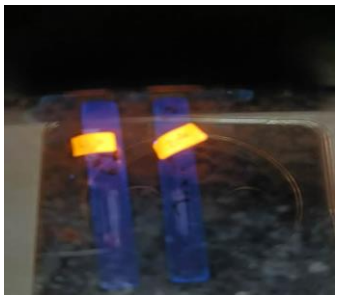
V.1.3. Criblage phytochimique qualitatif

Le criblage phytochimique a permis de mettre en évidence plusieurs familles de métabolites secondaires dans les extraits d'armoise et de cannelle. Les résultats sont exprimés selon l'intensité de la réaction : absence (-), faible présence (+), présence moyenne (++) et forte présence (+++).

Tableau 8. Profil phytochimique qualitatif des extraits d'armoise et de cannelle.

Métabolites secondaires	**Armoise**	**Cannelle**	Photo
Alcaloïdes	+	-	
Saponines	+	+++	

Sucres réducteurs	-	++	
Composés phénoliques	++	+	
Tanins	+++	+++	
Flavonoïdes	+	-	
Terpénoïdes	+	++	

Coumarines	+	+	

L'extrait d'armoise montre une composition diversifiée, marquée par la présence d'alcaloïdes, de composés phénoliques, de tanins, de flavonoïdes, de terpénoïdes et de coumarines. La cannelle se distingue surtout par une forte présence de saponines et de tanins, ainsi qu'une présence moyenne de sucres réducteurs et de terpénoïdes. La richesse des deux extraits en tanins est particulièrement intéressante, car ces composés peuvent contribuer aux activités antioxydantes et antibactériennes.

V.1.4. Paramètres physico-chimiques

Les paramètres physico-chimiques étudiés comprennent l'indice de réfraction, la densité, la viscosité et l'acidité. Ces paramètres permettent d'évaluer la qualité des extraits obtenus et leur aptitude à être intégrés dans une formulation naturelle.

Tableau 9. Paramètres physico-chimiques des extraits d'armoise et de cannelle.

Paramètre	**Armoise**	**Cannelle**
Indice de réfraction	1,470-1,481	1,603-1,622
Densité	0,91	0,98
Viscosité	Faible	Faible
Acidité / indice calculé	15,42 %	11,22 %

L'indice de réfraction plus élevé de la cannelle peut être lié à sa richesse en composés aromatiques volatils et lipophiles. La densité de la cannelle est également légèrement supérieure à celle de l'armoise. La faible viscosité observée pour les deux extraits constitue un avantage technologique, car elle facilite leur incorporation dans une matrice de chewing-gum. Les valeurs d'acidité doivent toutefois être vérifiées si plusieurs calculs différents existent dans les feuilles de résultats.

V.1.5. Activité antioxydante par le test DPpH

L'activité antioxydante des extraits a été évaluée par la méthode DPpH. Le changement de couleur vers le jaune indique la réduction du radical libre DPpH, ce qui confirme la présence d'une activité antioxydante.

Tableau 10. Activité antioxydante des extraits évaluée par le test DPpH.

Espèce	**Absorbance du blanc**	**Absorbance de l'extrait**	**Inhibition DPpH**
Armoise	0,669	0,242	63,83 %
Cannelle	0,669	0,239	64,28 %

Les deux extraits présentent une activité antioxydante importante et très proche. La cannelle montre une inhibition légèrement supérieure à celle de l'armoise, mais la différence reste faible. Cette activité peut être attribuée à la présence de composés phénoliques, de tanins, de flavonoïdes et de terpénoïdes, connus pour leur capacité à neutraliser les radicaux libres.

V.1.6. Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne a été évaluée par la méthode de diffusion sur gélose. Les zones d'inhibition obtenues indiquent une activité antibactérienne faible à modérée.

Tableau 11. Activité antibactérienne des extraits contre les souches testées.

Souche bactérienne	**Zone d'inhibition observée**
Staphylococcus aureus	8 mm
Escherichia coli	12 mm

Cette activité peut être expliquée par la présence de tanins, de composés phénoliques, de flavonoïdes et de terpénoïdes. Ces familles chimiques peuvent agir par altération de la membrane bactérienne, inhibition enzymatique et perturbation de la croissance microbienne. Dans le cadre du développement d'un chewing-gum naturel, ces résultats sont intéressants, car les composés végétaux peuvent contribuer à limiter la croissance de certaines bactéries buccales.

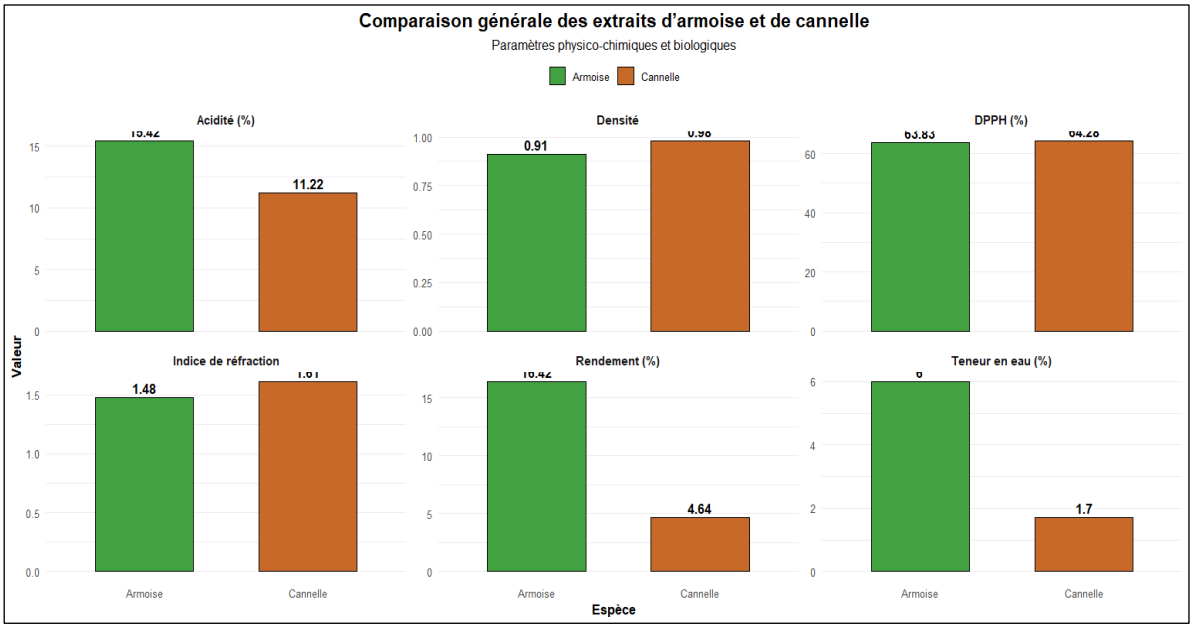


Figure 22: Comparaison générale des paramètres physico-chimiques et biologiques des extraits d'armoise et de cannelle.

La figure 1 résume les principaux paramètres étudiés pour les extraits d'armoise et de cannelle, notamment le rendement d'extraction, la teneur en eau, l'activité antioxydante, la densité, l'acidité et l'indice de réfraction. Les résultats montrent que l'armoise présente le rendement d'extraction le plus élevé, avec 16,42 %, contre seulement 4,64 % pour la cannelle. Cette différence peut être expliquée par la nature des parties végétales utilisées. L'armoise, constituée de parties aériennes plus tendres, facilite la libération des composés extractibles, tandis que la cannelle, sous forme d'écorce, possède une structure plus fibreuse qui peut limiter l'extraction.

La teneur en eau est également plus élevée chez l'armoise (6 %) que chez la cannelle (1,7 %). Cette différence reflète la nature morphologique des deux plantes : l'armoise contient des tissus végétaux plus hydratés, alors que la cannelle est une écorce naturellement sèche. Cette faible humidité de la cannelle peut favoriser sa conservation, mais peut aussi réduire la diffusion des composés actifs pendant l'extraction.

Concernant l'activité antioxydante, les deux extraits présentent des valeurs très proches. L'extrait d'armoise montre une inhibition du radical DPPH de 63,83 %, tandis que l'extrait de cannelle

présente une valeur légèrement supérieure de 64,28 %. Cela montre que, malgré son rendement plus faible, la cannelle possède un pouvoir antioxydant comparable à celui de l'armoise. Cette observation indique que la quantité d'extrait obtenue ne reflète pas toujours directement l'intensité de l'activité biologique.

Les paramètres physico-chimiques montrent aussi certaines différences entre les deux extraits. La cannelle présente une densité et un indice de réfraction légèrement supérieurs à ceux de l'armoise, ce qui peut être lié à sa richesse en composés aromatiques et lipophiles. En revanche, l'armoise présente une acidité plus élevée. Globalement, ces résultats montrent que les deux extraits possèdent des profils complémentaires : l'armoise se distingue par un meilleur rendement et une plus grande diversité phytochimique, tandis que la cannelle se distingue par une activité antioxydante légèrement supérieure et une richesse en saponines et terpénoïdes.

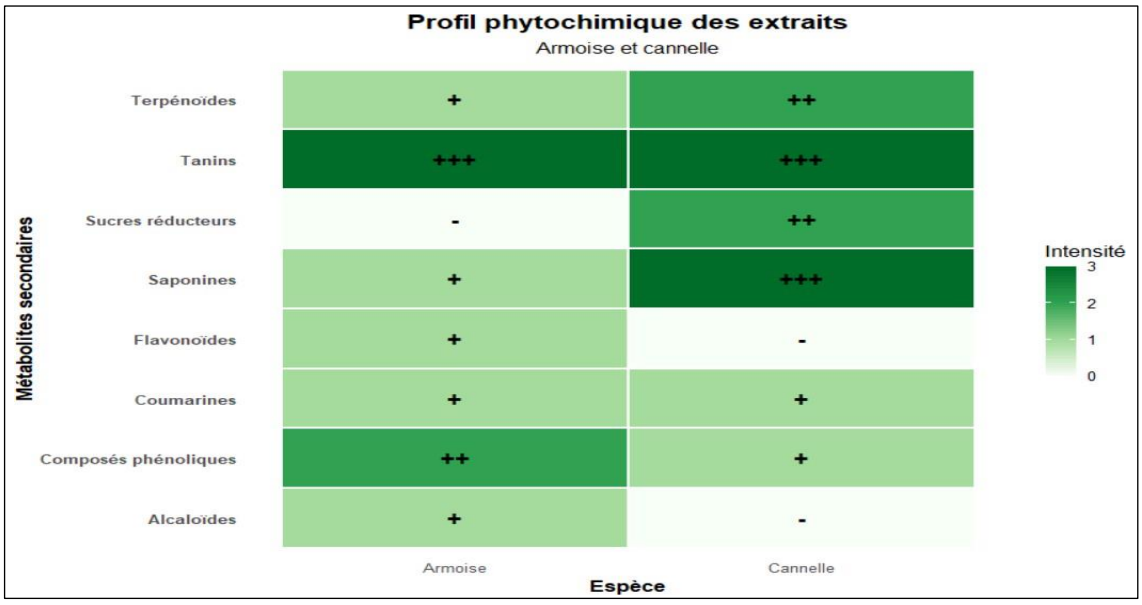


Figure 23: Profil phytochimique qualitatif des extraits d'armoise et de cannelle

La figure 2 présente le profil phytochimique qualitatif des extraits d'armoise et de cannelle. Les résultats montrent que les deux extraits sont caractérisés par une forte présence de tanins (+++), ce qui indique leur richesse en composés à potentiel biologique important. L'extrait d'armoise présente une composition plus diversifiée, marquée par la présence d'alcaloïdes,

de composés phénoliques, de flavonoïdes, de terpénoïdes et de coumarines. Cette diversité phytochimique peut expliquer en partie son potentiel antioxydant et antibactérien.

En revanche, l'extrait de cannelle se distingue par une forte présence de saponines (+++) et de tanins (+++), ainsi qu'une présence moyenne de sucres réducteurs et de terpénoïdes (++).

L’absence apparente d’alcaloïdes et de flavonoïdes dans l’extrait de cannelle peut être liée à la nature de la matière végétalee utilisée, au solvant d’extraction ou à la sensibilité des tests qualitatifs employés.

Ces résultats confirment que les deux plantes possèdent une richesse en métabolites secondaires. Les tanins, les composés phénoliques, les flavonoïdes et les terpénoïdes sont généralement associés aux activités antioxydantes et antimicrobiennes des extraits végétaux. Ainsi, le profil phytochimique obtenu soutient l’intérêt d’utiliser l’armoise et la cannelle dans une formulation naturelle à visée fonctionnelle, notamment dans le développement d’un chewing-gum naturel.

Conclusion partielle

Les résultats obtenus montrent que les extraits d’armoise et de cannelle présentent une composition phytochimique intéressante et des activités biologiques prometteuses. L’armoise se distingue par un rendement d’extraction plus élevé et une plus grande diversité phytochimique, tandis que la cannelle présente une activité antioxydante légèrement supérieure. L’activité antibactérienne reste faible à modérée, mais elle confirme le potentiel des deux extraits dans une formulation naturelle. Pour renforcer l’étude, il serait recommandé de réaliser des répétitions, de déterminer la concentration minimale inhibitrice et de tester les extraits contre Streptococcus mutans, une bactérie directement impliquée dans les caries dentaires.

V.2. Évaluation technologique et organoleptique du chewing-gum formulé

II. Produit formulé : chewing-gum thérapeutique

II.1. Résultats et discussion

II.1.1. Caractéristiques morphologiques du chewing-gum obtenu

Les résultats détaillés concernant les caractéristiques morphologiques du chewing-gum obtenu Sont donnés dans le tableau 12.

Tableau 12. Caractéristiques morphologiques du chewing-gum obtenu.

Caractéristiques morphologiques	**Chewing-gum obtenu**
Forme	disque
Couleur	Vert clair
Homogénéité	Homogène
Consistance	Sèche
Odeur	Parfum de menthe
Poids	2g

D'après les résultats enregistrés dans le tableau 6 et la photographie (10), La couleur du chewing-gum vert-clair, tandis que sa consistance est sèche et présente une texture dure. De manière générale, l'aspect est satisfaisant avec une agréable odeur.



Photo 20: Aspect du chewing-gum aux huiles essentielles d'armoise et cannelle

II.1.2. Caractéristiques physico-chimiques du chewing-gum d'huiles essentielles d'armoise et cannelle.

1.2.1-Discussion pour le pH = 5,0 (Chewing-gum aux HE d'armoise et cannelle)

La valeur de pH mesurée pour ce chewing-gum est de 5,0, ce qui correspond à un milieu légèrement acide. Cette acidité est nettement inférieure à la neutralité (pH 7) et se rapproche du pH naturel de la cavité buccale au repos (environ 6,2 à 7,0), mais elle est plus proche du seuil critique de déminéralisation de l'émail dentaire (généralement situé autour de pH 5,5) pour les deux protocoles

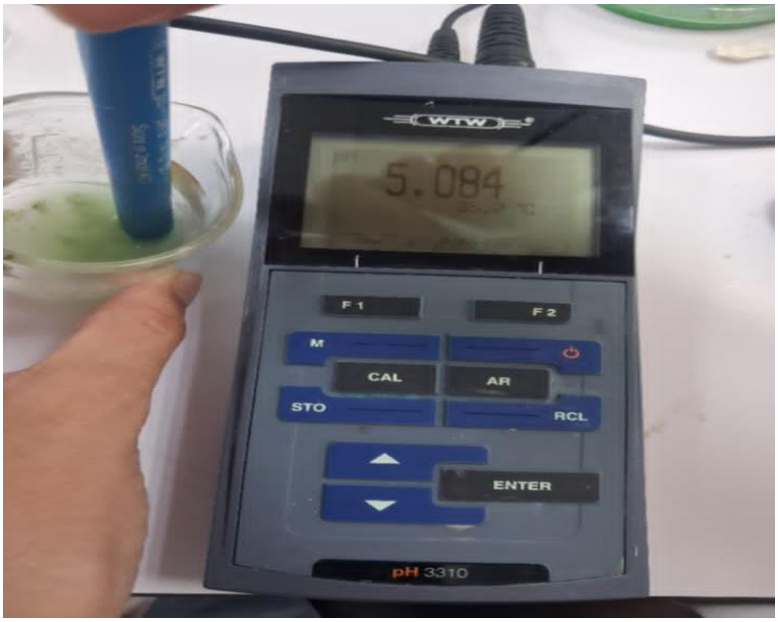


Figure 21 *:Résultat de pH dans le chewing-gum*

1.2.2-Test d'homogénéité

L'examen visuel a révélé une bonne homogénéité de la formulation : couleur verte uniforme, surface lisse et brillante, répartition régulière des particules végétaux dans la matrice. Aucune séparation de phase, fissuration ou grumeau n'a été observée. Les fragments prélevés sur plusieurs gommes étaient similaires, traduisant une bonne uniformité. Cette homogénéité est attribuée à l'incorporation progressive des huiles essentielles de cannelle (Cinnamomum verum) et d'armoise (Artemisia herba-alba) dans la matrice de gomme arabique en présence de Tween 80, favorisant leur dispersion uniforme. Elle est essentielle pour garantir une répartition régulière des principes actifs et une administration homogène lors de la mastication.

1.2.3- Texture et élasticité

La gomme présentait une texture souple, cohésive, agréable au toucher. Sous compression manuelle, légère déformation suivie d'un retour partiel à la forme initiale. Élasticité moyenne à

bonne. Aucune cassure ni effritement observé. Les propriétés mécaniques résultent de la synergie entre gomme arabique (cohésion) et gélatine (élasticité, résistance mécanique). Le glycérol a maintenu la souplesse en limitant la déshydratation. Ces caractéristiques sont recherchées pour une mastication prolongée.

1.2.4- Temps de mastication

Temps moyen: 13 ± 2 minutes. La gomme conservait sa cohésion sans désagrégation majeure. La saveur persistait plusieurs minutes avant de diminuer progressivement. Cette durée est satisfaisante pour une libération progressive des composés bioactifs des huiles essentielles. La persistance de l'arôme est liée aux huiles essentielles et à l'arôme de menthe, améliorant les qualités organoleptiques.

1.2.5- Stabilité (30 jours, température ambiante, à l'abri de la lumière)

Aucune modification significative de couleur, odeur ou texture. Absence de dessèchement excessif, ramollissement important ou contamination visible. La bonne stabilité indique des caractéristiques favorables au stockage, attribuables au pouvoir filmogène de la gomme arabique et aux propriétés antimicrobiennes des huiles essentielles de cannelle et d'armoise. La compatibilité des constituants est ainsi confirmée.

1.2.6-Évaluation organoleptique.

Tableau 13. Évaluation organoleptique du chewing-gum thérapeutique.

Paramètre	***Observation***
Couleur	Vert clair homogène
Aspect	Lisse et brillant
Odeur	Aromatique, mentholée avec notes épicée
Gout	Rafraichissant, légèrement sucré
Texture	Souple et agréable à mâcher

Acceptabilité générale	Très bonne

L'arôme de menthe a amélioré les caractéristiques sensorielles en atténuant l'intensité des huiles essentielles. La stévia a apporté une saveur sucrée adaptée aux personnes diabétiques sans sucre ajouté. L'aspect visuel homogène et la texture agréable ont contribué à l'acceptabilité globale

1. Résultats et Discussion de 2émé protocole

4.1. Évaluation organoleptique

Les chewing-gums obtenus présentaient une forme rectangulaire relativement uniforme et une surface lisse. La couleur observée était blanc jaunâtre. L'odeur était caractéristique des huiles essentielles incorporées, avec une dominance de la cannelle accompagnée d'une légère note citronnée. La texture obtenue était souple et adaptée à la mastication. L'aspect général du produit a été jugé satisfaisant.

Tableau 1. Résultats de l'évaluation organoleptique

Paramètre	**Résultat**
Couleur	Blanc jaunâtre
Odeu	Cannelle, armoise et citron
Textur	Souple
Aspect	Homogène
Forme	Rectangulaire
Acceptabilité visuelle	Satisfaisante

Les caractéristiques organoleptiques observées indiquent une bonne homogénéisation des différents constituants de la formulation. La couleur claire obtenue témoigne de l'absence de dégradation visible des ingrédients lors de la préparation. L'arôme de citron a contribué à améliorer les propriétés sensorielles du produit en apportant une note fraîche susceptible d'augmenter son acceptabilité auprès des utilisateurs. La texture souple observée peut être attribuée à l'action plastifiante du glycérol qui favorise l'élasticité de la matrice gommeuse.

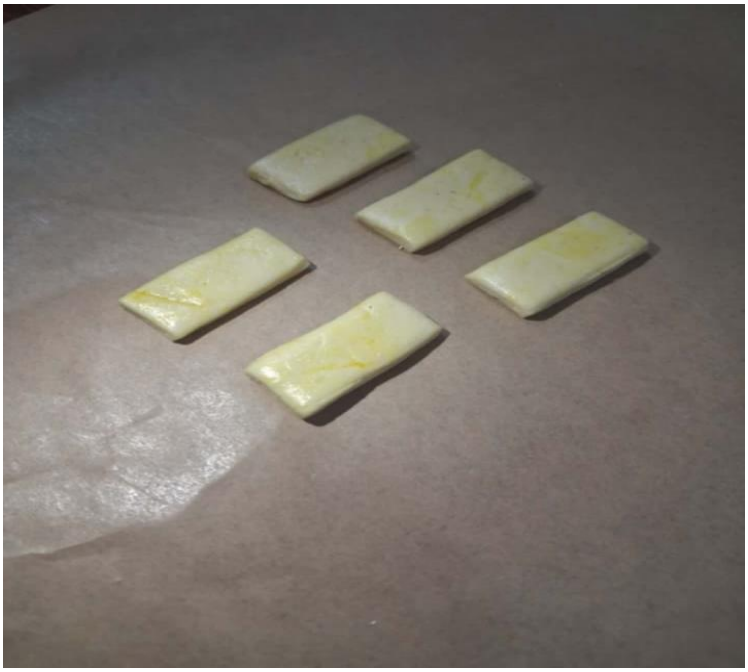


Photo 01 : produit finale

4.2. Uniformité de masse

La masse moyenne des unités produites était d'environ 2 g par chewing-gum.

Tableau 2. Résultat de l'uniformité de masse

Paramètre	**Résultat**
Masse moyenne	2,0 g
Aspect de l'uniformité	Conforme
Nombre d'unités évaluées	10

L'obtention d'une masse moyenne voisine de 2 g pour l'ensemble des unités préparées traduit une bonne maîtrise de l'étape de façonnage. Cette homogénéité est importante puisqu'elle permet une répartition plus régulière des huiles essentielles dans les différentes unités du produi

4.3. Étude de stabilité

Après conservation à température ambiante dans un emballage hermétique, aucune modification importante de la couleur, de l'odeur ou de la texture n'a été observée durant la période d'évaluation.

Tableau 3. Résultats de l'étude de stabilité

Paramètre observé	**Observation**
Couleur	Stable
Odeur	Stable
Texture	Stable
Aspect général	Aucun changement notable

Les résultats obtenus suggèrent une stabilité satisfaisante du chewing-gum thérapeutique dans les conditions de conservation étudiées. L'absence de modifications visibles pourrait être liée à la faible teneur en eau de la formulation ainsi qu'à l'utilisation d'un conditionnement approprié limitant l'exposition à l'humidité et à la chaleur.

4.4. Test d'acceptabilité sensorielle

L'évaluation sensorielle a montré une appréciation globale favorable du produit. Les participants ont particulièrement apprécié l'arôme citronné qui a permis d'atténuer le goût prononcé des huiles essentielles.

L'acceptabilité sensorielle constitue un critère essentiel pour les formes pharmaceutiques à mâcher. L'amélioration du goût grâce à l'arôme de citron pourrait favoriser l'adhésion future des utilisateurs à ce type de formulation thérapeutique.





Photo 02 : Image de chewing-gum médicinal en train de mâcher et d'étirer

Critère	**Gomme à base de gomme arabique**	**Gomme à base de Gum Base**
Coût	Faible (matière première peu coûteuse)	Plus élevé
Facilité de préparation	Simple et ne nécessite pas de conditions complexes	Nécessite un chauffage et un malaxage contrôlé
Texture	Moins élastique, tendance à s'effriter	Texture élastique et proche des chewing-gums commerciaux
Durée de mastication	Courte	Longue
Libération des principes actifs	Rapide	Progressive et prolongée

Stabilité de la formulation	Moyenne	Élevée
Acceptabilité sensorielle	Moyenne	Bonne à excellente
Aspect final	Moins homogène	Aspect professionnel et homogène
Résistance à la salive	Faible	Élevée
Potentiel de production industrielle	Limité	Très adapté
Valeur nutritionnelle	Riche en fibres naturelles	Faible
Conservation	Moyenne	Bonne stabilité dans le temps

2. **Comparaison des Types de Gomme à Mâcher**

La formulation à base de Gum Base présente des propriétés technologiques supérieures par rapport à celle formulée à base de gomme arabique. Elle offre une meilleure élasticité, une résistance mécanique plus élevée ainsi qu'une durée de mastication prolongée, ce qui favorise une libération contrôlée des principes actifs.

En revanche, la formulation à base de gomme arabique se distingue par son origine naturelle et sa richesse en fibres alimentaires. Toutefois, elle présente une texture moins homogène, une mastication plus courte et une stabilité physique plus limitée.

Ainsi, d'un point de vue technologique et industriel, la Gum Base apparaît plus adaptée à la production de chewing-gums thérapeutiques, tandis que la gomme arabique reste intéressante pour des formulations plus naturelles et simples.

Conclusion générale

Au terme de ce travail, la formulation d'un chewing-gum thérapeutique naturel à base de cannelle (Cinnamomum verum) et d'armoise blanche (Artemisia herba-alba) apparaît comme une approche intéressante pour valoriser les plantes médicinales dans le domaine des produits fonctionnels destinés à l'accompagnement du diabète. L'étude a permis d'associer une démarche bibliographique, expérimentale et technologique afin d'évaluer la faisabilité d'une gomme à mâcher contenant des composés bioactifs d'origine végétale.

Les résultats expérimentaux montrent que l'armoise présente un rendement d'extraction plus élevé, estimé à 16,42 %, par rapport à la cannelle, qui a donné un rendement de 4,64 %. La teneur en eau était de 6 % pour l'armoise et de 1,7 % pour la cannelle. Le criblage phytochimique a confirmé la présence de plusieurs familles de métabolites secondaires, notamment les tanins, les composés phénoliques, les flavonoïdes, les saponines, les terpénoïdes et les coumarines. Ces composés sont généralement associés à des effets antioxydants, antibactériens et potentiellement hypoglycémiants.

L'évaluation de l'activité antioxydante par le test DPPH a révélé une activité importante pour les deux extraits, avec 63,83 % d'inhibition pour l'armoise et 64,28 % pour la cannelle. L'activité antibactérienne a montré des zones d'inhibition de 8 mm contre Staphylococcus aureus et de 12 mm contre Escherichia coli, ce qui traduit une activité faible à modérée, mais intéressante pour une formulation naturelle. Ces résultats soutiennent l'intérêt de l'association armoise-cannelle dans un produit fonctionnel à base de composés végétaux.

Sur le plan technologique, le chewing-gum formulé a présenté des caractéristiques satisfaisantes. Le produit obtenu était de couleur vert clair, homogène, avec une odeur mentholée agréable et une texture acceptable. Le pH mesuré était de 5,0, indiquant un caractère légèrement acide. Le temps moyen de mastication était de 13 ± 2 minutes, ce qui peut favoriser une libération progressive des composés actifs. Le test de stabilité a montré que la gomme conserve ses principales caractéristiques pendant 30 jours à température ambiante et à l'abri de la lumière.

Ainsi, cette étude confirme la faisabilité de la formulation d'un chewing-gum naturel à base de cannelle et d'armoise blanche. Toutefois, ce produit doit être considéré comme une formulation complémentaire potentielle et non comme un traitement substitutif du diabète. Des travaux

supplémentaires sont nécessaires, notamment l'évaluation directe de l'effet hypoglycémiant, le test d'inhibition de l'α-amylase, la détermination des concentrations minimales inhibitrices, l'optimisation du pH, la standardisation des doses, l'étude de la stabilité à long terme et l'évaluation de la sécurité d'utilisation avant toute application pratique.

Références Bibliograpiques

Abdelmeguid, N. E., Fakhoury, R., Kamal, S. M., & Al Wafai, R. J. (2010). Effects of Nigella sativa and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic β-cells of streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Diabetes, 2(4), 256–266.

Abu-Darwish, M. S., Cabral, C., Ferreira, I. V., Gonçalves, M. J., Cavaleiro, C., Cruz, M. T., Al-bdour, T. H., & Salgueiro, L. (2015). Essential oil of common sage (Salvia officinalis L.) from Jordan: assessment of safety in mammalian cells and its antifungal and anti-inflammatory potential. BioMed Research International, 2015, 1–8.

Ait Kaki, E. H., El-Okki, A., Leghlimi, H., Djekrif-Dakhmouche, S., Bennamoun, L., & Meraihi, Z. (2012). Utilisation de la planification expérimentale pour l'optimisation de l'α-amylase par Rhizopus orysae. Revue de Microbiologie Industrielle Sanitaire et Environnementale, 6, 1–17.

Amic, D., Davidovic-Amic, D., Beslo, D., Rastija, V., Lucic, B., & Trinajstic, N. (2007). SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids. Current Medicinal Chemistry, 14(7), 827–845.

Amutha, K., & Godavari, A. (2015). Antidiabetic and phytochemical screening of Nigella sativa. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7(8), 432–436.

Anthoni, J. (2007). Synthèse enzymatique, modélisation moléculaire et caractérisation d'oligomères de flavonoïdes. Université de Lorraine.

Aouadhi, C. (2010). Toxicité de l'armoise blanche (Mémoire). Université de Guelma.

Azzi, R., Djaziri, R., Lahfa, F., Sekkal, F. Z., Benmehdi, H., & Belkacem, N. (2012). Ethno-pharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. Journal of Medicinal Plants Research, 6(10), 2041–2050.

Baba Aissa, F. (2000). Encyclopédie des plantes utiles: flore d'Algérie et du Maghreb, substances végétaux d'Afrique, d'Orient et d'Occident. Éditions Librairie Moderne, Rouiba, Algérie.

Bailey, C., & Day, C. (1989). Traditional plant medicines as treatment for diabetes. Diabetes Care, 12, 553–564.

Balan, K., Ratha, P., Prakash, G., Viswanathamurthi, P., Adisakwattana, S., & Palvannan, T. (2017). Évaluation of in vitro α-amylase and α-glucosidase inhibitory potential of N2O2 schiff base Zn complex. Arabian Journal of Chemistry, 10, 732–738.

Bandara, T., Uluwaduge, I., & Jansz, E. R. (2012). Bioactivity of cinnamon with special emphasis on diabetes mellitus: a review. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 63(3), 380–386.

Baumann, J., von Bruchhausen, F., & Wurm, G. (1980). Flavonoids and related compounds as inhibitors of arachidonic acid peroxidation. Prostaglandins, 20(4), 627–639.

Beecher, G. R. (2003). Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. Journal of Nutrition, 133(10), 3248S–3254S.

Benarba, B. (2016). Medicinal plants used by traditional healers from South-West Algeria: an ethnobotanical study. Journal of Intercultural Ethnopharmacology, 5, 320–325.

Benariba, N., Djaziri, R., Hupkens, E., Louchami, K., Malaisse, W. J., & Sener, A. (2013). Insulin tropic action of Citrullus colocynthis seed extracts in rat pancreatic islets. Molecular Medicine Reports, 7(1), 233–236.

Bhat, M., Smita, S. Z., Shobha, Y. B., Ameeta, R. K., & Bimba, N. J. (2011). Antidiabetic Indian plants: A good source of potent amylase inhibitors. Evidence-Based Complementary

and Alternative Medicine, 2011, Article ID 810207.

Boudissa, L., & Bounab, Kh. (2017). Etude de l'effet des extraits de Pinus halepensis Mill. et Pinus pinea L. sur la glycémie post prandiale chez des souris non diabétiques (Mémoire de Master). Université Akli Mohand Oulhadj - Bouira.

Boudjelal, A. (2013). Étude phytochimique et activités biologiques d'Artemisia herba-alba (Thèse de doctorat). Université de Constantine.

Boudjelthia, K., et al. (2018). Ethnobotanical survey of anti-diabetic plants applied in West of Algeria. South Asian Journal of Experimental Biology, 8(2), 57–62.

Boulaiche, S., Bouzenir, D., & Boussaid, I. (2014). Diabète type 2 et phytothérapie: plantes hypoglycémiantes les plus utilisées par des sujets diabétiques (Mémoire de Master). Université Constantine 1.

Boumediou, A., & Addoun, S. (2017). Etude ethnobotanique sur l'usage des plantes toxiques, en médecine traditionnelle, dans la ville de Tlemcen (Mémoire de Doctorat en Pharmacie). Université Abou Bakr Belkaïd - Tlemcen.

Bouxid, H. (2012). Les plantes médicinales et diabète de type 2 (A propos de 199 cas) (Thèse de Doctorat en médecine). Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - Fès.

Brillouet, J. M., Romieu, C., Schoefs, B., Solymosi, K., Cheynier, V., Fulcrand, H., Verdeil, J. L., & Conéjéro, G. (2013). The tannosome is an organelle forming condensed tannins in the chlorophyllous organs of Tracheophyta. Annals of Botany, 112(6), 1003–1014.

Bruneton, J. (1999). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (3e éd.). Lavoisier.

Bobe, K., Suryawanshi, Y., Gomase, V., Kachhi, M., & Bobade, C. (2024). Formulation consideration of medicated chewing gum: A review. Current Drug Delivery, 18(2), 100– 109.

Britannica, T. E. of E. (2024). Viscosity. In Encyclopædia Britannica.

Camilla, B., Martin, M., Kasper, L., & Jens, M. (2019). Trends in antidiabetic drug utilization and expenditure in Denmark: A 22-year nationwide study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 22(2), 167–172.

Carillon, A. (2009). Phytothérapie clinique: du fondamental à la pratique. Springer, Paris.

Conney, A. H., Lu, Y. P., Lou, Y. R., Xie, J. G., & Huang, M. T. (1999). Inhibitory effect of green and black tea on tumor growth. Experimental Biology and Medicine, 220(4), 229–233.

Cos, P., Ying, L., Calomme, M., Hu, J. P., Cimanga, K., Van Poel, B., Pieters, L., Vlietinck, A. J., & Vanden Berghe, D. (1998). Structure–activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers. Journal of Natural Products, 61(1), 71–76.

Coucquyt, P., Lahousse, B., & Langenbick, J. (2020). The Art and Science of Foodpairing. Octopus Publishing Group.

Dakhmouch-Djekrif, S. (2016). Production et caractérisation de l'amylopullulanase de la levure Clavispora lusitaniae ABS7 (Thèse de doctorat). Université Mentouri Constantine.

Delarmelina, C., Dacome, M. C., Faccioni-Heuser, M. C., Cottica, S. M., Wosiacki, S. R., & Nakamura, C. V. (2007). Évaluation of antibacterial activity of essential oils from some Brazilian species of the genus Cinnamomum. Journal of Essential Oil Research, 19, 72–75.

Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A. A., & Capasso, F. (1999). Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. Life Sciences, 65(4), 337–353.

Djebaili, S., Gounot, M., & Le Floc'h, E. (1989). Les groupements végétaux de la steppe algérienne. Biocénoses, 4, 5–44.

D'Souza, S. P., Chavannavar, S. V., Kanchanashri, B., & Niveditha, S. B. (2017). Pharmaceutical perspectives of spices and condiments as alternative antimicrobial remedy. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine, 22(4), 1002–1010.

Elgendy, H. A., El-Sayed, A. A., & Ahmed, A. M. (2016). The effect of cinnamon on oxidative stress and blood glucose in rats. Egyptian Journal of Hospital Medicine, 64, 380–387.

Emeraux, E. (2019). Propriétés biologiques des flavonoïdes: étude bibliographique et évaluation de l'activité antioxydante [Thèse de Doctorat en Pharmacie]. Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie. HAL: hal-03297878.

Erlund, I. (2004). Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin: dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. Nutrition Research, 24(10), 851–874.

Evenari, M., Shanan, L., & Tadmor, N. (1980). The Negev: The Challenge of a Desert (2nd ed.). Harvard University Press, Cambridge.

Fadaei, S., & Asle-Rousta, M. (2017). Anti-anxiety and antidepressant effects of cinnamon extract in rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences, 25(1), 1–10.

Farnsworth, N. R., Akerele, O., Bingel, A. S., Soejarto, D. D., & Guo, Z. (1986). Medicinal plants in therapy. Bulletin of the World Health Organization, 64(6), 965–981.

Felidj, M., Ouahrani, M. R., Gaamoune, S., & Cheriet, A. (2010). Phytochemical screening and antibacterial activity of Marrubium vulgare from Algerian arid regions. Der Pharmacia Lettre, 2(1), 262–268.

Floret, C., Pontanier, R., & Rambal, S. (1982). Measurement and modelling of primary

production and water use in a south Tunisian steppe. Journal of Arid Environments, 5(1), 77–90.

Freedman, R. (2012). The Story of Food: An Illustrated History of Everything We Eat. Clarion Books.

Gharabi, M., Eddouks, M., Zeggwagh, N. A., & Lahlou, S. (2008). Study of hypoglycaemic activity of Artemisia herba-alba aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Pharmacology and Toxicology, 3(1), 1–9.

Graf, B. A., Milbury, P. E., & Blumberg, J. B. (2005). Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence. Journal of Medicinal Food, 8(3), 281–290.

Harborne, J. B., & Williams, C. A. (2000). Advances in flavonoid research since 1992. Phytochemistry, 55(6), 481–504.

Helali, A. (2025). Généralités sur les terpénoïdes et leurs voies de biosynthèse connues. Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen.

Hiteshi, K. (2014). Thermal adaptation of α-amylases: a review. Extremophiles, 18, 937–944.

Hui, H., Tang, G., & Go, V. L. (2009). Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. Chinese Medicine, 4(1), 1–11.

Celikel, N., & Kavas, G. (2008). Antimicrobial properties of some essential oils against Staphylococcus aureus and Escherichia coli. Czech Journal of Food Sciences, 26(3), 174– 181.

Chaabi, M. (2008). Étude phytochimique et biologique de végétaux d'Afrique [Thèse de doctorat]. Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Chaudhary, S. A., Shahi, S. R., & Shinde, A. J. (2010). Medicated chewing gum: A potential drug delivery system. Expert Opinion on Drug Delivery, 7(7), 871–885. https://doi.org/10.1517/17425247.2010.500807

Choi, Y. M., Noh, D. O., Cho, S. Y., Suh, H. J., Kim, K. M., & Kim, J. M. (2006). Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea. LWT - Food Science and Technology, 39(7), 756–761.

Djaref, N., Dalli, N., & Berehail, K. (2022). Analyse physico-chimiques et évaluations des activités biologiques des noyaux des dattes [Mémoire de master, Université Abbès Laghrour Khenchela]. Faculté des sciences de la nature et de la vie.

Dodds, M. W. J. (2012). The oral health benefits of chewing gum. Journal of the Irish Dental Association, 58(5), 253–261.

Dorsemans, A.-C. (2018). Diabète, inflammation et stress oxydatif : impact sur la barrière hémato-encéphalique, la neurogenèse et la réparation cérébrale [Thèse de doctorat, Université de La Réunion]. theses.fr. https://theses.fr/2018LARE0017

Eddouks, M., Maghrani, M., Lemhadri, A., Ouahidi, M. L., & Jouad, H. (2002). Ethnopharmacological survey... Journal of Ethnopharmacology, 82(2–3), 97–103.

Ekor, M. (2014). The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. Frontiers in Pharmacology, 4, Article 177. https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177 → Supprimer l'une des deux occurrences.

Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. Physiological Reviews, 93(1), 137–188. https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2012

Generation industry,4,p25-39.

Goubi, S. (2018). Contribution à l'étude de l'influence de quelques facteurs édapho-climatiques sur les huiles essentielles de l'Artemisia herba alba Asso (Mémoire de master, Université d'El Oued).

Guardia, A. (2025, 18 septembre). Le contrôle glycémique : le guide complet pour maîtriser votre taux de sucre. Diabète & Nutrition. https://diabetnutrition.ch/controle-glycemique-guide-complet/.

Harborne, J. B. (1998). Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis (3rd ed.). Chapman & Hall.

Hauvuy, J. (2019). Le chewing-gum : bienfaits et méfaits sur la santé bucco-dentaire [Mémoire, Université de Lorraine]. HAL Open Science. https://hal.univ-lorraine.fr/[identifiant]

Ilbert, H., Hoxha, V., Sahi, L., Courivaud, A., & Chailan, C. (2016). Le marché des plantes aromatiques et médicinales. Options Méditerranéennes, Série B, 73, 2–22.

Indu, H., Sekharan, G., & Thankamani, V. (2016). Antifungal activity of Cinnamomum verum (true cinnamon) against Candida albicans. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 5(5), 1–4.

Iserin, P., Masson, M., Restellini, J. P., & Ybert, E. (2001). Encyclopédie des plantes médicinales: identification, préparations, soins. Larousse.

Janecek, S., Svensson, B., & Macgregor, E. A. (2014). α-amylase: an enzyme specificity found in various families of glycoside hydrolases. Cellular and Molecular Life Sciences, 71(7), 1149–1170.

Jarald, E., Joshi, S. B., & Jain, D. C. (2008). Diabetes and herbal medicines. Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics, 7(1), 97–106.

Jayaprakasha, G. K., Rao, L. J. M., & Sakariah, K. K. (2011). Chemical composition of volatile oil from Cinnamomum zeylanicum under different extraction conditions. Flavour and Fragrance Journal, 18(6), 453–458.

Kemassi, A., Darem, S., Cherif, R., Boual, Z., Sadine, S. E., Aggoune, M. S., & Ould El Hadj, M. D. (2014). Recherche et identification de quelques plantes médicinales à caractère hypoglycémiant de la pharmacopée traditionnelle des communautés de la vallée du M'Zab. Journal of Advanced Research in Science and Technology, 1, 1–5.

Khasnavis, S., & Pahan, K. (2014). Cinnamon treatment upregulates neuroprotective proteins Parkin and DJ-1 and protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 9(4), 569–581.

Khireddine, H. (2013). Étude phytochimique et évaluation des activités biologiques des extraits de l'armoise blanche (Artemisia herba-alba) (Mémoire de Master). Université de Guelma.

Kim, H. P., Son, K. H., Chang, H. W., & Kang, S. S. (2004). Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. Journal of Pharmacological Sciences, 96(3), 229–245.

Hauvuy, J. (2019). Le chewing-gum : bienfaits et méfaits sur la santé bucco-dentaire [Mémoire en sciences du vivant]. Université de Lorraine. HAL Open Science. HAL Open Science

Hinderink, E. B. A., Avison, S., Boom, R., & Bodnár, I. (2019). Dynamic flavor release from chewing gum: Mechanisms of release. Food Research International, 116, 717–723. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.09.002

https://www.britannica.com/science/viscosity

Hu, J., Zhang, X., Liu, Y., Li, W., & Chen, L. (2018). Insulin resistance in pancreatic islets and the development of diabetes: insights from the OLETF rat model. Diabetes & Metabolism, 44(3), 215-223.

IBIJBIJEN, J. (2015). Valorisation du lentisque «Pistacia lentiscus L.»: Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of applied biosciences*.

Imfeld, T. (1999). Chewing gum—facts and fiction: A review of gum-chewing and oral health. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 10(3), 405–419. https://doi.org/10.1177/10454411990100030701

International Diabetes Federation. (2021). IDF Diabetes Atlas (10th ed.). IDF Diabetes Atlas.

Iqbal, E., Salim, K. A., & Lim, L. B. L. (2015). Phytochemical screening, total phenolics and antioxidant activities of bark and leaf extracts of Goniothalamus velutinus. Journal of King Saud University - Science, 27(3), 224-232. https://doi.org/10.1016/j.jksus.2015.02.003

Jacobsen, J., Christrup, L. L., & Jensen, N. H. (2004). Medicated chewing gum: Pros and cons. American Journal of Drug Delivery, 2(2), 75-88.

Jimmy, B., & Jose, J. (2011). Patient medication adherence: Measures in daily practice. Oman Medical Journal, 26(3), 155– 159.

Kadi, H., Benlabed, K., Boussaïd, M., & Djebli, N. (2023). Composition, antimicrobial and antioxidant activity of Artemisia herba-alba essential oil from northeast Algeria (Khenchela region). Acta Periodica Technologica, 54, 151-163. https://doi.org/10.2298/APT2354151K

Khan, A., Safdar, M., Ali Khan, M. M., Khattak, K. N., & Anderson, R. A. (2003). Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. Diabetes Care, 26(12), 3215-3218.

Khatun, S., & Sutradhar, K. B. (2012). *Medicated chewing gum: An unconventional drug delivery system*. International Current Pharmaceutical Journal, 1(4), 86–91. https://doi.org/10.3329/icpj.v1i4.10064

Kushwaha, P. P., & Kumar, S. (2017). Glycogenolysis. In Carbohydrate metabolism: Theory and practical approach (pp. 115–130). Nova Science Publishers.

Kvist, C., Andersson, S. B., Fors, S., Wennergren, B., & Berglund, J. (1994). Chewing gum as a drug delivery system. Advanced Drug Delivery Reviews, 13(1–2), 89–121. https://doi.org/10.1016/0169- 409X(94)90028-0

Labbani, P. (2021–2022). Biochimie végétal: Chapitre 3: Métabolisme secondaire [Polycopié de cours]. UFMC, FSNV.

Lamy, S., Lafleur, R., Bédard, V., Moghrabi, A., Barrette, S., Gingras, D., & Béliveau, R. (2007). Anthocyanidins inhibit migration of glioblastoma cells. Journal of Cellular Biochemistry, 100(1), 100–111.

Lefloc'h, E. (1989). Contribuion à une étude ethnobotanique de la flore tunisienne. Imprimerie officielle de la République Tunisienne.

Li, B. Q., Fu, T., Dongyan, Y., Mikovits, J. A., Ruscetti, F. W., & Wang, J. M. (2000). Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry. Biochemical and Biophysical Research Communications, 276(2), 534–538.

Mansour, G. (2015). Étude phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante des extraits d'Artemisia herba-alba Asso. (Mémoire de Master). Université de Guelma.

Marles, R. J., & Farnsworth, N. R. (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. Phytomedicine, 2, 13–189.

Messai, A. (2011). Étude de quelques propriétés biologiques d'Artemisia herba-alba en Algérie (Mémoire de Magister). Université de Batna.

Miao, M., Jiang, H., Jiang, B., Li, Y., Cui, S. W., & Jin, Z. (2013). Elucidation of structural difference in theaflavins for modulation of starch digestion. Journal of Functional Foods, 5(4), 2024–2029.

Miao, M., Jiang, H., Jiang, B., Zhang, T., Cui, S. W., & Jin, Z. (2014a). Structure elucidation of catechins for modulation of starch digestion. LWT - Food Science and Technology, 57(1), 188–193.

Miao, M., Jiang, H., Jiang, B., Zhang, T., Cui, S. W., & Jin, Z. (2014b). Phytonutrients for controlling starch digestion: Évaluation of grape skin extract. Food Chemistry, 145, 205–211.

Miao, M., Jiang, B., Jiang, H., Zhang, T., & Li, X. (2015). Interaction mechanism between green tea extract and human α-amylase for reducing starch digestion. Food Chemistry, 186, 203–205.

Mith, H., Duré, R., Delcenserie, V., Zhiri, A., Daube, G., & Clinquart, A. (2014). Antimicrobial activities of commercial essential oils and their components against food-borne pathogens and food spoilage bacteria. Food Science & Nutrition, 2(4), 403–416.

Mladenka, P., Macáková, K., Filipský, T., Zatloukalová, L., Jahodář, L., Bovicelli, P., Silvestri, I. P., Hrdina, R., & Saso, L. (2011). In vitro analysis of iron chelating activity of flavonoids. Journal of Inorganic Biochemistry, 105(5), 693–701.

Mohamed, S., Khalid, H., Ahmed, I., & Nasr, G. (2010). Phytochemical investigation and biological activity of Artemisia herba-alba Asso. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 4(1), 19–23.

Mohammed, A., Ibrahim, M. A., & Islam, M. S. (2014). African medicinal plants with antidiabetic potentials: A review. Planta Medica, 80(05), 354–377.

Mokkadem, A. (1999). Éléments de la stratégie de la conservation des ressources phytogénétiques en Algérie. INRAA, Alger.

Mosbah, R. (2014). Effets de la cannelle sur quelques paramètres métaboliques chez le rat (Mémoire de Master). Université de Guelma.

Mounir, B., Daoud, H., & Bellakhdar, J. (2015). Composition chimique de l'huile essentielled'Artemisia herba-alba Asso. d'Algérie. Phytothérapie, 13(2), 100–106.

Nabli, M. A. (1989). Essai de synthèse sur la végétation et la phyto-écologie tunisiennes. Université de Tunis, Faculté des sciences.

Nabil, H. (1989). Étude phytoécologique des steppes algériennes. Université de Batna.

Nijveldt, R. J., van Nood, E., van Hoorn, D. E. C., Boelens, P. G., van Norren, K., & van

Leeuwen, P. A. M. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. American Journal of Clinical Nutrition, 74(4), 418–425.

Orwa, C., Mutua, A., Kindt, R., Jamnadass, R., & Anthony, S. (2009). Agroforestree database: a tree reference and selection guide version 4.0. World Agroforestry Centre, Nairobi, Kenya.

Ourcival, J. M. (1992). Contribution à l'étude écophysiologique d'Artemisia herba-alba en Algérie (Thèse). Université de Montpellier.

Ozenda, P. (1983). Flore du Sahara (2ème éd.). CNRS, Paris.

Ozenda, P. (1991). Flore et végétation du Sahara (3ème éd.). CNRS, Paris.

Pathak, N. (2021). Antioxidant activities of essential oils from Cinnamomum verum and Citrus limon. Asian Journal of Chemistry, 33(2), 1–6.

Pottier-Alapetite, G. (1981). Flore de la Tunisie: angiospermes-dicotylédones (Vol. 2). Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Tunis.

Proksch, P., Edrada, R. A., & Ebel, R. (2005). Drugs from the sea – current status and microbiological implications. Applied Microbiology and Biotechnology, 59(2–3), 125–134.

Qin, B., Panickar, K. S., & Anderson, R. A. (2010). Cinnamon: potential rôle in the prevention of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Journal of Diabetes Science and Technology, 4(3), 685–693.

Quezel, P., & Santa, S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales (Vol. 1). CNRS, Paris.

Raina, V. K., Srivastava, S. K., & Syamasundar, K. V. (2001). Essential oil composition of

Cinnamomum zeylanicum Blume leaves from Little Andaman, India. Flavour and Fragrance Journal, 16(5), 374–376.

Ranasinghe, P., Pigera, S., Premakumara, G. A. S., Galappaththy, P., Constantine, G. R., & Katulanda, P. (2013). Medicinal properties of 'true' cinnamon (Cinnamomum zeylanicum): A systematic review. BMC Complementary and Alternative Medicine, 13, Article 275. https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-275

Kvist, C., Andersson, S. B., Fors, S., Wennergren, B., & Berglund, J. (1994). *Chewing gum as a drug delivery system*. Advanced Drug Delivery Reviews, 13(1–2), 89–121. https://doi.org/10.1016/0169-409X(94)90028- https://doi.org/10.1016/0169-409X(94)90028-0

La Presse Médicale, Volume(issue), pages. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.313

Livesey, G. (2003). Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. Nutrition Research Reviews, 16(2), 163-191.

Maghni, B., Hellal, B., & Maatoug, M. (2018). Dynamics of the anatomical variability of Artemisia herba-alba in Algeria. Biosystems Diversity, 26(3), 212-218. https://doi.org/10.15421/011836

Marrif, H. I., Al-Sunousi, S. I., & Hassan, K. M. (1995). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Artemisia herba-alba in diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology, 49(3), 135–138.

Medicinal properties of ‘true’ cinnamon (Cinnamomum zeylanicum): A systematic review. BMC Complementary and Alternative Medicine, 13, 275.

Mouats, C. (2024–2025). Diabète sucré : Diagnostic et classification [Polycopié de cours, Faculté de médecine de Constantine, Module d’endocrinologie–diabétologie]. Université Constantine 3.

Nassiri, L. (2015). Valorisation du lentisque (*Pistacia lentiscus L.*) : étude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques.

Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., & Zinman, B. (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes. Diabetes Care, 32(1), 193–203.

National Health Commission of the People's Republic of China. (2019). Determination of glycemic index (GI) of food (WS/T 652—2019). China Standard Press.

Patel, V., Desai, T. R., Dedakiya, A. S., & Bandhiya, H. M. (2011). Medicated chewing gum: A review. International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences, 1(1), 111-128.

Pharmapproach. (2024, February 16). Composition of medicated chewing gum. Pharmapproach. https://www.pharmapproach.com/compositionof-medicated-chewing-gum/

Pharmapproach. Pharmapproach Pichon, V. (2023). Extraction sur phase solide pour l'analyse de composés organiques : Rendements d'extraction et analyse quantitative. Techniques de l'Ingénieur. https://doi.org/10.51257/a-v1-p1420

Popovici, C., Saykova, I., & Tylkowski, B. (2009). Évaluation de l'activité anti-oxydante des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. Revue de Génie Industriel, 4, 25–39.

Ranasinghe, P.., Pigera, S., Premakumara, G. A. S., et al. (2013). Medicinal properties of 'true' cinnamon (Cinnamomum zeylanicum): A systematic review. BMC Complementary and Alternative Medicine, 13, 275.

Rashidi, A. A., Mirhashemi, S. M., Taghizadeh, M., & Sarrei-Torkamani, B. (2014). Cinnamon extract improves oxidative stress markers in subjects with the metabolic syndrome. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 114(11), 1683–1692.

Ren, J., Meng, S., Lekka, C. E., & Kaxiras, E. (2008). Complexation of flavonoids with iron: structure and optical signatures. Journal of Physical Chemistry B, 112(6), 1845–1850.

Sahraoui, K. H., & Habara, N. (2019). Évaluation de l'Activité Antidiabétique d'extraits

aqueux obtenus par trois méthodes d'extraction à partir des feuilles d'Olea europea (Mémoire de Master). Université Mohamed Khider - Biskra.

Saini, R., Saini, H. S., & Dahiya, A. (2017). Amylases: Characteristics and industrial applications. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 6, 1865–1871.

Sales, P. M., Souza, P. M., Simeoni, L. A., Magalhães, P. O., & Silveira, D. (2012). α-Amylase inhibitors: a review of raw material and isolated compounds from plant source. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 15, 141–183.

Semenya, D., Tlou, M., & Maroyi, A. (2013). Medicinal plants used by the Bapedi traditional healers to treat diarrhoea in the Limpopo Province, South Africa. Journal of Ethnopharmacology, 149(2), 408–422.

Shen, Y., Xu, G. H., Zhang, Y. L., & Sun, L. (2002). Chemical composition and biological activities of Cinnamomum cassia essential oil. Journal of Essential Oil Research, 14(2), 95–98.

Škerget, M., Kotnik, P., Hadolin, M., Hraš, A. R., Simonič, M., & Knez, Ž. (2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. Food Chemistry, 89(2), 191–198.

Souza, P. M., Oliveira, P., & Magalhães, S. (2010). Application of microbial α-amylase in industry. Brazilian Journal of Microbiology, 41, 850–861.

St-Jean, S. (2006). La cannelle: une épice aux multiples vertus. Université de Montréal, Faculté de pharmacie.

Subash Babu, P., Prabuseenivasan, S., & Ignacimuthu, S. (2007). Cinnamaldehyde — a potential antidiabetic agent. Phytomedicine, 14(1), 15–22.

Tannahill, R. (1973). Food in History. Stein and Day.

Teles, A. M., Moreira-Dill, L. S., Silva, M. A., Pontara, A. V. A., Garcia, M. L., Faccioli, L. H., & Almeida-Souza, F. (2019). Cinnamomum verum leaf essential oil displays anti-Leishmania amazonensis activity in vitro. Parasites & Vectors, 12, 595.

Telli, A., Esnault, M. A., & Ould El Hadj Khelil, A. (2016). An ethnopharmacological survey of plants used in traditional diabetes treatment in south-eastern Algeria (Ouargla province). Journal of Arid Environments, 127, 82–92.

Tellaa, Ch., Ayad, N. El. H., & Boulhadid, R. (2016). Enquête ethnobotanique à propos des plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète de type 2 dans la région de Constantine (Mémoire de Master). Université des Frères Mentouri Constantine.

Thomas, J., & Duethi, P. P. (2001). Cinnamon (Cinnamomum verum). In Peter K.V. (Ed.), Handbook of herbs and spices. CRC Press, Boca Raton, pp. 143–155.

Tommasini, S., Raneri, D., Ficarra, R., Calabrò, M. L., Stancanelli, R., & Ficarra, P. (2004). Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with β-cyclodextrin. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 35(2), 379–387.

Twaij, H. A., & Al-badr, A. A. (1998). Hypoglycemic activity of Artemisia herba-alba. Journal of Ethnopharmacology, 24(1), 123–126.

Ungar, Y., Osundahunsi, O. F., & Shimoni, E. (2003). Thermal stability of genistein and daidzein and its effect on their antioxidant activity. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 51(15), 4394–4399.

Vallès, J., & McArthur, E. D. (2001). Artemisia systematics and phylogeny: cytogenetic and molecular insights. In E. D. McArthur & D. J. Fairbanks (Eds.), Shrubland Ecosystem Genetics and Biodiversity (pp. 67–74). USDA Forest Service, Ogden.

Van Acker, S. A. B. E., Van Den Berg, D., Tromp, M. N. J. L., Griffioen, D. H., Van Bennekom, W. P., Van Der Vijgh, W. J. F., & Bast, A. (1996). Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. Free Radical Biology and Medicine, 20(3), 331–342.

Van Hoorn, D. E., Nijveldt, R. J., Van Leeuwen, P. A., Hofman, Z., M'Rabet, L., De Bont, D. B., & Van Norren, K. (2002). Accurate prediction of xanthine oxidase inhibition based on the structure of flavonoids. European Journal of Pharmacology, 451(2), 111–118.

Wang, R., Yang, Y., & Hou, Y. (2009). Chemical constituents of essential oil from the stem bark of Cinnamomum iners Blume. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 12(3), 306–313.

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, 27(5), 1047–1053.

Wiwattanarattanabut, K., Choonharuangdej, S., & Srithavaj, T. (2017). In vitro anti-cariogenic plaque activity of essential oils extracted from culinary herbs. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 11(9), DC30–DC35.

Xiao, J. B., Ni, X. L., Kai, G. Y., & Chen, X. Q. (2013). A review on structure-activity relationship of dietary polyphenols inhibiting alpha-amylase. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 53(5), 497–506.

Yang, C. H., Li, R. X., & Chuang, L. Y. (2012). Antioxidant activity of various parts of Cinnamomum cassia extracted with different extraction methods. Molecules, 17(6), 7294–7304.

Yilmazer-Musa, M., Griffith, A. M., Michels, A. J., Schneider, E., & Frei, B. (2012). Grape seed and tea extracts and catechin 3-gallates are potent inhibitors of α-amylase and α-glucosidase activity. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 60(36), 8924–8929.

Zeng, L., Zhang, G. W., Lin, S. Y., & Gong, D. M. (2016). Inhibitory mechanism of apigenin on alpha-glucosidase and synergy analysis of flavonoids. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 64(37), 6939–6949.

Zerriouh, M. (2015). Contribution à l'étude phytochimique et activité antidiabétique de Hammada scoparia (Pomel) «Remth» (Thèse de doctorat). Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen.

Zhang, G., Qin, L., & Shi, Y. (2007). Epimedium-derived phytoestrogen flavonoids exert beneficial effect on preventing bone loss in late postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Research, 22(7), 1072–1079.

Zhang, Q., Han, Y., & Xiao, H. (2017). Microbial α-amylase: a biomolecule overview. Process Biochemistry, 53, 88–101.

Zhang, W., Leonard, T., Bath-Hextall, F., Chambers, C. A., Lee, C., Humphreys, R., & Williams, H. C. (2008). Chinese herbal medicine for atopic eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews, (1), CD002291.

Zoubiri, L. (2012). Production d'alpha amylase par des moisissures cultivées sur milieu à base de rebuts de dattes (Mémoire de Magister). Université Mentouri, Constantine.

Rassing, M. R. (1994). Specialized oral mucosal drug delivery systems: Chewing gums. In M. J. Rathbone (Ed.), Oral mucosal drug delivery (pp. 319–357). Marcel Dekker.

Shapiro, A. M. J.., Pokrywczynska, M., & Ricordi, C. (2017). Clinical pancreatic islet transplantation. Nature Reviews Endocrinology, 13(5), 268–277.

Sofowora, A. (2008). Medicinal plants and traditional medicine in Africa (3rd ed.). Spectrum Books Ltd.

Sraoui, H., Lazli, A., Faouzi, G., Loucif, K., & Gherib, I. (2024). Ethnobotanical knowledge and medicinal plant use in Khenchela Province (Northeastern Algeria). Ethnobotany Research and Applications, 34, 1–26. [Vérifier l'année réelle]

Thomas, J., & Duethi, P. P. (2001). Cinnamon (Cinnamomum verum). In K. V. Peter (Ed.), Handbook of herbs and spices (pp. 143–155). CRC Press.

Trease, G. E., & Evans, W. C. (2009). Trease and Evans Pharmacognosy (16th ed.). Saunders Elsevier.Ek

Tshikongo Kabamba, A., Amuri Bakari, S., Otshudi Longanga, A., & Kalala Lukumwena, Z. (2014). Baisse du HDL-cholestérol indicateur du stress oxydatif dans le diabète de type 2. Pan African Medical Journal, *19*, Article 140. https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.140.5279

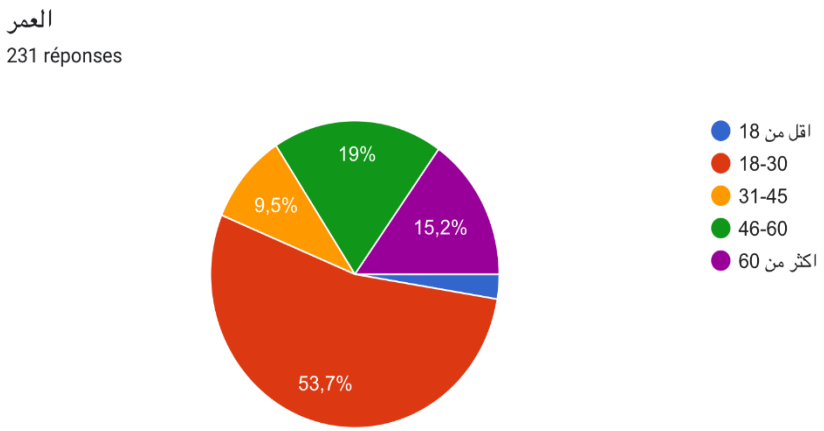
World Health Organization. (2023). Diabetes. WHO Diabetes Fact Sheet.

Annenexes :

Enquête sur le diabète et l'acceptabilité du chewing-gum médicamenteux pour la régulation de la glycémie :

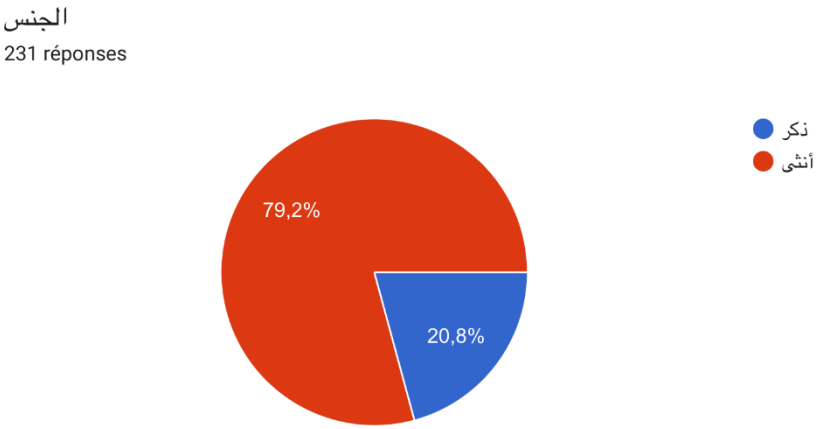
II. Profil socio-démographique des répondants

2.1 Répartition par tranche d'âge



La population interrogée est majoritairement jeune : plus de la moitié des répondants (53,7 %) appartiennent à la tranche d'âge 18–30 ans, ce qui confère à l'échantillon un profil relativement jeune. Ce résultat peut s'expliquer par le mode de diffusion numérique du questionnaire, qui favorise une participation plus importante des jeunes adultes connectés. Les tranches 46–60 ans (19 %) et plus de 60 ans (15,2 %) sont également représentées, reflétant la prévalence croissante du diabète avec l'âge.

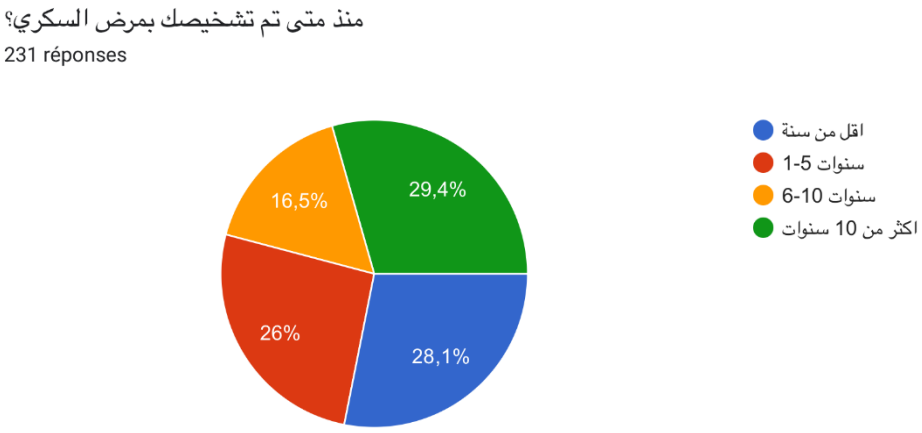
2.2 Répartition par sexe



L'échantillon présente un déséquilibre de genre marqué, avec une forte prédominance féminine (79,2 % contre 20,8 % d'hommes). Ce biais de représentation doit être pris en compte lors de la généralisation des résultats. Il est possible que les femmes soient plus enclines à répondre à des questionnaires de santé, ou que la prévalence du diabète gestationnel ait contribué à une participation féminine plus élevée.

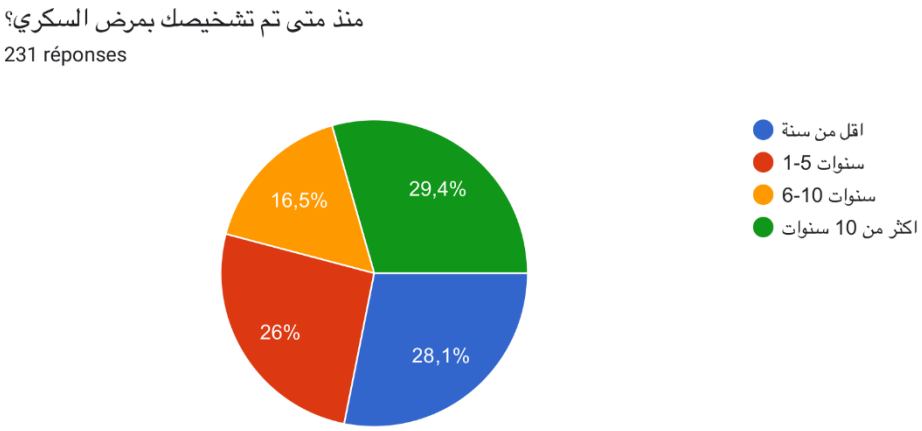
III. Profil clinique des patients diabétiques

3.1 Durée depuis le diagnostic



La répartition de la durée depuis le diagnostic révèle une population assez hétérogène. Près d'un tiers des répondants (29,4 %) vivent avec le diabète depuis plus de 10 ans, témoignant d'un vécu thérapeutique long. À l'opposé, 28,1 % ont été diagnostiqués depuis moins d'un an et sont encore en phase d'adaptation. Cette bipartition est significative : les patients nouvellement diagnostiqués peuvent présenter des attentes différentes des patients chroniques.

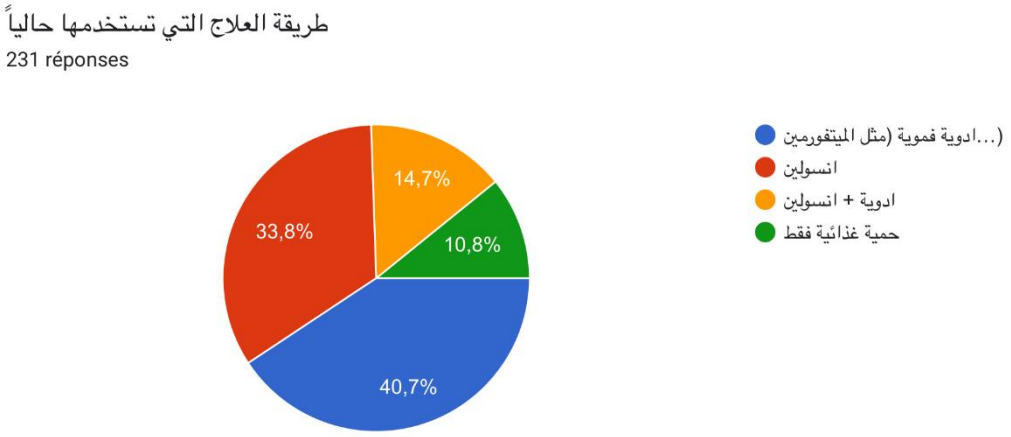
3.2 Type de diabète



Le diabète de type 1 est le plus représenté dans l'échantillon (46,8 %), suivi du type 2 (28,6 %). Il est à noter que 17,7 % des répondants déclarent ne pas connaître le type de leur diabète, ce qui soulève une problématique importante d'éducation thérapeutique. La présence de cas de diabète gestationnel (6,9 %) contribue à expliquer la proportion élevée de femmes dans l'échantillon.

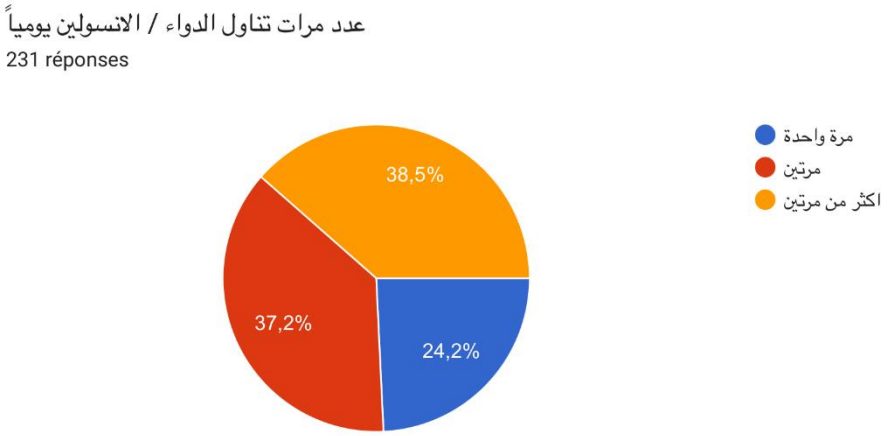
IV. Traitement en cours et observance thérapeutique

4.1 Mode de traitement actuel



Les médicaments oraux constituent le traitement le plus répandu (40,7 %), suivis de l'insuline seule (33,8 %). Une fraction de patients (14,7 %) combine les deux approches. Ces données confirment la diversité des profils thérapeutiques au sein de l'échantillon. Notamment, 10,8 % des répondants n'ont recours qu'à un régime alimentaire, ce qui peut être le cas pour certains diabétiques de type 2 à un stade précoce.

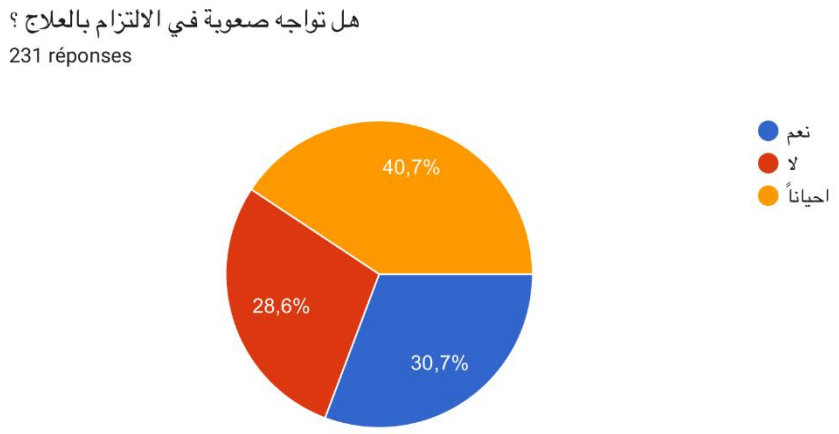
4.2 Fréquence de prise quotidienne



La majorité des patients (75,7 %) prend son traitement deux fois par jour ou plus, ce qui impose une charge thérapeutique quotidienne importante. Cette fréquence élevée est un facteur reconnu de

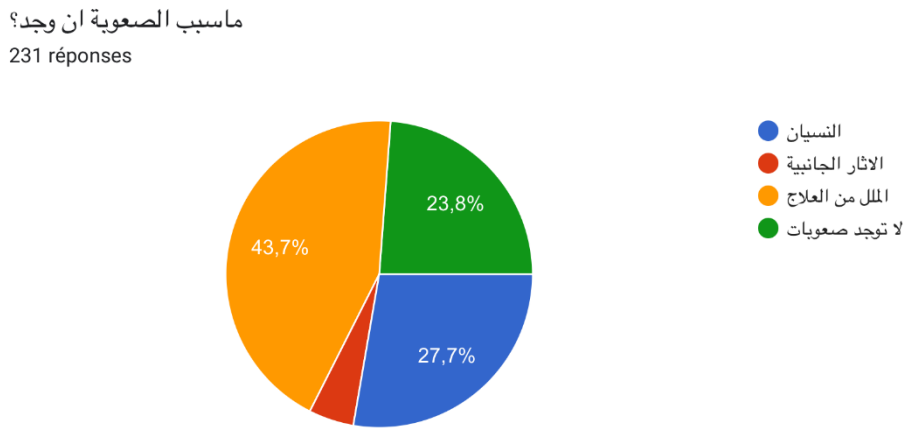
réduction de l'observance : plus les prises sont nombreuses, plus le risque d'oubli ou de lassitude est grand. Ce constat justifie l'intérêt pour des formes galéniques plus simples à utiliser.

4.3 Difficultés d'observance



Plus de 71 % des répondants déclarent rencontrer des difficultés d'observance au traitement (30,7 % constamment, 40,7 % parfois). Ce résultat est cohérent avec la littérature scientifique qui identifie la non-observance comme l'un des principaux défis dans la gestion du diabète à long terme. Seuls 28,6 % n'éprouvent aucune difficulté.

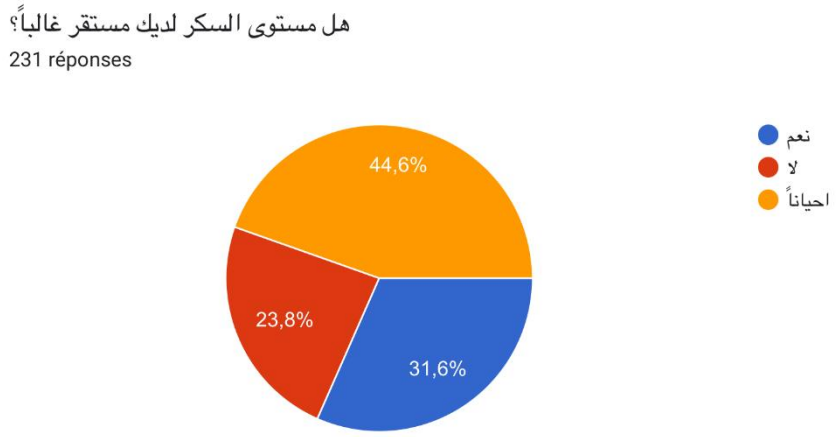
4.4 Principales causes des difficultés



La lassitude du traitement est de loin la cause principale des difficultés d'observance (43,7 %), suivie de l'oubli (27,7 %). Les effets secondaires ne représentent que 4,8 % des causes déclarées, ce qui suggère que les problèmes d'observance sont davantage liés à des facteurs comportementaux et psychologiques qu'à des intolérances médicamenteuses.

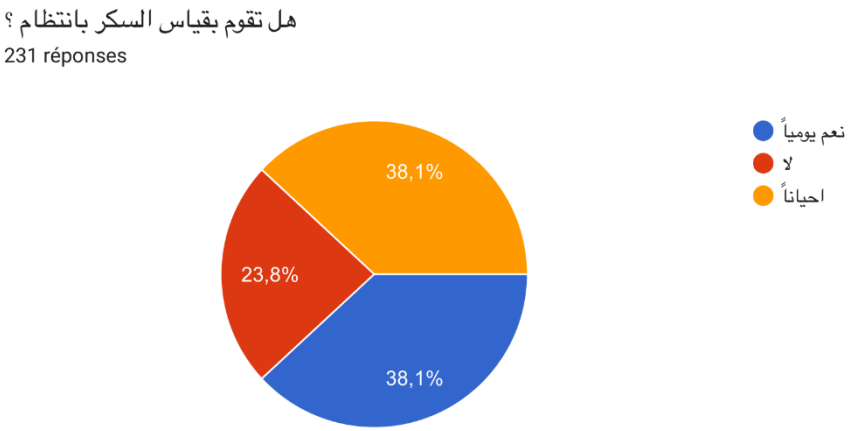
V. Contrôle et suivi de la glycémie

5.1 Stabilité du niveau de sucre



Seulement 31,6 % des patients déclarent avoir une glycémie généralement stable, tandis que 44,6 % connaissent des variations occasionnelles et 23,8 % une instabilité chronique. Ces résultats mettent en évidence que près de 68 % des patients ont un contrôle glycémique imparfait, ce qui accentue le besoin de solutions thérapeutiques complémentaires.

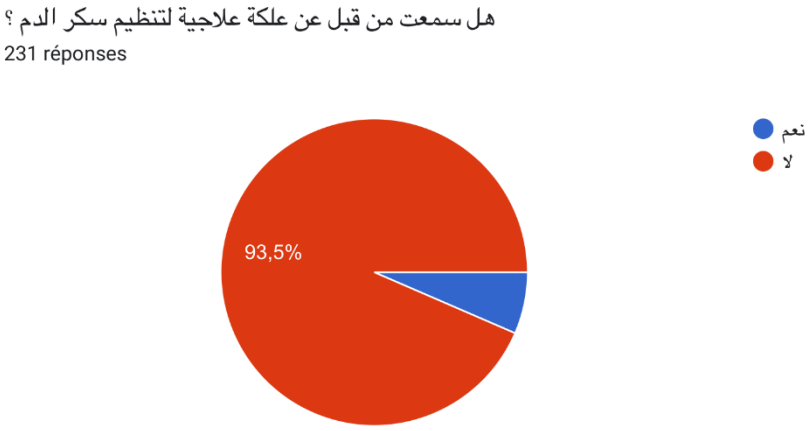
5.2 Régularité des mesures de glycémie



Seuls 38,1 % des répondants mesurent leur glycémie quotidiennement, tandis que 23,8 % ne le font jamais et 38,1 % seulement de façon intermittente. Un suivi insuffisant de la glycémie est un facteur aggravant dans la gestion du diabète et peut conduire à des complications à long terme.

VI. Acceptabilité du chewing-gum médicamenteux

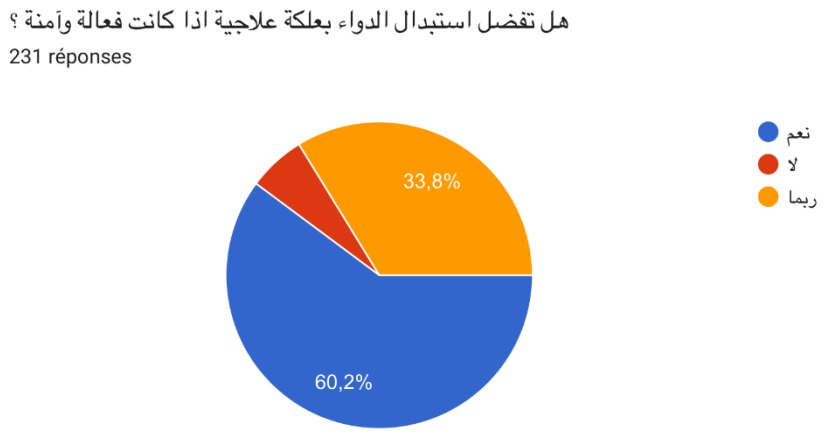
6.1 Notoriété préalable du concept



L'écrasante majorité des répondants (93,5 %) n'avait jamais entendu parler d'un chewing-gum médicamenteux pour la régulation de la glycémie avant cette enquête. Ce résultat confirme que le

concept est encore largement méconnu du grand public, ce qui constitue à la fois un défi de communication et une opportunité de marché importante.

6.2 Préférence pour substituer le médicament par un chewing-gum



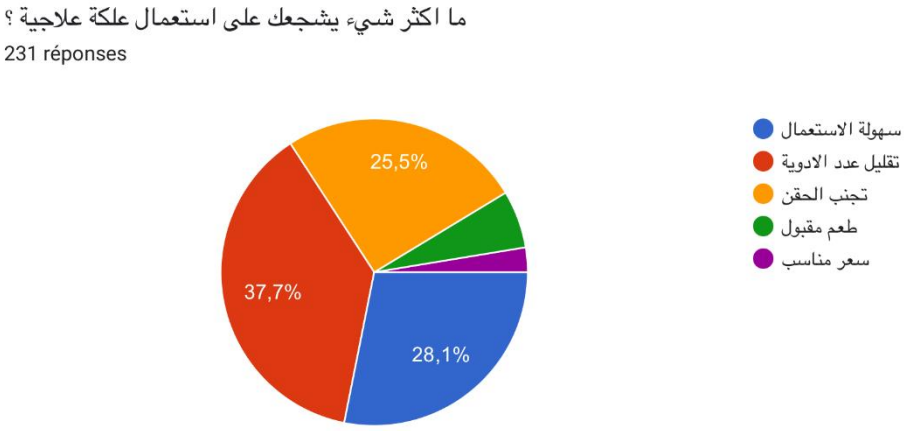
Une majorité claire (60,2 %) des patients déclare qu'elle préférerait remplacer ses médicaments par un chewing-gum si celui-ci s'avérait efficace et sûr. Un tiers supplémentaire (33,8 %) se montre hésitant mais ouvert, et seulement 6 % s'y opposent catégoriquement. Au total, 94 % des répondants n'excluent pas cette alternative.

6.3 Acceptation comme traitement complémentaire



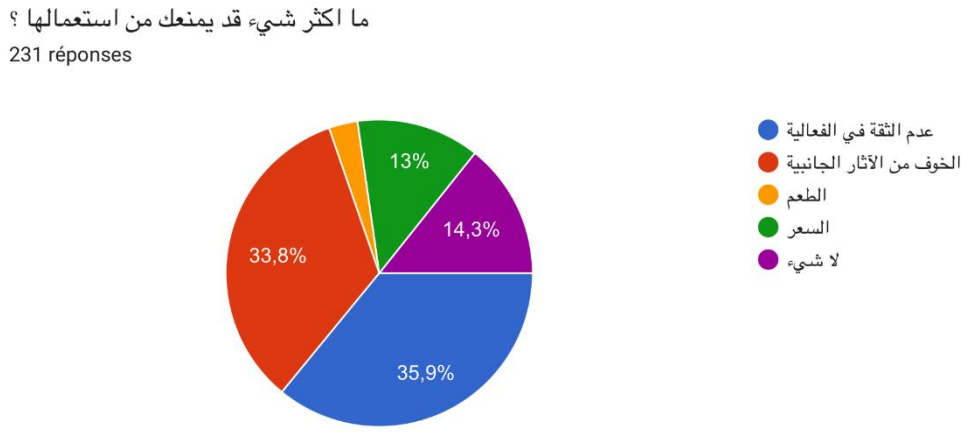
82,7 % des répondants accepteraient d'utiliser le chewing-gum médicamenteux comme complément à leur traitement actuel. Ce résultat est très encourageant pour le positionnement du produit : il confirme que les patients sont davantage ouverts à une intégration progressive d'une nouvelle forme de thérapie.

6.4 Facteurs motivants à l'utilisation



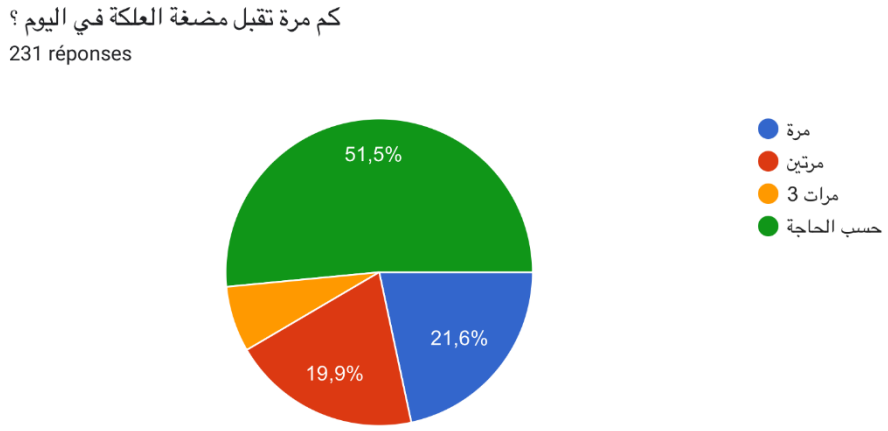
La réduction du nombre de médicaments constitue le principal facteur motivant (37,7 %), suivi de la facilité d'utilisation (28,1 %) et de l'évitement des injections (25,5 %). Ces trois facteurs représentent à eux seuls 91,3 % des motivations exprimées. Le message marketing doit mettre en avant la simplification du traitement et l'amélioration du confort quotidien.

6.5 Freins à l'utilisation



Les deux principaux freins identifiés sont le manque de confiance en l'efficacité du produit (35,9 %) et la crainte des effets secondaires (33,8 %), représentant ensemble près de 70 % des réticences. Ces résultats soulignent l'importance de fournir des preuves cliniques solides et transparentes pour rassurer les patients.

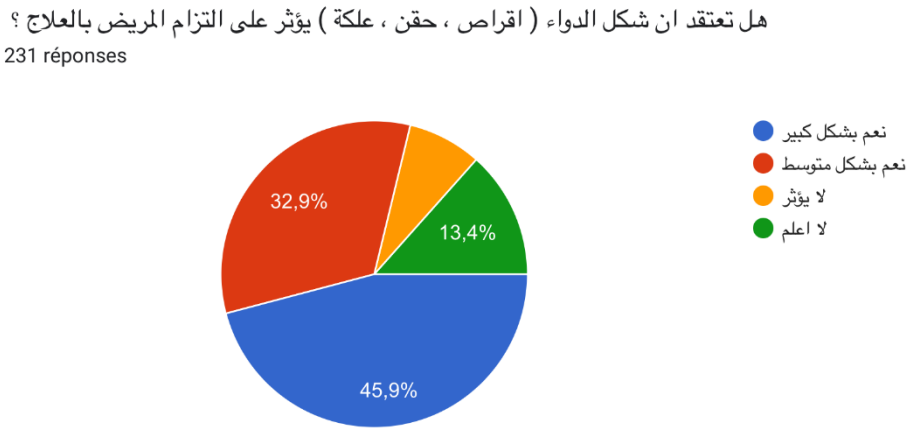
6.6 Fréquence d'utilisation envisagée



Plus de la moitié des répondants (51,5 %) préférerait utiliser le chewing-gum médicamenteux selon les besoins, plutôt que selon un schéma posologique fixe. Cette préférence pour une utilisation flexible est cohérente avec la lassitude des prises contraignantes exprimée précédemment.

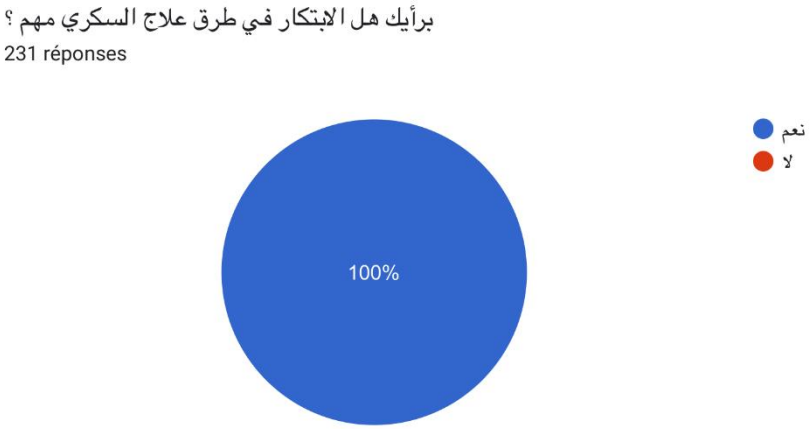
VII. Perceptions et attitudes générales

7.1 Influence de la forme galénique sur l'observance



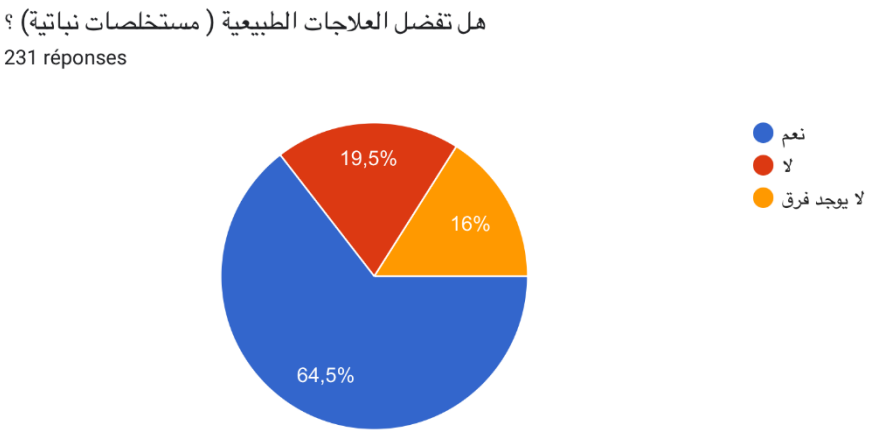
Une très grande majorité (78,8 %) estime que la forme galénique influence de manière importante ou modérée l'observance du traitement. Ce résultat valide scientifiquement la pertinence de développer de nouvelles formes galéniques innovantes pour améliorer l'adhésion thérapeutique.

7.2 Importance de l'innovation thérapeutique



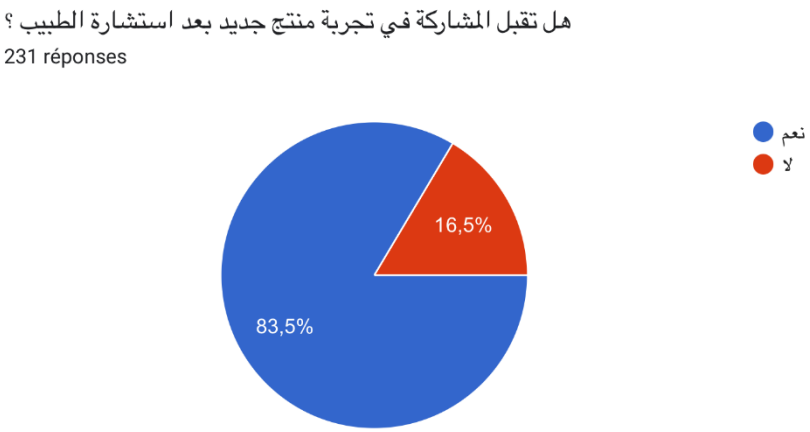
La totalité des 231 répondants (100 %) considère que l'innovation dans les traitements du diabète est importante. Ce résultat sans appel reflète une attente forte et unanime des patients pour de nouvelles solutions thérapeutiques.

7.3 Préférence pour les traitements naturels



Près des deux tiers des répondants (64,5 %) expriment une préférence pour les traitements d'origine naturelle (extraits végétaux). Cette tendance peut constituer un avantage marketing important si le chewing-gum médicamenteux intègre des composantes d'origine végétale.

7.4 Acceptation de participer à l'essai d'un nouveau produit



83,5 % des répondants seraient prêts à participer à l'essai d'un nouveau produit thérapeutique après consultation de leur médecin. Ce taux élevé de volontariat reflète une grande ouverture d'esprit et une confiance dans le processus médical supervisé.

VIII. Synthèse et discussion

8.1 Points clés

Les résultats de cette enquête permettent de dégager plusieurs conclusions importantes :

- Population jeune et féminine, majoritairement atteinte de diabète de type 1, avec une durée de diagnostic variable.
- Niveau d'observance thérapeutique préoccupant : 71,4 % des patients rencontrent des difficultés, essentiellement dues à la lassitude (43,7 %) et aux oublis (27,7 %).
- Glycémie insuffisamment contrôlée chez 68 % des patients, avec une automesure insuffisante pour 62 %.
- Méconnaissance quasi-totale (93,5 %) du concept de chewing-gum thérapeutique, mais acceptabilité potentielle très élevée une fois expliqué.
- 60,2 % préféreraient substituer leur traitement par un chewing-gum si efficace et sûr ; 82,7 % l'accepteraient comme complément.
- Principaux moteurs d'adoption : réduction du nombre de médicaments, facilité d'utilisation, évitement des injections.
- Principaux freins : doute sur l'efficacité (35,9 %) et crainte des effets secondaires (33,8 %).
- 100 % des patients jugent l'innovation importante ; 83,5 % seraient prêts à tester un nouveau produit.

8.2 Implications et recommandations

Sur le plan clinique et scientifique : les études de développement devront insister sur la démonstration rigoureuse de l'efficacité et de la sécurité du produit, afin de lever les deux

principaux freins identifiés. Des essais cliniques contrôlés seront indispensables pour instaurer la confiance des patients.

Sur le plan galénique : la préférence pour une utilisation flexible (51,5 %) oriente vers une formulation à libération rapide, adaptée à la gestion des hyperglycémies prandiales. L'intégration d'extraits végétaux pourrait renforcer l'attractivité du produit auprès des 64,5 % de patients qui préfèrent les thérapies naturelles.

Sur le plan marketing et communication : le message doit mettre en avant la simplification du traitement, le confort au quotidien et l'évitement des injections. L'éducation thérapeutique doit être renforcée, notamment sur la connaissance du type de diabète et sur l'importance du suivi glycémique régulier.

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSd7Aoq2gwP9m1a4J9seeAfEDYOu7WOt5PxGtfvJ-IyKwpJ6dw/viewform?usp=header