

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTÉ DES SCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N°:



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIÈRE : CHIMIE

OPTION : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par:

M^{elle} Inâam ALILI

M^{elle} Racha MOHAMED SAID

Intitulé:

**Investigation du complexe d'inclusion à base de la
curcumine et du Cyclodextrine (CD) en présence d'une fibre**

Devant le jury composé de :

Dr. H. BOULEGHLEM	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. S. ZIDANE	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Promotrice
Dr. N. BENZEGGOUTA	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examinatrice

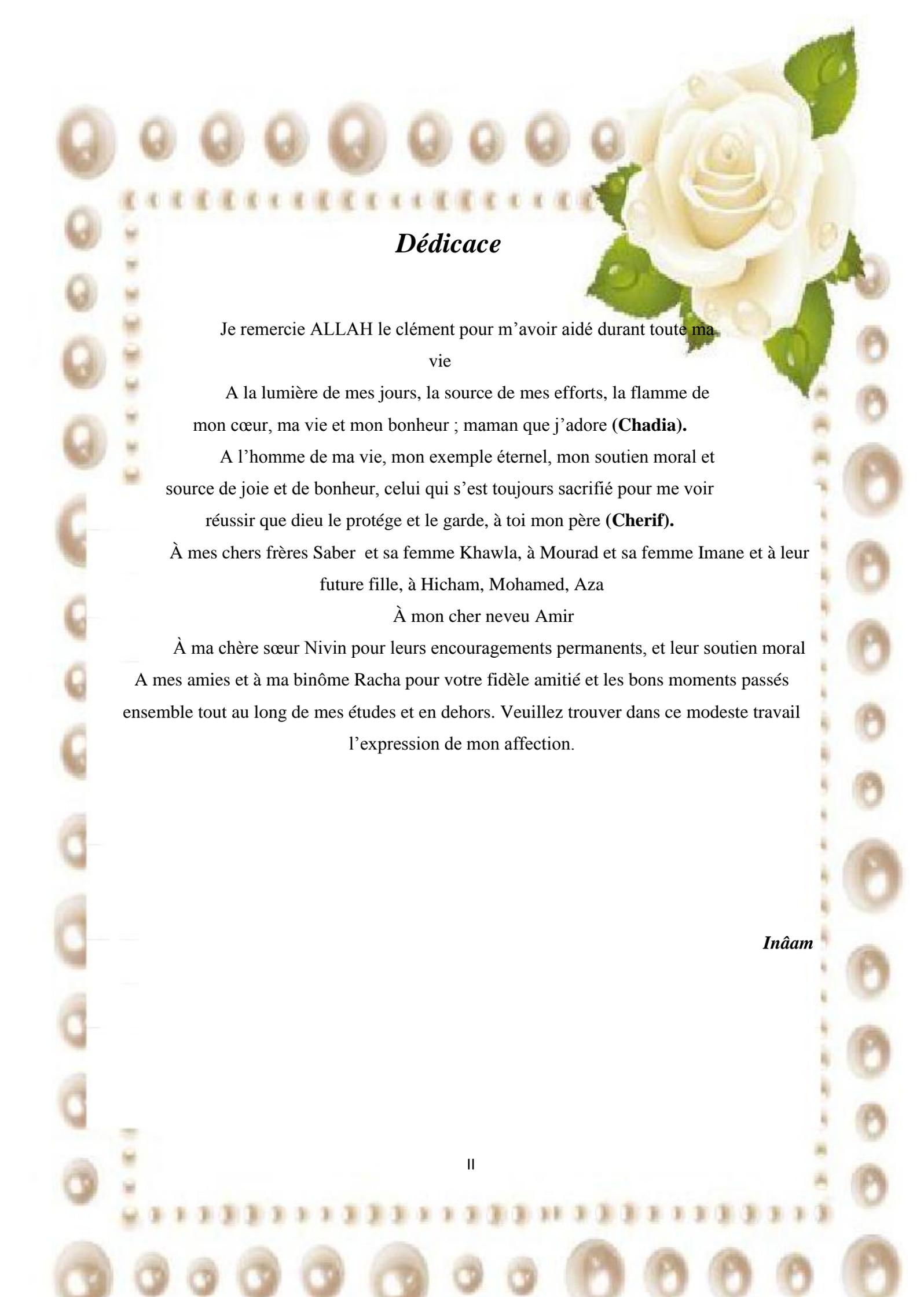
Année universitaire : 2021/2022

Remerciements

Au terme de ce travail, nous remercions avant tout Allah de nous avoir gardés en bonne santé afin de mener à bien ce mémoire de fin d'étude. Nos remerciements les plus sincères vont à notre promotrice Madame ZIDANE S, pour sa simplicité, pour la confiance qu'elle nous a accordé et sa gentillesse à notre égard. Nous remercions l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté de juger ce travail, notamment : Monsieur H. BOULEGHLEM (Président) et Madame N.BENZEGGOUTA (Examinatrice).

Nous souhaitons exprimer notre gratitude et nos sincères remerciements à Mr. H. BOULEGHLEM et Mr. H. GUELIL nous ont aidés à la réalisation de ce travail pour leurs disponibilités permanentes et ses conseils dans notre travail.

Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont toujours soutenues .et tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail



Dédicace

Je remercie ALLAH le clément pour m'avoir aidé durant toute ma
vie

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de
mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore (**Chadia**).

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et
source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir
réussir que dieu le protège et le garde, à toi mon père (**Cherif**).

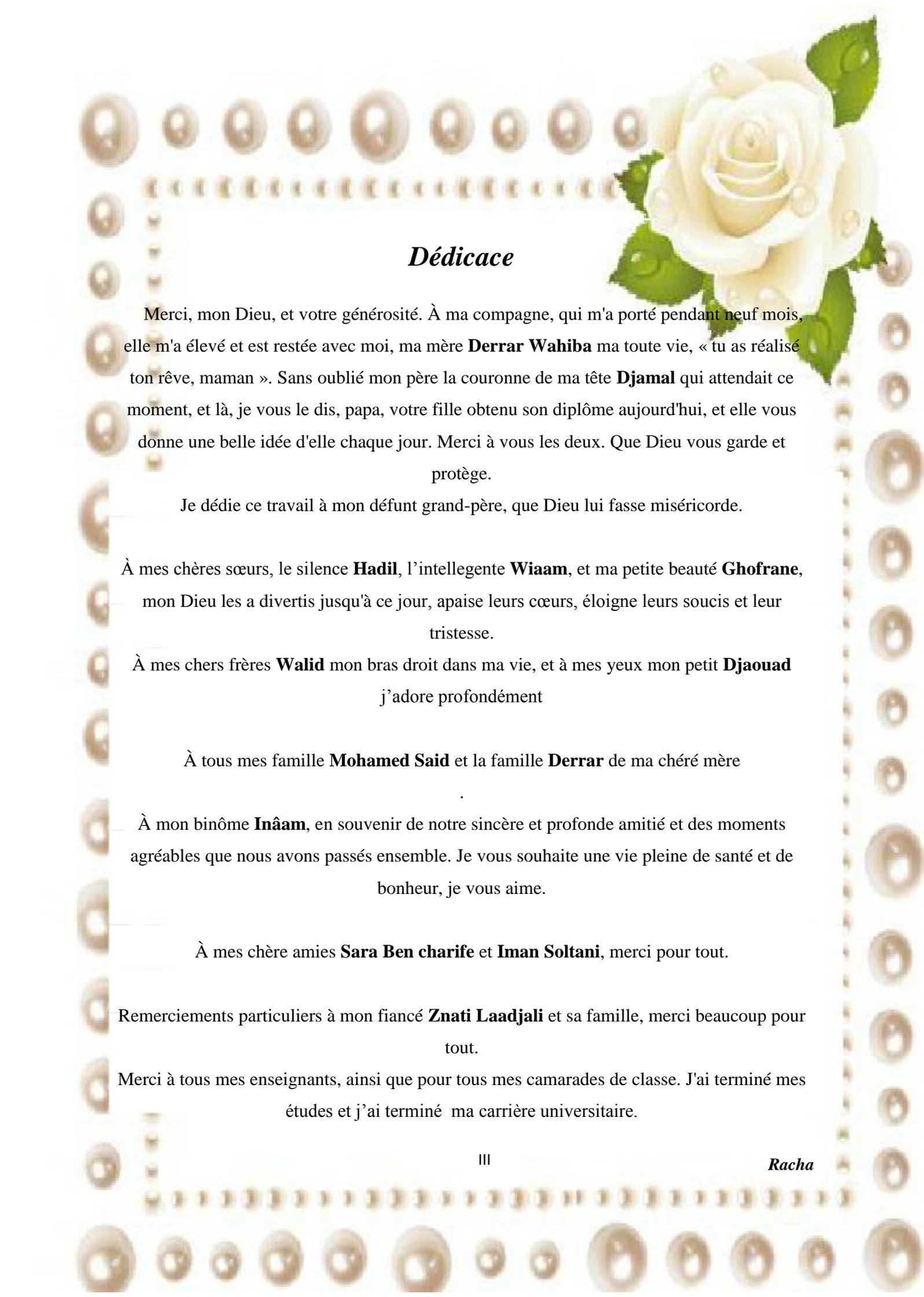
À mes chers frères Saber et sa femme Khawla, à Mourad et sa femme Imane et à leur
future fille, à Hicham, Mohamed, Aza

À mon cher neveu Amir

À ma chère sœur Nivin pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral

A mes amies et à ma binôme Racha pour votre fidèle amitié et les bons moments passés
ensemble tout au long de mes études et en dehors. Veuillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mon affection.

Inâam



Dédicace

Merci, mon Dieu, et votre générosité. À ma compagne, qui m'a porté pendant neuf mois, elle m'a élevé et est restée avec moi, ma mère **Derrar Wahiba** ma toute vie, « tu as réalisé ton rêve, maman ». Sans oublié mon père la couronne de ma tête **Djamal** qui attendait ce moment, et là, je vous le dis, papa, votre fille obtenu son diplôme aujourd'hui, et elle vous donne une belle idée d'elle chaque jour. Merci à vous les deux. Que Dieu vous garde et protège.

Je dédie ce travail à mon défunt grand-père, que Dieu lui fasse miséricorde.

À mes chères sœurs, le silence **Hadil**, l'intellegente **Wiaam**, et ma petite beauté **Ghofrane**, mon Dieu les a divertis jusqu'à ce jour, apaise leurs cœurs, éloigne leurs soucis et leur tristesse.

À mes chers frères **Walid** mon bras droit dans ma vie, et à mes yeux mon petit **Djaouad** j'adore profondément

À tous mes famille **Mohamed Said** et la famille **Derrar** de ma chéré mère

À mon binôme **Inâam**, en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur, je vous aime.

À mes chère amies **Sara Ben charife** et **Iman Soltani**, merci pour tout.

Remerciements particuliers à mon fiancé **Znati Laadjali** et sa famille, merci beaucoup pour tout.

Merci à tous mes enseignants, ainsi que pour tous mes camarades de classe. J'ai terminé mes études et j'ai terminé ma carrière universitaire.

Curcuma longa est une plante appartenant à la famille des *Zingibéracées* largement utilisée et reconnue pour ses vertus thérapeutiques depuis l'antiquité en médecine traditionnelle. Dans ce contexte, nous avons extraire la curcumine, le constituant le plus abondant de *Curcuma longa L* par différentes méthodes d'extraction.

Nous avons déterminé que l'extraction par l'eau chaude est la méthode la plus appropriée et qui donne un bon rendement. D'autre part, nous avons étudié l'effet de la complexation du curcumine avec la β -cyclodextrine sur les propriétés du curcumine (stabilité, solubilité et activité biologique). L'ajout de la β - cyclodextrine a augmenté la solubilité de la curcumine 10 fois, alors que la combinaison entre la β -cyclodextrine et la fibre a augmenté la solubilité du curcumine 14 fois. L'ajout de la fibre a conservé la teneur en curcumine dans les complexes d'une efficacité plus de 90%. L'ajout des cyclodextrines et la fibre ont conservé, même ont amélioré l'activité biologique du curcumine.

Mots clés: *curcumine*, cyclodextrine, extraction, activité biologique, fibre, complexe d'inclusion, solubilité.

Curcuma longa is a plant belonging to the *Zingiberaceae* family widely used and recognized for its therapeutic properties since antiquity in traditional medicine. In this context, we have extracted curcumin, the most abundant constituent of *curcuma longa L* by different extraction methods.

We have determined that hot water extraction is the most appropriate method, which gives a good yield. On the other hand, we have studied the effect of the complexation of curcumin with β -cyclodextrin on the properties of curcumin (stability, solubility and biological activity). The addition of β -cyclodextrin increased the solubility of curcumin 10 times, while the combination between β -cyclodextrin and fiber increased the solubility of curcumin 14 times. The addition of fiber kept the curcumin content in the complexes more than 90% effective. The addition of cyclodextrins and the fiber retained even enhanced the biological activity of curcumin.

Key words: curcumin, cyclodextrin, extraction, biological activity, fiber, inclusion complex, solubility.

نبات الكركم الطويل هو نبات ينتمي إلى العائلة الزنجبيلية يستخدم على نطاق واسع ومعروف بخصائصه العلاجية منذ العصور القديمة في الطب التقليدي. في هذا السياق، قمنا باستخراج الكركمين ، المكون الأكثر وفرة في الكركم، بطرق الاستخلاص المختلفة، وقد حددنا أن استخلاص الماء الساخن هو الطريقة الأنسب والتي تعطي مردوداً جيداً. من ناحية أخرى، درسنا تأثير مركب الكركمين مع الدكسترين الحلقي بيتا (β -cyclodextrin) على خواص الكركمين (الاستقرار والذوبان والنشاط البيولوجي). أدت إضافة β -CD إلى زيادة قابلية ذوبان الكركمين 10 مرات، بينما أدى الجمع بين β -cyclodextrin والألياف إلى زيادة قابلية ذوبان الكركمين إلى 14 مرة. أدت إضافة الألياف إلى إبقاء محتوى الكركمين في المعقد فعالاً بنسبة تزيد عن 90% و أدت إضافة السيكلودكسترين والألياف إلى تعزيز النشاط البيولوجي للكركمين .

الكلمات المفتاحية: الكركمين ، الدكسترين الحلقي ، الاستخلاص ، النشاط البيولوجي ، الألياف ، مركب التضمين ، الذوبان.

Liste de figures

Partie I

Partie théorique

Chapitre I : Étude bibliographique sur le curcuma et la curcumine

Figure.I.1. Rhizomes primaires et secondaires de <i>Curcuma longa</i> L.....	06
Figure.I.2. Feuille de <i>Curcuma longa</i> L.....	06
Figure.I.3. Inflorescence de <i>Curcuma longa</i>	06
Figure.I.4. Poudre du <i>Curcuma longa</i> L.....	08
Figure.I.5. Curcumine.....	10
Figure.I.6. Structures chimiques des curcuminoïdes.....	11
Figure.I.7. Extraction par macération.....	17
Figure.I.8. Schéma de principe de l'extraction par Soxhlet.....	18

Chapitre II : Cyclodextrines

Figure.II.1. Structure tridimensionnelles des CDs.....	26
Figure.II.2. Les dérivés de la β -CD.....	28
Figure.II.3. Les diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors...	34

Partie II

Partie pratique

Chapitre I : Méthodes et matériel

Figure.I.1. Macération à froid.....	39
Figure.I.2. Ambule à décanter.....	39
Figure.I.3. Le contenu de la macération à chaud sous le rotavap.....	40
Figure.I.4. Macération à l'eau chaude.....	40
Figure.I.5. Extraction de la curcumine par la méthode de Soxhlet.....	41
Figure.I.6. Extraction par Ultrason.....	41
Figure.I.7. Banc Kofler pour détermination de point de fusion.....	42
Figure.I.8. Préparation de la plaque CCM et migration des constituants du curcuminoïdes.....	44
Figure.I.9. Visualisation des constituants à l'aide de la lampe UV.....	44
Figure.I.10. Chromatographie sur colonne.....	46
Figure.I.11. Les plaques CCM des fractions de curcumine de chromatographie sur colonne.....	46
Figure.I.12. Préparation des complexes par mélange physique.....	47
Figure.I.13. Formation des complexes par Co évaporation.....	47
Figure.I.14. Préparation des complexes par Micro-onde.....	48
Figure.I.15. Formation des complexes par Malaxage.....	48
Figure.I.16. Formation des complexes par Ultrasons.....	49
Figure.I.17. Spectroscopie infrarouge.....	50
Figure.I.18. les souches bactériennes.....	52
Figure.I.19. Ajustement au standard Mc Farland des suspensions bactériennes.....	53
Figure.I.20. la gélose nutritive et Mueller-Hinton.....	53
Figure.I.21. L'ensemencement.....	54
Figure.I.22. Incubateur.....	54

Chapitre II : Résultats et discussions

Figure.II.1. Spectre UV-visible de la Cur référence et de Cur extrait par l'eau chaude...	56
Figure.II.2. Spectre IR de Cur référence et de Cur extrait par l'eau chaude.....	56
Figure.II.3. Spectre UV-visible en phase liquide des complexes.....	58
Figure.II.4. Spectre UV de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations.....	60

Liste de figures

Figure.II.5. Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD.....	61
Figure.II.6. Spectre de la phase de solubilité de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD à température ambiante (25°C).....	61
Figure.II.7. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD à température ambiante.....	62
Figure.II.8. Spectre UV de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentration en présence d'une Fibre.....	63
Figure.II.9. Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD en présence d'une Fibre.....	64
Figure.II.10. Spectre de la phase de solubilité de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD en présence d'une Fibre à température ambiante (25°C).....	64
Figure.II.11. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD en présence d'une Fibre à température ambiante (25°C)...	65
Figure.II.12. Spectre UV de dosage des complexes Cur: β -CD.....	66
Figure.II.13. Spectre UV de dosage des complexes de Cur: β -CD:fibre.....	67
Figure.II.14. L'absorbance de Curcumine en fonction des concentrations.....	68
Figure.II.15. L'absorbance du complexe (Cur : β -CD MO) en fonction des concentrations.....	69
Figure.II.16. L'absorbance du complexe (Cur : β -CD US) en fonction des concentrations	69
Figure.II.17. L'absorbance du complexe (Cur : β -CD: Fibre MO) en fonction des concentrations.....	69
Figure.II.18. L'absorbance du complexe (Cur : β -CD: Fibre US) en fonction des concentrations.....	70
Figure.II.19. activité anti-radicalaire (I %) de Curcumine	71
Figure.II.20. activité anti-radicalaire (I %) de (Cur : BCD MO).....	71
Figure.II.21. activité anti-radicalaire (I %) de (Cur: β -CD US).....	71
Figure.II.22. activité anti-radicalaire (I %) de (Cur: β -CD : Fibre MO).....	72
Figure.II.23. activité anti-radicalaire (I %) de (Cur: β -CD : Fibre US).....	72
Figure.II.24. activité anti-radicalaire I50 de Curcumine.....	73
Figure.II.25. activité anti-radicalaire I50 de Cur : β -CD MO.....	73
Figure.II.26. activité anti-radicalaire I50 de Cur : β -CD US.....	73
Figure.II.27. activité anti-radicalaire I50 de Cur : β -CD : Fibre MO.....	74
Figure.II.28. activité anti-radicalaire I50 de (Cur : β -CD : Fibre) US.....	74
Figure.II.29. Histogramme des valeurs d'IC ₅₀ du curcumine et leurs complexes et matrices formés.....	75
Figure II.30. Résultats d'activité antibactérienne du curcumine et leurs complexes à différentes concentrations.....	76

Liste des tableaux

Partie I

Partie théorique

Tableau.I.1. Noms vernaculaires de <i>Curcuma longa</i>	04
Tableau.I.2. Partie souterraine et aérienne de <i>Curcuma longa</i> L.....	06
Tableau.I.3. Classification systématique de <i>Curcuma longa</i>	07
Tableau.I.4. Composition chimique de <i>Curcuma longa</i>	07
Tableau. II.1. Principales caractéristiques physico-chimiques des CDs.....	27

Partie II

Partie pratique

Tableau.I.1. Système solvant utilisés pour la CCM.....	43
Tableau.I.2 Les souches bactériennes testées.....	52
Tableau II.1. Valeur théorique et expérimentale de point de fusion d'extrait de curcuma	57
Tableau II.2. Valeurs de rendements des extraits	57
Tableau.II. 3. Les valeurs des rapports frontales	58
Tableau II .4. Les valeurs de rendements des complexes formés	59
Tableau II.5. Concentration de Curcumine solubilisé en présence de β -CD	60
Tableau II.6. Concentration de Curcumine solubilisé en présence de β -CD et la Fibre.....	63
Tableau II.7 La concentration, la masse de curcumine solubilisé et le rapport de rétention de curcumine en fonction du temps (curcumine protégé à l'obscurité).....	66
Tableau II.8. La concentration, la masse de curcumine solubilisé et le rapport de rétention de curcumine dans les différents complexes et matrices formés.....	67
Tableau II.9. L'absorbance de la Curcumine seul et en complexe avec la β -CD et /ou la β -CD et la fibre en fonction des concentrations.....	68
Tableau.II.10. Pourcentages d'inhibitions du curcumine, des différents complexes et matrices.....	70
Tableau II.11. Concentrations de l'activité antibactérienne et les diamètres	77

Liste des abréviations

BDMC : Bisdéméthoxycurcumine

CCM : Chromatographie sur couche mince

CI₅₀ : Concentration inhibitrice médiane

Co-évap : Co-évaporation

Cur : Curcumine

DMC : Déméthoxycurcumine

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl

FDA : (Agence des aliments et des médicaments)

IR : Infrarouge

Kn M : Malaxage

M.ph : Mélange physique

MO : Micro-onde

OMS : Organisation mondiale de santé

R_f : Rapport frontal

RMN : Résonance magnétique nucléaire

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

PA : Principe actif

US : Ultrasons

UV-visible : Ultraviolet- visible

WOMAC : Arthrose Universités Western Ontario et McMaster

β -CD : β -cyclodextrine

Sommaire

Remerciement.....	I
Dédicace.....	II
Dédicace.....	III
Résumé.....	IV
Abstract.....	V
ملخص.....	VI
Liste des figures.....	XI
Liste des Tableaux.....	XI
Liste des abréviations.....	XII
Introduction générale.....	01
Références bibliographique.....	03

Partie I: Partie théorique

Chapitre I

Etude bibliographique sur le curcuma et curcumine

I.1.Introduction.....	04
I.2.Historique de <i>Curcuma longa</i> L.....	05
I.3.Description botanique de la plante.....	05
I.4. Classification systématique de <i>curcuma longa</i>	07
I.5.Composition chimique.....	07
I.6. Utilisation du <i>Curcuma longa</i> L.....	08
I.6.1.Utilisation alimentaire.....	08
I.6.2.Utilisation médicinale.....	0
I.6.3.Utilisation cosmétique.....	08
I.7.Généralité sur le curcumine.....	10
I.8.Structure chimique.....	10
I.9.les bienfaits de la curcumine.....	11
I.10.Propriétés physico-chimique de curcumine.....	12
I.11.Propriétés pharmacocinétiques de la curcumine.....	12
I.11.1.Par voie orale.....	12
I.11.1.a.Absorption.....	12
I.11.1.b.Distribution.....	13
I.11.1.c.métabolisation.....	13
I.11.1.d.élimination.....	13
I.11.2.Par voie intraveineuse ou intrapéritonéale.....	14
I.12.Les activités biologiques de la curcumine.....	14
I.12.1.Activité antioxydant.....	14
I.12.2.Activité anti-inflammatoire.....	14
I.12.3.Activité cancéreuse.....	15
I.12.4.Activité antifongique.....	15
I.12.5.Activité antibactérienne.....	15
I.12.6.Activité antithrombotique.....	15
I.12.7.Activité diabétique.....	16
I.13.Les méthodes d'extraction de curcumine.....	16
I.13.1.Extraction par macération.....	16
I.13.2.Extraction par hydrodistillation.....	17
I.13.3.Extraction par soxhlet.....	18
I.13.4.Extraction assistée par micro-onde.....	18
I.13.5.Extraction assistée par ultrason.....	19

Sommaire

I.13.6.Extraction par CO ₂	19
I.13.Conclusion.....	19
Référence bibliographique	20

Chapitre II Cyclodextrines

II.1. Introduction.....	24
II.2.Historique.....	24
II.3.Structure et nomenclature.....	25
II.4.Caractéristiques physico-chimiques des CDs.....	26
II.5.Dérivés de CDs.....	27
II.5. a. Dérivés méthylés.....	28
II.5. b.Dérivés hydroxypropylés.....	29
II.5.c. Dérivés sulfobutylés.....	29
II.6.Caractéristiques générales des dérivés de CDs.....	29
II.7.Utilisation des CDs dans l'industrie.....	29
II.8.Considérations toxicologiques.....	30
II.9.Complexe d'inclusion et leur propriété	31
II.10. Conséquences de la complexation.....	32
II.11.Les techniques de préparation des complexes d'inclusion CD/invité.....	32
II.11.1.L'inclusion par mélange physique ou mélange sec	32
II.11.2.L'inclusion par micro-onde	32
II.11.3.L'inclusion par pétrissage (kneading).....	33
II.11.4.L'inclusion par extrusion	33
II.11.5.L'inclusion par Co-précipitation.....	33
II.11.6.L'inclusion par Co-évaporation	33
II.11.7.l'inclusion par Ultrasons (US).....	34
II.12.Diagramme de solubilité.....	34
Référence bibliographique.....	36

Partie II **Partie pratique**

Chapitre I Méthodes et matériel

I.1.Introduction	38
I.2.Matière végétale.....	38
I.3.L'extraction de curcumine.....	38
I.3.1.Par macération	38
I.3.1.1.à froid	38
I.3.1.2.à chaud.....	39
I.3.1.3.à l'eau chaude	40
I.3.2.Par Soxhlet.....	40
I.3.3.par ultrason.....	41
I.4.Calcul de rendement.....	41
I.5.Point de fusion.....	42
I.6.Chromatographie sur couche mince (CCM).....	42
I.6.1.Les principes éléments de CCM.....	42
I.6.2.Calcul de rapport frontal (R _f).....	44
I.7.Chromatographie sur colonne.....	45
I.7.a. Préparation pré-colonne	45
I.7.b. Elution.....	45
I.7.c. Identification des fractions	45
I.7.d.Mode opératoire	45

Sommaire

I.8.préparation des complexes d'inclusion de curcumine.....	46
I.8.1. Mélange physique (Mph).....	46
I.8.2.Co-évaporation	47
I.8.3.micro-onde.....	48
I.8.4.Malaxage.....	48
I.8.5.Ultrasons.....	49
I.9.Spectroscopie ultraviolet – visible.....	49
I.10.Spectroscopie infrarouge.....	50
I.11.L'activité biologique.....	50
I.11.1.L'activité antioxydant.....	50
I.11.1.1.Mode opératoire	50
I.11.Calcul des pourcentages d'inhibitions.....	51
I.11.1.3.Calcul des concentrations efficaces IC50.....	51
I.11.2.L'activité antibactérienne.....	51
I.11.2.1.Le potentiel antimicrobien des plantes.....	51
I.11.2.2.Propriété des germes étudiés.....	51
I.11.2.3.Etude de l'activité antibactérienne.....	52
I.11.2.4.Mise en culture des souches.....	52
I.11.2.5.préparation des milieux cultures.....	53
I.11.2.6.L'ensemencement.....	53
I.11.2.7.Dépôt des disques et incubation.....	54
I.11.2.8.Evaluation de l'activité antibactérien.....	54
Référence bibliographique	55

Chapitre II

Résultats et discussion

II.1.Identification de la curcumine.....	56
II.1.1.Par UV.....	56
II.1.2.Par IR.....	56
II.1.3.Point de fusion.....	57
II.2.Calcul du rendement d'extraction	57
II.3.Calcul de rapport frontal (R_f)	58
II.4.Caractérisations des complexes.....	58
II.4.1.Caractérisation des produits et des complexes.....	58
II.4.1.1.Caractérisation par UV-Visible en phase liquide.....	58
II.4.1.2.Caractérisation par IR en phase solide.....	59
II.5.Calcul de rendement des complexes	59
II.6.Vérification de la loi de Béer-Lambert et calcul de coefficient d'absorption moléculaire(ϵ).....	59
II.7.Phase solubilité.....	60
II.7.1.Étude la phase de la solubilité de Curcumine en présence de β -CD, β -CD et Fibre	60
II.7.1.1.En présence de β -CD.....	60
II.7.1.1.a.Calcul de la constante de stabilité du complexe (Cur : β -CD).....	62
II.7.1.2.En présence de β -CD : Fibre	63
II.7.1.2.a.Calcul de la constante de stabilité du complexe (Cur: β -CD: Fibre)	65
II.8.Études de la stabilité des complexes	65
II.9.Dosage de la curcumine.....	66
II.10. Activité antioxydante.....	68
II.10.1. Calcul des pourcentages d'inhibitions.....	70

Sommaire

II.10.2. Calcul des concentrations efficaces médiane IC_{50}	72
II.11. Activité antibactérienne.....	76
II.12. Conclusion générale.....	79

Introduction générale

Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et l'élaboration des médicaments, non seulement lorsque les constituants des plantes sont utilisés directement comme agents thérapeutiques, mais aussi comme matières premières pour la synthèse de médicaments ou comme modèles pour les composés pharmaco-logiquement actifs [1].

L'utilisation des plantes aromatique remonte à des temps très lointains de l'histoire de l'humanité est une pratique antique. De nos jours, le recours à ce type de remède, qui est déjà très répandu en Afrique et chez certaines populations d'Amérique du Sud, est en nette recrudescence un peu partout dans le monde.

L'organisation mondiale de la santé (OMS), a signalé que les plantes médicinales seraient la meilleure source pour obtenir une variété de médicaments efficaces et moins nocifs. Ce retour aux plantes médicinales a été le seul refuge et la bonne solution vis-à-vis la diminution de l'efficacité des médicaments et des antibiotiques synthétiques en plus, de leurs effets secondaires inquiétants [2].

En effet le *Curcuma longa* (L) est une plante herbacée vivace connue sous le nom de curcuma et fait partie de la famille des *Zingiberaceae*. Le rhizome de *Curcuma longa* est la partie la plus utilisée et de loin la plus étudiée. La couleur jaune orangée caractéristique de la poudre est due aux curcuminoïdes plus particulièrement à la curcumine qui représente le composant majoritaire et constitue son principe actif, isolée pour la première fois en 1815 par Vogel et Pelletier [3].

La curcumine est la molécule la plus abondante et la plus étudiée, elle a été isolée pour la première fois en 1815 mais il a été confirmé et synthétisé en 1910, la curcumine présente un grand nombre de propriétés pharmacologique très intéressantes comme l'activité anti inflammatoire, l'activité antioxydant, et l'activité anticancéreuse [4]. Elle possède une application très intéressante dans l'industrie pharmaceutique en raison de ces nombreuses propriétés pharmacologique, mais son potentiel optimum est limité en raison de leur faible biodisponibilité et solubilité dans le corps humain. Pour surmonter le problème et pour améliorer leur activité, nous intéressons ici à la complexation avec les cyclodextrines et en particulier avec la β -CD d'une part et la combinaison entre la β -CD et une fibre d'une autre part.

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques formés à partir de la dégradation enzymatique de l'amidon. Elles sont peu coûteuses et ont meilleures propriétés physiques, chimiques et biologiques. Elles ont été utilisées comme excipients pharmaceutiques pour des substances hydrophobes et comme agents solubilisant et

stabilisants. Les cyclodextrines présentent une structure avec une "cavité" leur permettant de donner naissance à des complexes d'inclusion [5].

L'objectif de notre travail est consacré à l'investigation du complexe d'inclusion à base du curcumine et du β -CD en présence d'une fibre et pour atteindre notre objectif, nous avons divisé notre travail en deux parties :

- La première partie : concerne la recherche bibliographique, qui comprend un chapitre sur le curcuma, la curcumine et les différentes méthodes d'extraction de curcumine et un deuxième chapitre sur les cyclodextrines et les complexes d'inclusion.
- La deuxième partie : c'est la partie expérimentale, qui est consacrée à la présentation du matériel et des méthodes analytiques et biologiques préconisées à la réalisation de ce travail, et un autre chapitre représente les résultats obtenus et leurs discussions.

Et enfin, nous achevons notre travail par une conclusion sur l'ensemble des informations et résultats obtenus.

- [1]. Etame L.G., Ngaba G. P., Kamdom .M., Mpondo M.E ., Dibong S.D. Evaluation des activités anti-inflammatoire et antiradicalaire de l'extrait au vin de palme des feuilles de Phragmanthera capitata (Sprengel) S. Balle (Loranthaceae) récoltées sur Psidium guajava au Cameroun. International Journal. Biological and Chemical Sciences.12(1): 233-243, **(2018)**.
- [2]. Belkhiri Farida. Thèse de doctorat, Activité antimicrobienne et antioxydante de deux plantes médicinales: salvia verbenaca et lepidium sativum, Université Ferhat Abbas Sétif 1, spécialité : microbiologie, **(2018)**.
- [3]. Vogel P., "Examen Chimique de la racine Curcuma" .Jornale de Pharmacie et des Sciences Accessoires,289-300, **(1815)**.
- [4] Christelle Hambourger. Thèse de doctorat, Le curcuma de l'pice au médecament, université de lorraine, spécialité : pharmacie, **(2010)**.
- [5] Khatun B ., Baishya P., Ramteke A., Maji T. K. study of the complexation of structurally modified curcumin with hydroxypropyl beta cyclodextrin and its effect on anticancer activity.New journal of chemistry, (**2020**).

Partie I:

Partie théorique

Chapitre I

Etude bibliographique sur le curcuma et curcumine

I.1.Introduction

La recherche de substances naturelles bioactives issues du règne végétal, ainsi que l'étude des plantes aux propriétés pharmacologiques pouvant être exploitées dans les domaines cosmétique, alimentaire et pharmaceutique, parmi les thèmes phares des projets de recherche actuels dans le monde, Curcuma est l'une de plus étudié.

Le Curcuma (*Curcuma domestica* Val. ou *Curcuma longa* L), connu comme "l'épice dorée" ainsi que "l'épice de la vie"[1] et est une plante vivace, appartenant à la même famille de gingembre, *Zingibéracées*. Il pousse sous les tropiques, mais principalement en Inde et en Asie du Sud-Est. Le rhizome est la partie la plus importante de la plante qui réduit en poudre, est utilisé comme épice alimentaire pour relever le goût des aliments et leur conservation, et comme colorants alimentaires et textiles. Curcuma, de l'utilisation des ancêtres comme épice en cuisine, puis en médecine traditionnelle, est avérée. Ses avantages en matière de sécurité et de santé. [2] Divers documents de recherche ont mis en évidence les nombreuses propriétés médicinales du curcuma [3,4] et sa grande préoccupation pour la santé. En effet, la recherche in vitro et in vivo réalisée sur des animaux ont démontré que la curcumine, molécule principalement retrouvée dans le curcuma est un anticancéreux, anti-inflammatoire, antiviral, antifongique, antibactérien, cicatrisant, Hypo cholestérol, Anti-Alzheimer, qu'il protège contre la cataracte, la rétinopathie diabétique et nombreuses autres pathologies [5,6].

Le nom du genre curcuma vient du mot arabe "kurkum", qui signifiait à l'origine "safran"[1]. Le *Curcuma Longa* est distribué et commercialisé sous différents noms (voir Tableau I.1) :

Tableau I.1. Noms vernaculaires de *Curcuma longa* [7]

Langues	Noms
Arabe	كركم (al-kourkoum)
Anglais	Turmeric
Français	Curcuma, Safran des Indes
Chinois	Jiang huang
Indien	Haldi

I.2. Historique de *Curcuma longa* (L)

Le Curcuma longa (L) a fait l'objet d'un intérêt commercial important au cours de l'histoire que nous ne pouvons déterminer avec certitude l'origine.

On pense cependant, vraisemblablement vient du sud ou du sud-est de l'Asie peut-être plus précis que l'Inde, d'où il se serait répandu dans toute l'Asie et le Moyen-Orient, il y a des milliers d'années [8]. Son utilisation en Asie, en Afrique et au Moyen-Orient, remonte à plus de 4000 ans [9]. Depuis lors, le curcuma est utilisé non seulement comme épice, mais aussi comme, fabrication de cosmétiques, teintures et produits pharmaceutiques [9].

Son rhizome est largement utilisé pour donner de la couleur et de la saveur aux aliments. Sous forme de poudre, appelée curcuma [10]. Le curcuma est utilisé par la médecine traditionnelle indienne actuelle revendique actuelle pour traiter les troubles biliaires, l'anorexie, le coryza, la toux, les plaies diabétiques, les troubles hépatiques, les rhumatismes et la sinusite et aussi la médecine traditionnelle en Chine utilisé *Curcuma longa* dans les maladies associées aux douleurs abdominales, à l'ictère...etc. [10].

I.3. Description botanique de la plante

Le Curcuma longa (L) est un rhizomateuse, plante herbacée et vivace de la famille du gingembre, Zingiberaceae [11], qui pousse sous tous les climats tropicaux, pouvant atteindre 1,50 m de haut [12], pourvue d'une tige courte et de longues feuilles engainantes. Les feuilles sont très longues, avec des lames elliptiques disposées en touffes [13]. Ces parties sont bien illustrées dans le tableau ci-dessous.

Tableau I.2. Partie souterraine et aérienne de *Curcuma longa* L.

<p>Rhizome</p>	<ul style="list-style-type: none"> • est un complexe charnu comportant un tubercule primaire ellipsoïde d'environ 5 cm x 2,5 cm • Couleur jaune orangé, les jeunes pousses blanches dégagent une odeur épicée quand on les froisse [13]. • Une odeur aromatique se dégage après section du rhizome [14] 	 <p>Figure.I.1.Rhizomes primaires et secondaires de <i>Curcuma longa</i> L [6].</p>
<p>Feuilles</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sont larges et naissent à partir du rhizome. • Elles sont alternes et distiques, présentent un pétiole engainant. • Portant un limbe penninervé, oblong-lancéolé, long d'une cinquantaine de centimètres, glabre sur les deux faces [15]. 	 <p>Figure.I.2.Feuillet de <i>Curcuma longa</i> L.</p>
<p>Flours</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les fleurs sont pâles de couleur jaune alors que les fruits sont rarement produits • Possèdent : <ul style="list-style-type: none"> - Le calice est tubulaire, court présentant trois dents inégales - Une corolle tubulaire à sa base, puis divisée en 3 lobes jaunes inégaux. - L'ovaire est infère et trilobulaire [16]. 	 <p>Figure.I.3. Inflorescence de curcuma longa.</p>

I.4. Classification systématique de *Curcuma longa*

Le tableau ci-dessous résume la classification du curcuma.

Tableau I.3. Classification systématique de *curcuma longa* [17].

Règne :	Plantae
Division :	Magnoliophyta
Classe :	Liliopsida
Ordre :	Zingiberales
Famille :	Zingiberaceae
Genre :	Curcuma
Espèces :	Curcuma longa L

I.5. Composition chimique

La composition de 100 g de partie comestible de la poudre curcuma, est présenté dans le tableau I.4) [13].

Tableau I.4. Composition chimique de *Curcuma longa*.

Eau	11,4 g
Énergie	1481 kJ (354 kcal)
Protéines	7,8 g
Lipides	9,9 g
Glucides	64,9 g
Dont Amidon :	45 à 55 % de la composition totale
Fibres alimentaires	21,1 g
Ca	183 mg
Mg	193 mg
P	268 mg
Fe	41,4 mg
Zn	4,4 mg
Vitamine A	traces
Thiamine	0,15 mg
Riboflavine	0,23 mg
Niacine	5,14 mg
Folate	39 µg
Acide ascorbique	25,9 mg
Curcumine	3888 mg

I.6. Utilisation du *Curcuma longa L*

I.6.1. Utilisation alimentaire

Le Curcuma longa L (Figure I.4) est une épice régulièrement utilisée dans l'industrie du monde entier l'intérêt du Curcuma porte sur ses propriétés aromatiques, colorant alimentaire jaune industrie E.100, et de conservation.

En 1980, le Département de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes en France autorisait la coloration artificielle de la curcumine avec les produits suivants : « Moutarde, beurre, fromages, lait aromatisé, huiles et graisses (à l'exception de margarine), bouillons et soupes, condiments, sauces, confitures, gelées, bonbons, pastilles, glaces, pâtes de fruits, caviar, crevettes, sirops, croûtes de fromage... » [15].



Figure.I.4.Poudre du *Curcuma longa L* [13]

I.6.2. Utilisation médicinale

Le Curcuma longa a fait l'objet de préparations thérapeutiques en vertu de ces propriétés anti oxydantes, antimicrobiennes et anti-inflammatoires rapportées à travers les siècles dans différentes parties du monde. On lui attribue même des effets thérapeutiques semblables aux classes de médicaments suivants :

- Les médicaments anti-inflammatoires
- Antidépresseurs
- Chimiothérapie
- Anticoagulants
- Antidouleur
- Médicaments contre le diabète
- Médicaments contre l'arthrite
- Médicaments contre les maladies inflammatoires de l'intestin

- Médicaments contre le cholestérol
- Les stéroïdes [18]

I.6.3. Utilisation cosmétique :

Le Curcuma est utilisé comme un produit de beauté depuis des siècles. C'est un moyen naturel de traiter plusieurs problèmes de peau et de cheveux, aussi bien utilisés dans les recettes de grands-mères que dans le commerce sous forme de crèmes, masques, huiles, shampooings... L'utilisation de *Curcuma longa L* dans le domaine cosmétique tire son importance pour ses propriétés antioxydants, antibactériennes et anti-inflammatoires [19].

Le *Curcuma longa L* est formé d'un groupe de molécules bioactives essentielles pour assurer une bonne santé de la peau et peut réduire l'apparition des taches de vieillesse et les zones sombres de l'hyperpigmentation par une inhibition du stress oxydant [20] ; 1000 milligrammes de curcuma deux fois par jour préviennent contre la formation de plaques de pigmentation sur la peau. Le curcuma protège contre des rayons ultraviolets du soleil [20].

I.7. Généralité sur le curcumine

La découverte de la curcumine présente dans le curcuma parmi les autres curcuminoïdes, remonte au milieu du siècle des lumières quand Vogel et Pelletier publient en 1815 dans le Journal de pharmacie et sciences accessoires l'isolement de la « matière colorante jaune » des rhizomes de *Curcuma* dans leur essai intitulé « Examen chimique de la racine de *Curcuma* ». A la suite de quoi ils ont nommé cette matière curcumine [22]. La curcumine est à la pointe des études de recherche puisqu'elle a été reconnue comme le principal responsable des propriétés bénéfiques de la plante. Étant donné que la curcumine est le composé clé de *Curcuma Longa L*, doué des effets thérapeutique et physico-chimique [8]. Les curcuminoïdes sont les composés les plus actifs présents dans le curcuma (environ 5% du poids de la racine séchée), et ces molécules sont responsables non seulement de la couleur jaunâtre de l'épice, mais également des bienfaits pour la santé associés à son utilisation. Les curcuminoïdes sont une classe de trois composés phénoliques qui comprennent la curcumine (75%), la déméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine qui appartient au groupe diféruoylméthane [23].



Figure.I.5. curcumine

I.8. Structure chimique

Les curcuminoïdes sont une concoction de curcumine: un diféruoylméthane [1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl) -hepta-1,6-diène-3,5-dione] mélangée avec ses deux dérivés, la déméthoxy [4-hydroxycinnamoyl- (4-hydroxy-3-méthoxycinnamoyl) méthane] et bisdéméthoxy curcumine [bis- (4-hydroxy cinnamoyl) méthane], de formules chimiques brut $C_{21}H_{20}O_6$, $C_{20}H_{18}O_5$ et $C_{19}H_{16}O_4$ respectivement [24].

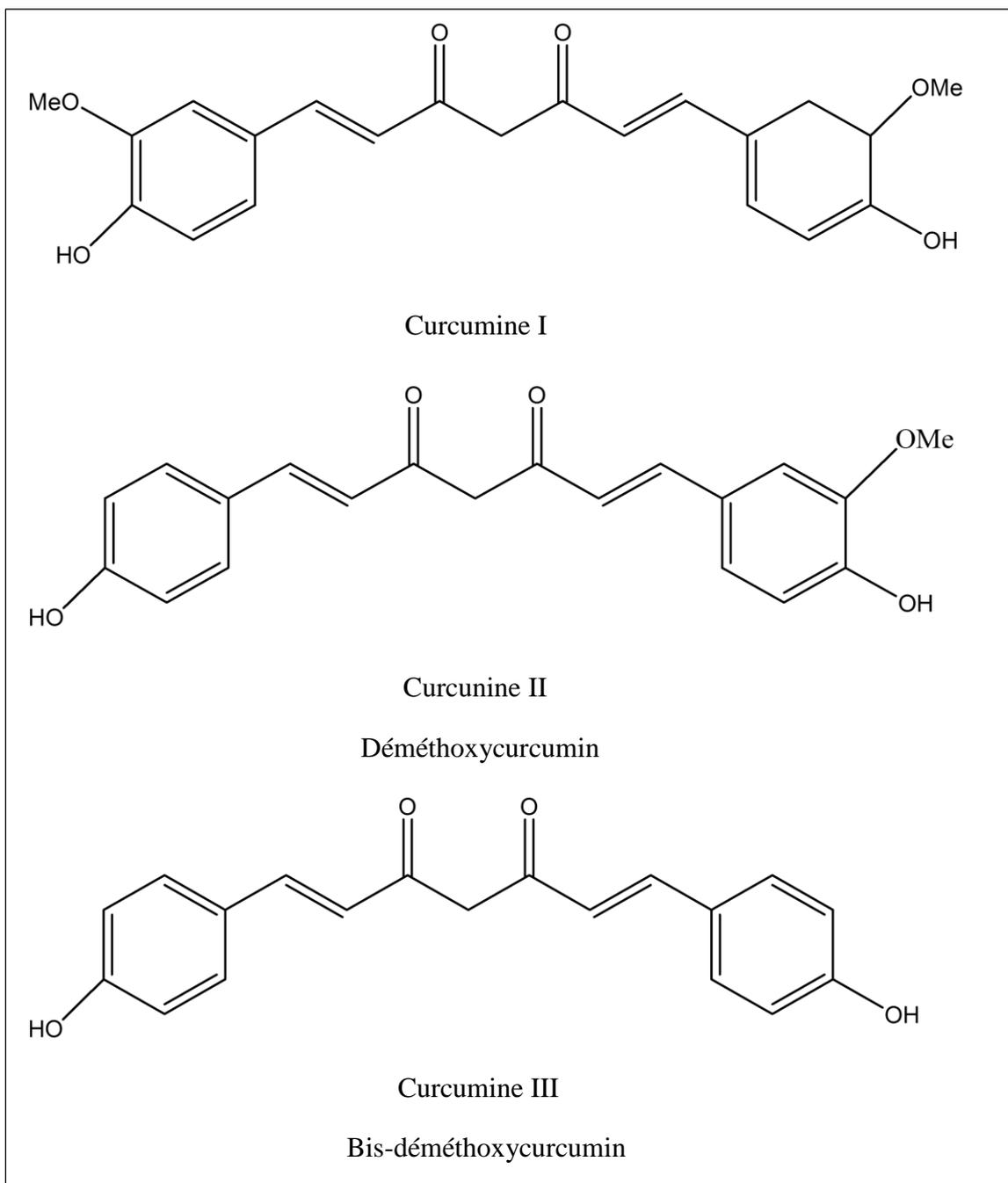


Figure.I.6. Structures chimiques des curcuminoïdes.

I.9. Les bienfaits de la curcumine

La curcumine peut inhiber le développement de cellules de la vessie cancéreuses *in vitro* à des concentrations allant de 10 à 25 μM et provoquer l'apoptose [25].

La curcumine, lorsqu'elle est mélangée avec du turmérone, est réputée avoir des propriétés stimulantes pour le cerveau. C'est une molécule intrigante avec le potentiel de régénérer les cellules cérébrales blessées dans les troubles neurologiques. Plus précisément, dans la maladie

d'Alzheimer, elle endommage les plaques protéiques responsables de la dégénérescence de certaines cellules cérébrales, tout en empêchant leur formation [26].

Elle a des effets anti-inflammatoires et peut être utilisée pour traiter des conditions telles que le psoriasis, qui est principalement causée par un système immunitaire hyperactif. Il a un effet positif sur la réponse inflammatoire chez la souris [27].

4 paramètres qui devraient raisonnablement pousser un sportif à utiliser la curcumine au quotidien :

- La diminution de l'inflammation,
- La diminution du stress oxydatif,
- La diminution du dysfonctionnement mitochondrial.
- L'augmentation de la sensibilité à l'insuline ou de la captation du glucose [27].

I.10. Propriétés physico-chimique de curcumine

- $C_{21}H_{20}O_6$ (isomères).
- Le poids moléculaire de curcumine est 368.37 Da.
- Le maximum d'absorption de la curcumine au spectrophotomètre à 430nm dans le méthanol et entre 415 et 420 nm dans l'acétone.
- Température de fusion: 183°C .
- Insoluble dans l'eau .
- Soluble dans l'alcool, éther, acide acétique .
- La curcumine est jaune-orange pour un pH compris entre 2,5 et 7 et rouge à pH supérieur à 7 [8].

I.11. Propriétés pharmacocinétiques de la curcumine

La curcumine, présente des effets pharmacologiques très variés, notamment anti-inflammatoire, antioxydant et antiprolifératif etc. Des essais cliniques de phase I montrent que la biodisponibilité de la curcumine est mauvaise. Même à des fortes doses (12 g / jour), la concentration plasmatique n'est que limitée chez les patients. Les principales raisons qui contribuent à la faible concentration plasmatique et au bas niveau de curcumine dans les tissus après administration par voie orale semblent être une mauvaise absorption, une métabolisation rapide, et une élimination rapide Les paragraphes suivants résument les quatre processus pharmacocinétiques pour différentes voies d'administration [28].

I.11.1. Par voie orale

a. Absorption

Les études réalisées sur la curcumine ont montré que son administration orale aboutit à des concentrations sériques extrêmement réduites. En effet, la biodisponibilité de la curcumine

par voie orale est faible : elle est peu absorbée par le tractus digestif et une grande partie de la dose administrée (environ 40 à 75 %) est excrétée dans les fécès, 35 % environ sous forme inchangée, 65 % sous forme de métabolites, majoritairement inactifs. Les niveaux sériques obtenus chez l'homme et le rat ne sont pas directement comparables, mais dans les deux cas, l'administration de curcumine par voie orale ne permet pas d'obtenir des concentrations circulantes suffisantes pour une activité systémique [29].

b. Distribution

Les doses orales de curcumine requises pour obtenir des concentrations suffisantes à l'activité pharmacologique en dehors du tractus gastro-intestinal ne semblent pas atteignables chez l'homme avec l'administration de gélules de poudre. Pourtant, chez l'animal, des effets en dehors du tube digestif ont été mis en évidence à des doses de curcumine inférieures à celles permettant de la détecter dans les organes. On ignore encore si ces effets peuvent être dus à d'autres composés que la curcumine, à des métabolites actifs inconnus, à des composés de dégradation, à des facteurs de l'environnement local potentialisant l'effet de la curcumine [30].

c. Métabolisation

La curcumine subit une transformation durant son absorption via l'intestin et probablement un cycle entéro-hépatique. Elle connaît une réduction puis une conjugaison, la réduction métabolique se produisant en quelques minutes en suspension en présence d'hépatocytes humains isolés. Le foie est l'organe principal dans lequel se déroulent ces réactions. Le fait d'être métabolisé rapidement au niveau du foie est une étape subie par certaines substances absorbées par voie orale. On dit que la curcumine subit un fort effet de premier passage hépatique [31].

d. Élimination

De par sa faible absorption, la curcumine administrée par voie orale chez l'animal ou l'homme est majoritairement excrétée dans les fèces sous forme inchangée. L'excrétion urinaire a lieu sous forme de glucurono- et sulfo-conjugués. Une étude a relevé des demi-vies d'absorption et d'élimination pour une dose de 2 g/kg administrée par voie orale chez le rat de $0,31 \pm 0,07$ h et $1,7 \pm 0,5$ h, respectivement. La demi-vie d'élimination n'est pas significativement différente pour des doses plus faibles, ce qui indique qu'elle est indépendante de la dose administrée.

I.11.2. Par voie intraveineuse ou intrapéritonéale

Quinze minutes après administration intrapéritonéale de 0,1 g/kg de curcumine à des souris, la concentration plasmatique relevée par Pan et al. est de 2,25 µg/mL. Une heure après administration, la concentration atteint 177,04 µg/g dans l'intestin, 26,06 µg/g dans la rate, 26,90 µg/g dans le foie, 7,51 µg/g dans le rein, et seules des traces sont retrouvées dans le cerveau (0,41 µg/g). Les concentrations atteintes par voie intrapéritonéale ne sont pas sensiblement différentes de celles obtenues par voie orale. Après administration intraveineuse et intrapéritonéale, de grandes quantités de curcumine et de ses métabolites sont excrétées dans la bile, principalement sous forme de glucuronides de tétrahydrocurcumine et d'hexahydrocurcumine [32].

I.12. Les activités biologiques de la curcumine

La curcumine possède une large gamme d'activités pharmacologiques y compris des Activités anti-inflammatoires, antioxydants, Antibactérienne et antifongiques et Antidiabétique...etc.

- **Activité antioxydant**

la curcumine est un polyphénol peu soluble dans l'eau et soluble dans des solvants organique (DMSO, acétone et éthanol).

L'activité antioxydante des curcuminoïdes provient du fait de leur structure chimique. Ils sont formés de deux noyaux phénols méthoxylés reliés par deux groupements carbonyles α , β insaturés qui existent sous la forme énol stable [33]. De plus, la curcumine a montré in vitro et in vivo

une activité anti radicalaire qui permet de piéger diverses substances réactives produites par les macrophages (anions superoxydes, peroxyde d'hydrogène et des radicaux nitrites) en utilisant les macrophages péritonéaux de rat comme modèle [34].

- **Activité anti-inflammatoire**

Dans des études réalisées in vitro, in vivo et chez l'homme, il a été rapporté que le curcuma a des propriétés anti-inflammatoires et que son utilisation est sûre même à une dose de 12 g/jour [35]. Une étude clinique multicentrique réalisée sur des patients atteints d'arthrose du genou avec un score de douleur à 5 au minimum ont été randomisés et ont reçu soit 1200 mg/jour d'ibuprofen, soit 1500 mg/jour d'extrait de Curcuma domestica pendant 4 semaines. L'index WOMAC a permis de comparer l'efficacité de ces deux traitements sur la douleur, la raideur et la fonction. Leur efficacité est comparable, cependant, l'administration d'ibuprofen a révélé plus d'effets secondaires, de douleurs abdominales et d'inconforts [36].

- **Activité cancéreuse**

Plusieurs études indiquent que la curcumine est un puissant agent anticancéreux. (La tumorigènes de la peau, glande mammaire, cavité buccale, estomac, œsophage, intestin, côlon, poumon et le foie se sont avérés être supprimés par la curcumine [37]. Des chercheurs ont suggéré que la curcumine inhibe la croissance des cellules tumorales par des moyens provoquant l'apoptose (mort cellulaire) et que les gènes associés à la Prolifération cellulaire et à l'apoptose pourraient avoir une action chémopréventive. La curcumine a une forte capacité d'inhiber in vitro la prolifération de cellules cancéreuses de prostate en interférant avec l'activité des protéines de signalisation, caractéristique des processus de croissance. La curcumine est un composant sur pour la prévention du cancer et sa thérapie. In vitro, elle induit l'apoptose mais le mécanisme d'initiation reste encore peu connu [38].

- **Activité antifongique**

Des substances et des extraits isolés à partir de différentes ressources naturelles, en Particulier les plantes, ont toujours constitué un arsenal riche pour lutter contre les infections Fongiques et la décomposition. En raison de l'utilisation traditionnelle extensive du curcuma Dans les produits alimentaires, diverses recherches ont été effectuées afin d'étudier le curcuma et la curcumine dans le but de contrôler la détérioration des champignons et les pathogènes fongiques. L'étude de l'addition de la poudre de curcuma dans la culture de tissu végétal a montré que le curcuma à 0,8 et 1,0 g/L a une activité inhibitrice appréciable sur les Contaminations fongiques [39].

- **Activité antibactérienne**

Chattopadhyay rapporte que la fraction huileuse de *Curcuma longa* et la curcumine suppriment la croissance de plusieurs bactéries comme Streptococcus, Staphilococcus, Lactobacillus. L'activité anti-bactérienne a été déterminée pour l'extrait de curcuma et la curcumine pure [40]. [12].

- **Activité antithrombotique**

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire du curcuma et de la curcumine semble par l'inhibition des thromboxanes (promoteur de l'agrégation plaquettaire) et l'activation des prostacyclines (inhibiteur de l'agrégation) Shah en 2000 précise que l'activité antiplaquettaire passe par une inhibition du FAP ainsi que la production de thromboxane A2 par les plaquettes. Lee en 2006 trouve qu'aromatique-turmérone (ar-turmérone) est plus puissant que l'aspirine pour l'activité antiplaquettaire [12].

- **Activité antidiabétique**

De la période de (environ 4000 ans), le curcuma était célèbre pour sa propriété Antidiabétique. Les rapports d'études expérimentales prouvent également l'efficacité du Curcuma pour le diabète [41]. Une étude expérimentale sur l'efficacité du curcuma sur la Glycémie chez des rats albinos a montré que le curcuma et la curcumine réduisaient le taux de Sucre dans le diabète induit par l'alloxane. La curcumine s'est révélée capable de diminuer les Complications du diabète sucré. Le rapport suggère que l'action antidiabétique du curcuma peut être principalement à travers la vitalisation des cellules pancréatiques et par la Stimulation de la production d'insuline [42]

I.13.Les méthodes d'extraction de curcumine

Parmi les différentes étapes que constituent l'analyse et l'identification de molécules bioactives, l'étape d'extraction qui a pour but la désorption des molécules d'intérêt des sites actifs de la matrice végétale, est primordiale puisqu'elle déterminera la nature et la quantité des molécules extraites et par conséquent le succès des étapes suivantes. L'extraction de produit naturels est généralement de type solide-liquide, c'est-à-dire qu'un solide, la matrice végétale, est mélangé avec un liquide, le solvant d'extraction. Des méthodes dites traditionnelles, comme l'hydrodistillation, la macération, le soxhlet, étaient jusqu'ici utilisées et considérées comme techniques de choix pour extraire les composés naturels. Cependant, ces procédés sont généralement longs, fastidieux et nécessitent de grande quantité de solvant organique [43]. Il existe plusieurs techniques d'extraction des produits de haute valeur ajoutée présents dans les plantes. Ces techniques peuvent être dites conventionnelles et nouvelles comme l'extraction assisté par micro-onde et ultrason [44].

I.13.1.Extraction par macération

C'est une méthode traditionnelle, a été couramment employée. Elle consiste en la mise en contact du matériel végétal avec le solvant avec ou sans agitation, à température ambiante ou à température élevée pour une durée déterminée. Elle est basée sur la solubilité des composés bioactifs dans un solvant d'extraction et elle est influencée par une série de facteur incluant la nature du matériel végétal, la concentration en solutés de l'échantillon, la nature du solvant, la durée d'extraction...etc. [45,46]. La macération est relativement peu coûteuse et aussi la plus simple, elle est utilisable dans le cas de l'extraction d'un ensemble de molécules fragiles et se déroule à température ambiante ce qui est très positif pour conserver l'intégrité des molécules bioactifs qui sont sensibles aux changements de température. En outre, une matrice peut subir plusieurs extractions successives en utilisant des solvants de plus en plus polaires afin d'obtenir des mélanges enrichis en molécules d'intérêt [47,48]. Cette

technique a été optimisée, notamment, pour l'analyse des composés non volatils (poly phénols, sucres) avec l'utilisation d'une quantité considérable de solvant pour être efficace, une macération a des temps d'extraction très longs.

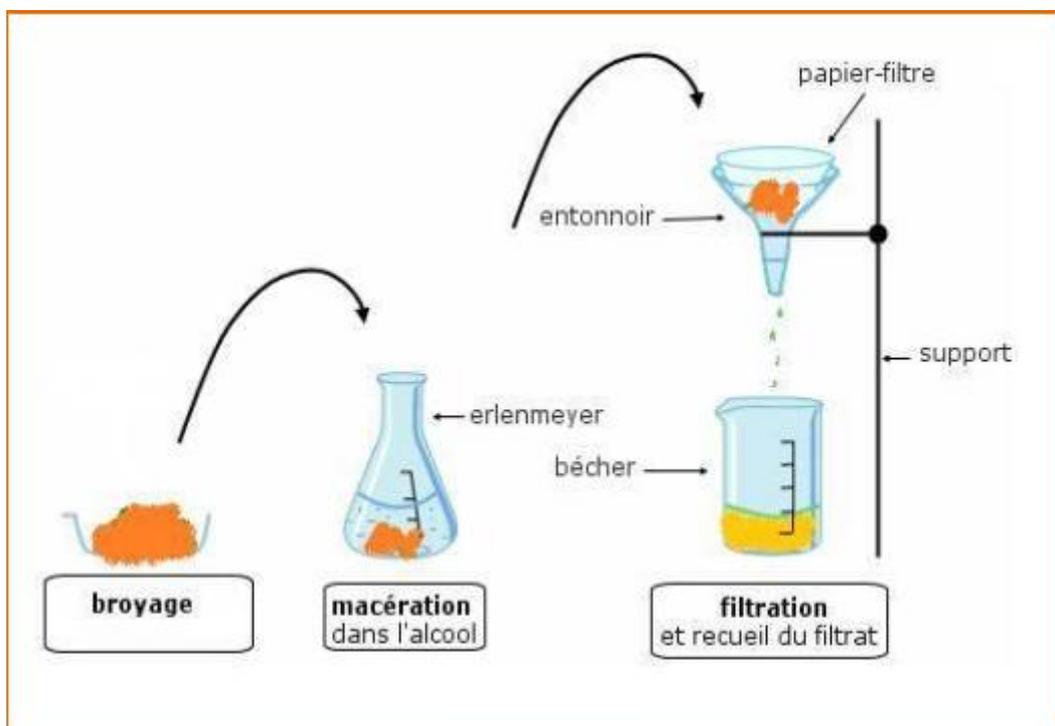


Figure I.7. Extraction par macération

I.13.2.Extraction par hydrodistillation

Le système équipé qui est utilisé pour l'extraction des huiles essentielles est le Clevenger. Le principe de l'hydrodistillation correspond à une distillation hétérogène. Le procédé consiste à immerger la matière première végétale dans un bain d'eau. L'ensemble est ensuite porté à ébullition généralement à pression atmosphérique. La chaleur permet l'éclatement et la libération des molécules odorantes contenues dans les cellules végétales. Ces molécules aromatiques forment avec la vapeur d'eau, un mélange azéotropique. Les vapeurs sont condensées dans un réfrigérant et les huiles essentielles se séparent de l'eau par différence de densité. Au laboratoire, la durée d'une hydrodistillation peut considérablement varier, pouvant atteindre plusieurs heures selon le matériel utilisé et la matière végétale à traiter. La durée de la distillation influe non seulement sur le rendement mais également sur la composition de l'extrait [49].

I.13.3.Extraction par soxhlet

Le Soxhlet est une méthode classique pour l'extraction solide - liquide. Les avantages du Soxhlet sont les suivants : l'échantillon entre rapidement en contact avec une portion fraîche de solvant, ce qui aide à déplacer l'équilibre de transfert vers le solvant. Cette méthode ne nécessite pas de filtration après extraction. Le Soxhlet est indépendant de la matrice végétal. Les inconvénients les plus significatifs de cette méthode, par comparaison avec les autres techniques conventionnelles sont : la durée importante d'extraction et la grande quantité de solvant consommée qui exige une étape d'évaporation / concentration. ce qui conduit non seulement à des pertes économiques mais pose aussi des problèmes sur le plan environnemental. Les échantillons étant portés à haute température pendant une période relativement longue. Le risque de thermodestruction de certains composés n'est pas à négliger si la matière végétale contient des composés thermolabiles [50].

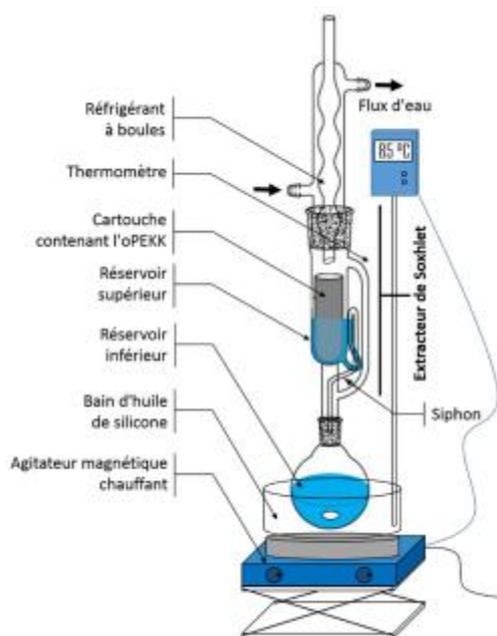


Figure.I.8. Schéma de principe de l'extraction par Soxhlet

I.13.4.Extraction par micro-onde

C'est une technique récente développée dans le but d'extraire des produits naturels Comparables aux HEs et aux extraits aromatiques. Dans cette méthode, la plante est chauffée Par un rayonnement micro-ondes dans une enceinte dont la pression est réduite de façon Séquentielle : les molécules volatiles sont entraînées dans le mélange azéotrope formé avec la vapeur d'eau propre à la plante traitée [51] Ce chauffage, en vaporisant l'eau contenue dans les glandes oléifères, crée à l'intérieur de ces dernières une pression qui brise les parois Végétales et libère ainsi le contenu en huile. Les auteurs de ce procédé lui attribuent certains

avantages tels que le temps d'extraction (dix à trente fois plus rapide), l'économie d'énergie et une dégradation thermique réduite [47].

I.13.5.Extraction par ultrason

L'extraction par ultrasons est une méthode simple, efficace et peu coûteuse. Par rapport à une extraction classique, elle offre une augmentation du rendement d'extraction et une accélération de la cinétique. Elle permet de travailler à des températures relativement basses et d'éviter la thermodestruction des composés. Elle est facile à mettre en œuvre. Comme le Soxhlet, l'extraction par ultrason permet d'utiliser une large gamme de solvant afin d'obtenir différents composés naturels. Cependant, l'effet de l'extraction par ultrasons sur le rendement et la cinétique d'extraction est lié à la nature de la matrice végétale.

Lorsque les bulles de cavitation sont formées à proximité d'une surface solide elles deviennent asymétriques, et l'implosion qui en résulte produit des jets de liquide projetés à très grande vitesse vers la surface du solide, ainsi qu'une augmentation locale de la température et de la pression. Dans le cas d'une matrice végétale, ces jets de liquides vont percer les parois végétales et permettre ainsi la libération des molécules dans le milieu liquide [52].

I.13.6.Extraction par CO₂

Le principe de cette technique repose sur le solvant utilisé : il s'agit du CO₂ en phase supercritique. L'extraction consiste à comprimer le dioxyde de carbone à des pressions et à des températures au-delà de son point critique (P=72.8 bars et T= 31.1°C).A l'état supercritique, le CO₂ n'est ni liquide, ni gazeux, et cela lui confère un excellent pouvoir d'extraction, modulable à volonté en jouant sur la température de mise en œuvre. Les fluides supercritiques comme le CO₂ sont de bons solvants à l'état supercritique, et de mauvais solvants à l'état gazeux [53].

I.14. Conclusion

Dans le premier chapitre nous avons abordé les études bibliographiques sur le curcuma, leur propriété, leur utilisation et leur composition chimique. En plus nous avons parlé sur le Principe actif de curcuma qui est la curcumine et les différents méthodes d'extraction (macération, soxhlet, ultrason...etc) et faire l'étude sur la curcumine et leur propriétés pharmacocinétique (solubilité, stabilité, absorption), et leur propriétés pharmacologie (activité antioxydant, anti-inflammatoire, antibactérienne).

La curcumine possède une large gamme d'activités pharmacologiques on va Faire une recherche sur les propriétés pharmacologiques de la curcumine, (activité antioxydant, anti-inflammatoire,antidiabétique...etc

- [1]. Ravindran P., K Nirmal Babu ., and K Sivaraman . Turmeric: The golden spice of life. Turmeric: The Genus Curcuma. CRC Press, Boca Raton, FL, USA, p. 1–14, (2007).
- [2]. Hombourger C. Le Curcuma de l'épice au médicament. Thèse de doctorat en pharmacie. Lorraine : Université de Nancy. Végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins. Wageningen, Pays-Bas : PROTA, 238p, (2010).
- [3]. Jayaprakasha G.K.L., Jagan Mo Han Rao., et Sakariah K. K. Chemistry and biological activities of *C. longa* ». Trends in Food Science & Technology 16(12) 533–548. , (2005).
- [4]. Savina P. Le Curcuma, un agent naturel de lutte contre Synthèse bibliographique en Biologie et Biotechnologie Master Biologie Gestion. 34p, (2014).
- [5]. Thangapazham R. L., Shashwat S., ET Radha K. M. Skin Regenerative Potentials of Curcumin. BioFactors 39 (1) 141–149, (2013).
- [6]. Jourdan J. Curcuma et curcumine : de l'histoire aux intérêts thérapeutiques, (2015).
- [7]. Goel A., A. B. Kunnumakkara., and B. B. Aggarwal. *Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic*. Biochemical pharmacology. 75(4): p. 787-809, (2008).
- [8] PENSO G. Les plantes médicinales dans l'art et l'histoire. Paris : Roger Da Costa, ed. (1986).
- [9] PERRY M .C .Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales. ; Mémoire : Chimie : Montréal, (2008).
- [10] Hermann P., Ammon T., A Wah M. Pharmacology of *Curcuma longa*. Planta Medica 57(1): 1-7, (1991).
- [11] Das P. C. Spice Crops Production Technology. Scientific Publishers, (2014).
- [12] Loap S ., stringher C., chevalier C. Le curcuma (partie I). Phytothérapie 6: 22-28, (2008).
- [13] Jansen P. C. M., Cardon D., Lemmens R. H. M. J., Oyen L. P. A. Plant Resources of Tropical Africa (Program), & PROTA Foundation. Ressources végétales de l'Afrique tropicale. Fondation PROTA : CTA ; Backhuys Publishers, (2004).
- [14] delaveau P. Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris: Albin Michel p.130-136, (1987).
- [15]. Cheikh Ali Z. Etudes chimiques et biologiques d'*Aframomum sceptrum* (Zingiberaceae) et de la curcumine. Université Paris-Sud, (2012).
- [16]. Javaadi P., Segan A.T., Tuttle S.W. and Koumenis C. The chemo preventive agent curcumin is a potent radio sensitizer of human cervical tumor cells via increased reactive

oxygen species production and over activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *Mol Pharmacol.* May; 73(5):1491-501, **(2008)**.

[17]. Anil K., Jyotsna D., Anup S. A review on spice of life *Curcuma longa* (Turmeric). *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology.* Volume 2: 372, **(2011)**.

[18]. Wun C. Safty and anti-inflammatory activity of curcumin. *Compoment Med Res.* 131 : 682-91 , **(2003)**.

[19]. Turbide M. L'aromathérapie, huiles essentielles du Québec et du monde, application thérapeutique. *Collection santé-arome*, **(2013)**.

[20]. Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of Ageing and Development* 123. 7:801—810, **(2002)**.

[21]. Vogel P . Examen Chimique de la racine de Curcuma. *Journal de Pharmacie et des Sciences Accessoires*, 289–300, **(1815)**.

[22]. S Belazizia et H Bettiche. Extraction et caractérisation de la substance active de curcumine ; Université Larbi Ben M'Hidi / Oum El Bouaghi, **(2019)**.

[23]. Amalraj A., Pius A., Gopi, S. “Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives”–A review. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(2), 205-233, **(2017)**.

[24]. Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R., Srinivas P. S. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers *Planta Med.* 64, 353–6, **(1998)**.

[25]. Itokawa H., Shi Q., Akiyama T., Morris-Natschke S., Lee K.H. Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chinese Medicine*, 3:11, **(2008)**.

[26]. Jaggi Lal. Curcumin and Our Life: A Review *School of Studies in Chemistry, Bull. Environ. Pharmacol. Life Sci:* 11 - 17, Jiwaji University, Gwalior- 474 011, (M.P.) ISSN 2277 – 1808. 1 (7), **(2012)**.

[27]. Erukainure O. L., Oke O. V., Owolabi F. O., Adenekan O. S. *Trends. Appl. Sci. Res.*, 6, 190–197, **(2011)**.

[28]. Ma J., Jin X., Yang Li., Liu Z.Li., *Phytochemistry.* 2004, 65, 1137–1143, **(2004)**.

[29]. Tewtrakul S., Tansakul P., Daengrot C., Ponglimanont C., Karalai C., *Phytomed.* 2010, 17, 851–855, **(2010)**.

[30]. Reichardt C. *Solvents and solvent effects in organic chemistry*, 3è ed. John Wiley & Sons, **(2003)**.

- [31]. Bell R. A., Gravestock M. B., Taguchi V. Y., Can J. Chem. 1972, 50, 3749–3760.
- [32]. Sreejayan RMN: Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. J Pharm Pharmacol, 46:1013-1016. (1994).
- [33]. Joe B., Vijaykumar M., Lokesh B.R. Biological properties of curcumin—cellular and molecular mechanisms of action. Crit Rev Food Sci Nut 2004, 44:97111, (2004).
- [34]. Anand P. Bioavailability of curcumin: problems and promises Mol pharm, (2007).
- [35]. Kuptniratsaikul V. Efficacy and safety of curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: à multicenter study. Clin interv Aging. Mar 20 ; 9 :451-8, (2014).
- [36]. Aggarwal B.B Bhattid., Ichikawa H., Ahn K .S., Sethi G., Sandur S.K et al. Curcumin biological and medicinal properties. Turmeric: the genus Curcuma. Taylor and Francis Group.297–368, (2006).
- [37]. Edeas M. la curcumine, Phytothérapie: 5, 230-233, (2006).
- [38]. Upendra R. S., Khandelwal P., and A. H. M. Reddy. “Turmeric powder (*Curcuma longa* Linn.) As an antifungal agent in plant tissue culture studies,” International Journal of Engineering Science, 3, 11, 7899–7904, (2011).
- [39]. Chattopadhyay I., Biswas K ., Bandyopadhyay U., Banerjee R. K. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. Curr.Sci. India. 87, 44-53, (2004).
- [40]. Araujo C.A.C., Leon L.L. Biological activities of *Curcuma longa* L. Mem.I. Oswaldo Cruz. 96, 723- 728, (2001).
- [41]. Sajithlal G.B., Chitra P., Chandrakesan G. Effect of Curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. Biochem Pharmacol; 56: 1607 – 1614, (1998).
- [42]. Nishiyama T., Mae T., Kishida H., Tsukagawa M., Mimaki Y., Kuroda M., Sashida Y., Takahashi K., Kawada T., Nakagawa K., Kitahara M. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood Glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. J Agric Food Chem.; 53(4):959- 63,(2005).
- [43]. Michel T., Nouvelles méthodologies d'extraction de fractionnement et d'identification : application aux molécules bioactives de l'argousier (*Hippophae rhamnoides*). Alimentation et Nutrition. Université d'Orléans, (2011).
- [44]. Luque de Castro M.D., Garcia-Ayuso L.E. Soxhlet extraction of solid materials : an Outdated technique with a promising innovative future, Analytica Chimica Acta 369, 1- 10, (1998).

Références bibliographiques

- [45]. Spigno G., Tramelli L., De Faveri D. M. Effects of extraction time, temperature and solvent on concentration and antioxidant activity of grape marc phenolics. *Journal of Food Engineering*, 81: 200-208, (2007).
- [46]. Budic-Letoc I., Lovric T., Pezo I., Klujuzuric J.G. Study of dynamics of polyphénol extraction during traditional and advanced macération processes of the babic grape variety. *Food Technology and Biotechnology*, 43(1): 47-53, (2005).
- [47]. AL-Bandak G., Oreopoulou V. Antioxidant properties and composition of *Majorana syriaca* extracts. *European Journal of Lipid science and technology*, 109 (3): 247- 255, (2007).
- [48]. Ecribano B., Santos B. Polyphenols extraction from foods. In *Methods in polyphenol analysis*. Royal Society of Chemistry. Thomas Graham House, Science, (2003).
- [49]. Bendali A., Oulebsir C., El-Hadi, D., Djazouli, Z. E., Impact of the formulation on the potential anti-fungal activity essential oil of *Citrus aurantium* L. *Revue Agrobiologia* 9(2), 1677-1693, (2019).
- [50]. Gracke A ., Prey V.P ., *Illustrier te Flora*, 23.Aufl, Humburg, (1997).
- [51]. Dibert K., Cros E. Solvent extraction of oil and chlorogenic acide from green coffee Part II : Kinetic data. *Journal of Food Engineering* .10(3) :199-214, (1989).
- [52]. Bayramoglu M.M., Toksoy D ., Sen G .Turkie'De Tibbi- Bitki, Ticareti.Isparta, (2009).
- [53]. Lakhdar L. thèse de doctorat, évaluation de l'activité antibactérienne d'huile essentielle marocaine sur *aggregatibacter action mycetemcomitans*: étude in vitro, Université de mohammed 5 de ribat, faculté de médecine dentaire de rabat, (2015).

Chapitre II

Cyclodextrines

II.1. Introduction

L'histoire des CDs a commencé il y a plus d'un siècle et depuis, de nombreux chercheurs ont apporté leur contribution à l'étude de ces molécules. C'est à eux que nous devons la connaissance des différents aspects des CDs : leur production, leur structure et caractéristiques physicochimiques ainsi que leurs propriétés. C'est à la fin des années 1930 que la structure des CDs commence à être élucidée. Freudenberg *et coll* décrivent le premier schéma d'isolement de fractions pures et homogènes et font l'hypothèse que ces dextrines cristallines ont une structure cyclique. [1].

II.2. Historique

Les cyclodextrines sont connues depuis plus d'un siècle. Elles sont aussi nommées cycloamyloses, cyclomaltoses, oligosaccharides ou cyclooligoglucanes. Elles portaient aussi le nom de Schrödinger à cause de son rôle pionnier dans la connaissance de ces molécules.

Les CDs sont une famille d'oligosaccharides constituées d'unités des glucoses. Ces composés ont été isolés pour la première fois par Villiers [1]. Ces molécules naturelles, obtenues par dégradation enzymatique de l'amidon, se présentent sous forme de cycles comportant de 6 à 12 unités de glucose. Lors de ces travaux, Villiers mit en évidence la présence de deux produits résultant de cette dégradation enzymatique. Ces produits ont des propriétés physicochimiques proches de celles de la cellulose. En 1904, Schrödinger reprend les travaux de Villiers et identifie les structures cycliques des CDs et les enzymes responsables de leur formation : la cyclodextrinase. Toutefois leur structure chimique ne fut parfaitement élucidée qu'en 1938 grâce aux travaux de Freudenberg.

C'est en 1948 que Freudenberg rapportent pour la première fois la possibilité pour ces composés de former des complexes d'inclusion. Néanmoins le développement pionnier fut surtout réalisé par les groupes de Cramer et French, dans les années 1950, qui travaillèrent sur la synthèse et la purification des premiers complexes d'inclusion à base de cyclodextrine. Le premier brevet concernant l'utilisation des CDs pour la conception de composés possédant une activité biologique a été déposé en 1953 et marquera le début de l'essor considérable de l'étude des CDs durant les dernières décennies et notamment comme modèle de l'activité enzymatique. Dans les années 70-80, apporte une importante contribution dans le domaine avec notamment une étude poussée des complexes d'inclusion formés à partir des CDs, et le développement de l'utilisation des CDs en chromatographie. Le nombre des publications concernant les CDs n'a cessé de croître depuis la fin des années 1960, période à laquelle les méthodes de production, les structures, les propriétés physiques et chimiques et la formation de complexes d'inclusion ont été découverts. Du fait de leur faible toxicité, les CDs se

retrouvent dans une large gamme de produits commercialisés pour le grand public allant des médicaments (exemple Nicorette Microtab[®] Glucidex[®]) [2].

II.3. Structure et Nomenclature

Les CDs ont une forme d'un cône tronqué, à l'extérieur du quel se trouvent les groupements hydroxyles donc la partie extérieure est hautement hydrophile [3].

Les hydroxyles secondaires sont portés par les carbones C2, C3 se situent sur le côté le plus large d'un cône (face secondaire) tandis que les hydroxyles primaires en carbone C6 se situent sur le côté le plus étroite (face primaire). La libre rotation des hydroxyles primaires diminue le diamètre effectif de la cavité du coté où ils se trouvent alors que les hydroxyles secondaires sont on position plus figée. L'intérieur de la cavité contenant des atomes des hydrogènes portés par des carbones C3 et C5, ainsi que par les atomes d'oxygènes participant à la liaison glycosidique ce qui lui confère un caractère apolaire hydrophobe [4].

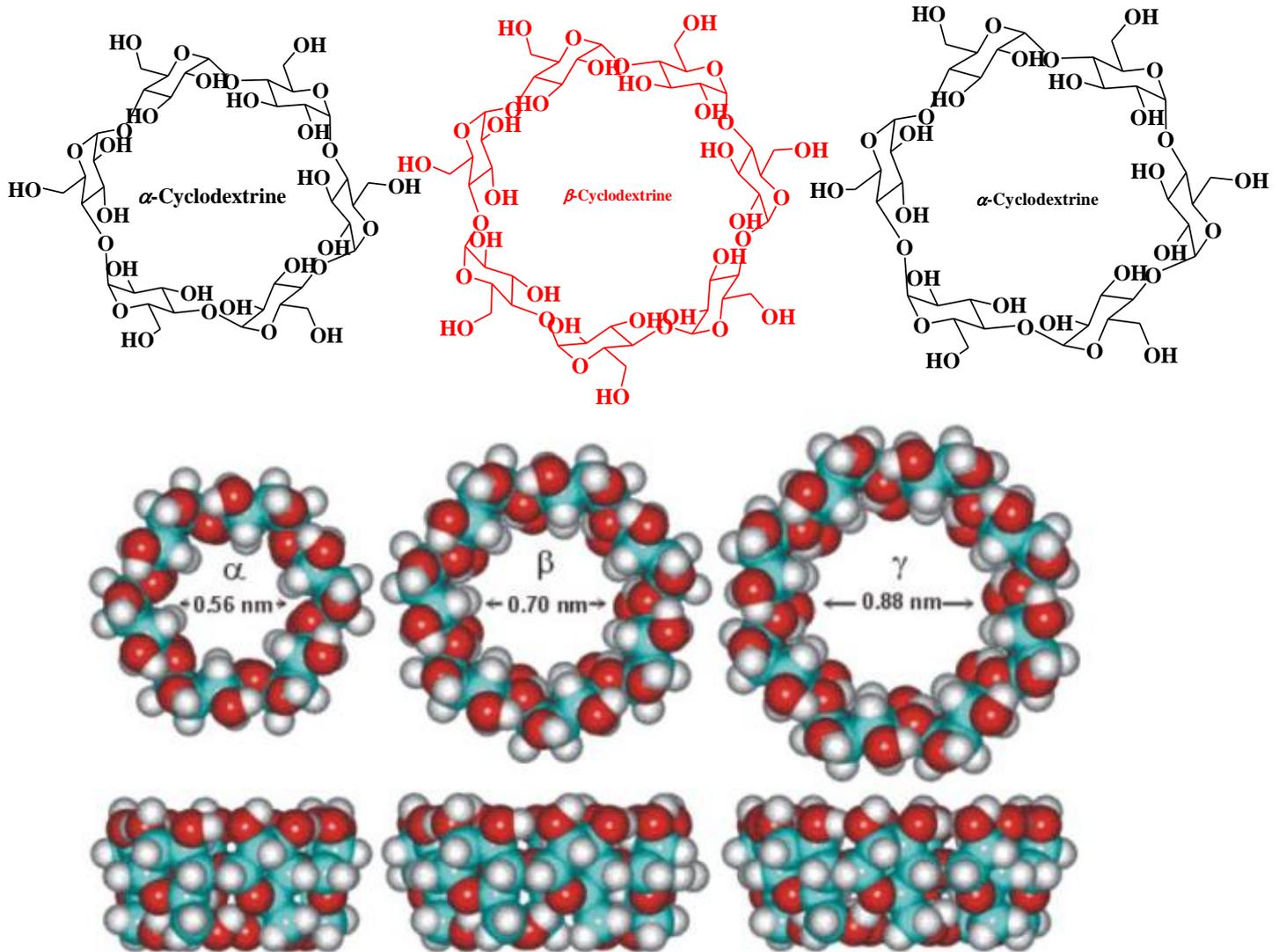


Figure II.1 : Structure tridimensionnelles des CDs .

II.4. Caractéristiques physico-chimiques des CDs

Les propriétés physicochimiques essentielles et les dimensions moléculaires des trois principales CDs, néanmoins la solubilité dans l'eau de la β -CD fait figure d'exception puisqu'elle est extrêmement faible comparée à celle des autres CDs. Cette faible valeur peut être expliquée par la formation d'une chaîne continue de liaisons hydrogène entre le groupement hydroxyle du C2 d'une unité de glucopyranose et celui du C3 d'une autre unité adjacente ceci rend la β -CD plus rigide que les α - ou γ - CDs [5].

En effet, la formation de cette chaîne continue n'est pas possible pour les α - et γ -CDs: l' α -CD possède une unité de glucose en conformation tordue ce qui ne rend possible que l'établissement de 4 liaisons hydrogène sur les six possibles. La molécule de γ -CD est quant à elle non planaire et possède une structure moins rigide, ce qui lui confère la plus grande

solubilité parmi les trois CDs les plus communes. La hauteur de ces trois molécules est la même mais les autres dimensions varient avec le nombre d'unités glucopyranose. Ainsi, le diamètre externe et le volume de la cavité augmentent de l' α -CD à la γ -CD. De par la taille de sa cavité, la β -CD est celle qui complexe le plus grand nombre de composés, aussi la β -CD et ses dérivés sont les plus utilisées de toutes les CDs [6]. Notons enfin que les CDs sont biodégradables, ce qui, ajoute au fait qu'elles sont produites à partir d'une ressource renouvelable, constitue une autre caractéristique encourageant leur utilisation.

Tableau.II.1. Principales caractéristiques physico-chimiques des CDs

Caractéristiques	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités	6	7	8
Masse molaire (g/mol)	972,9	1135	1297,1
Volume de la cavité (Å ³)	147	262	427
Diamètre de la cavité (Å)	4,76-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Diamètre de la périphérie (Å)	14,6±0,4	15,4±0,4	17,5±0,4
Hauteur du cône (Å)	7,9±0,1	7,9±0,1	7,9±0,1
Formule brute	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
Solubilité dans l'eau (g/100mL, 25° C)	14,5	1,85	23,2
Point de fusion (°C)	275	280	275

II.5. Dérivés de CDs

De nombreux dérivés de CDs sont décrits dans la littérature [6]. Dans le but d'améliorer ou de changer certaines propriétés de CDs, et par conséquent, d'étendre leurs champs d'application, la synthèse des dérivés de CD a été entreprise. La modification chimique des CDs permet d'obtenir des dérivés possèdent des propriétés physico-chimiques différentes de celles des CDs natives et d'élargir ainsi leurs champs d'application.

Ces modifications chimiques portent sur [7]:

- La substitution d'un ou de plusieurs groupements hydroxyles par des halogènes, ou des groupements amines ;
- L'oxydation des alcools primaires pour former des aldéhydes ou des acides carboxyliques ;
- La substitution nucléophile interne avec formation d'époxyde, ...etc.

Les dérivés CDs les plus utilisés sont de type hydroxypropyle (HP), sulfobutyle (SBE) et méthyle (ME). Les dérivés de CD sont caractérisés par le degré de substitution molaire moyen (MS) qui est le nombre moyen de substitution par unité d' α -D-glucopyranose (le MS varie de 0 à 3). La figure ci-dessous présente la structure générale de dérivés de la β -CD.

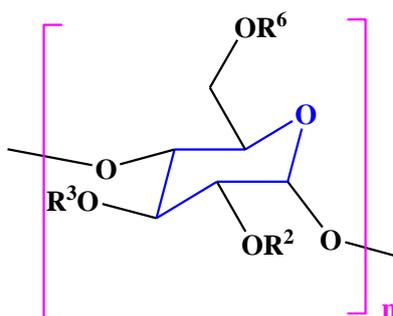
Dérivés Méthylés

$R^2 = R^6 = \text{CH}_3$; $R^3 = \text{H}$: β -CD-Diméthylée

$R^2 = R^6 = R^3 = \text{CH}_3$: β -CD-Triméthylée

R^2 et/ou R^3 et/ou $R^6 = \text{H}$ ou CH_3 : β -CD-Méthylée de façon aléatoire

$R^2 = \text{CH}_3$; $R^3 = R^6 = \text{H}$: β -CD-Méthylée en position 2



Dérivés Hydroxypropylés

R^2 et/ou R^3 et/ou $R^6 = [\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3 - \text{O})_n - \text{H}$ ou H : HP- β -CD

Dérivés Sulfatés

R^2 et/ou R^3 et/ou $R^6 = \text{H}$ ou $(\text{CH}_2)_4\text{SO}_3\text{Na}$: β -CD-Sulfobutyléther (SBE- β -CD)

R^2 et/ou R^3 et/ou $R^6 = \text{SO}_3\text{Na}$ ou H : β -CD-Sulfatée

Figure.II.2. Les dérivés de la β -CD

Les objectifs principaux de ces modifications sont :

- Augmenter la solubilité aqueuse des CDs ;
- Augmenter leur capacité de complexation ;
- Introduire des groupements spécifiques facilitant la complexation ;
- Améliorer l'adaptation entre la CD et son invité ;
- synthétiser des polymères...etc.

II.5. a. Dérivés méthylés

Le greffage de groupements méthyles améliore notablement la solubilité des CDs dans l'eau (>500 mg/mL) [8]. Les formes commerciales les plus intéressantes sont la RAMEB (β -CD méthylée, de manière aléatoire, sur l'intégralité des hydroxyles primaires ainsi que sur 7 à 9 hydroxylés secondaires) et la Crysmeb par la société Roquette (Méthylée en position 2 de la β -CD). Ces dérivés présentent une meilleure solubilité que la CD native et une bonne capacité d'inclusion pour les produits faiblement solubles dans l'eau. Néanmoins, la RAMEB

reste plus attractive pour le domaine pharmaceutique car elle présente une capacité de complexation importante [9].

II.5. b. Dérivés hydroxypropylés

Ces dérivés sont produits par la réaction de la β -CD avec l'oxyde de propylène en milieu alcalin. L'HP- β -CD se caractérise par une très grande solubilité dans l'eau (> 600 mg/ml) à cause de son fort caractère hydrophile [8]. Par conséquent, l'HP- β -CD présente un large intérêt dans le domaine pharmaceutique [9].

II.5.c. Dérivés sulfobutylés

Les sulfobutyléther- β -CDs (SBE- β -CD) ont de fortes solubilités aqueuses et un pouvoir de solubilisation important. Ce dérivé est produit à l'échelle industrielle sous le nom de Captisol®. Ce dernier présente un degré de substitution entre 6 et 7 et porte une charge négative dans les conditions physiologiques. Cela est dû aux groupements d'acide sulfonique qui lui confèrent un pKa très faible. Les chaînes butyles et la répulsion des charges négatives permettent d'allonger la cavité. Par conséquent, cette CD présente une meilleure affinité pour accueillir les invités. La charge négative lui permet aussi de complexer les invités ayant une charge positive. Comme l'HP- β -CD, le Captisol® est intéressant pour l'utilisation pharmaceutique vu sa faible toxicité et sa solubilité élevée (> 500 mg/mL) [8].

II.6. Caractéristiques générales des dérivés de CDs

Les propriétés physicochimiques des dérivés de CDs et leur capacité de complexation dépendent à la fois du type et du nombre de substituant par unité de CD [10] [11]. Donc un dérivé de CD est caractérisé par les paramètres suivants :

a) Le degré de substitution moyen (DS) qui est le nombre moyen de groupements hydroxyles substitués par molécule entière de CD (le DS varie de 0 (aucune substitution) à $3n$ (3 et n étant le nombre d'hydroxyles par unité d' α -D-glucopyranose et le nombre de glucose de la CD, respectivement)) ;

b) Le degré de substitution molaire moyen (MS) qui est le nombre moyen de substituant par unité d' α -D-glucopyranose (généralement, le MS varie de 0 à 3). Parfois, le groupement hydroxypropyle peut lui-même être substitué par un second groupement qui réagit avec son groupement hydroxyle.

II.7. Utilisation des CDs dans l'industrie

La propriété d'inclusion des CDs, mise en évidence dans les années 1930 et largement acceptée à partir des années 1950, est à l'origine de la plupart des applications industrielles. Grâce à cette propriété, les CDs sont impliquées dans différents domaines industriels, tels que

la pharmacie, la chimie analytique, l'environnement, la cosmétique, le textile, l'alimentation...etc.

Dans le domaine pharmaceutique, les CDs sont généralement utilisés pour améliorer la solubilité de médicaments. En raison de leur capacité à changer les propriétés des molécules invitées par la formation d'un complexe d'inclusion, elles agissent généralement en tant que système de transport de molécules bioactives à travers les membranes biologiques. On les trouve aussi pour le masquage des effets secondaires, ainsi que le stockage et l'absorption du médicament, les CDs étant dégradables par une enzyme, l'amylase, provenant de micro-organismes de la flore intestinale. La plupart des médicaments à base de CDs sont administrés par voie orale (tablettes, dragées, sirops...etc). Elles peuvent encore éliminer une odeur ou un goût désagréable. Elles jouent un grand rôle dans les sciences environnementales, notamment pour la solubilisation de contaminants organiques, pour l'enrichissement et le déplacement des polluants organique et des métaux lourds du sol de l'eau et de l'atmosphère. Les CDs sont utilisés dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminants comme le phénol, le *p*-chlorophénol ou le benzène. Elles sont également présentes dans la formulation de certains pesticides.

Les CDs ont trouvé de nombreuses applications dans le domaine alimentaire, elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des arômes, des graisses et des colorants. Elles sont utilisées pour masquer des composants indésirables, ou reléguer des constituants désirés tels que les arômes. Dans l'industrie cosmétique, ses principaux avantages sont la stabilisation et le contrôle des odeurs, la diminution de la volatilité des parfums et les procédés permettant d'augmenter la conversion d'une substance liquide à sa forme solide par précipitation du complexe d'inclusion. On peut les trouver dans les dentifrices, les crèmes corporelles, les adoucissants...etc

Le finissage du textile est aussi un secteur où les CDs attirent l'attention.

Elles peuvent être directement greffées sur les textiles dans le but toujours d'éliminer ou masquer des odeurs gênantes, comme la fumée de cigarette. Elles permettent aussi de renforcer la prise de colorants par le tissu afin de réduire la quantité de colorant perdue au lavage . Les CDs sont également très utilisés dans les techniques séparatives (HPLC, CPG) ou elles servent d'additifs dans les phases stationnaires ou mobiles pour améliorer les séparations [12].

II.8. Considérations toxicologiques

En général, les CDs naturelles et leurs dérivées plus hydrophiles sont seulement capables de passer à travers les membranes biologiques lipophiles, telles la cornée, les

muqueuses ou la peau, avec de grandes difficultés. On peut supposer que le haut poids moléculaire des CD est une des causes limitant ce passage. Toutes les études de toxicité ont démontré que l'administration orale de CDs est non-toxique, ceci étant dû à leur très faible absorption gastro-intestinale (0.1 à 3 %). Ainsi, la FDA autorise l'utilisation de la β -CD comme additif alimentaire (E 459) avec un taux de 0.5 à 2 % selon les produits. Le caractère hémolytique des CDs est bien connu mais n'apparaît en fait qu'à forte concentration : en effet à faible concentration (5 mmol pour l' α -CD et 10 mmol pour la β -CD) les CDs protègent les globules rouges contre l'hémolyse osmotique et l'hémolyse induite par la chaleur alors qu'à forte concentration elles provoquent l'hémolyse en complexant et relargant le cholestérol des membranes cellulaires. Cette action hémolytique est faible avec la γ -CD mais plus forte avec l' α -CD et la β -CD, et cette propriété conditionne les effets des CD par voie intraveineuse ou intramusculaire. Un certain nombre d'études toxicologiques ont montré que la γ -CD, la 2-hydroxypropyl- β -CD, la sulfobutyléther- β -CD et la maltosyl- β -CD, sont sans danger même pour l'administration parentérale. Par contre, l' α -CD, la β -CD et les β -CD-Méthylées ne sont pas acceptables pour l'administration parentérale (irritation à l'injection pour les trois et très forte néphrotoxicité pour α et β). Ces molécules peuvent être considérées comme éco-compatibles et se dégradent dans le milieu naturel. Toutefois la CD naturelle se dégrade plus facilement que les CDs modifiées [13].

II.9. Complexe d'inclusion et leur propriété

D'après leur structure cyclique et leur cavité, les CDs peuvent former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires). Cette propriété, mise en évidence, fin des années vingt et début des années trente et largement acceptée à partir des années cinquante du 20^{ème} siècle, est à l'origine de la plupart des applications industrielles des CDs. Un complexe d'inclusion est une association d'au moins deux molécules dont l'une, le substrat (ou invité) est encapsulé de façon totale ou partielle par l'autre, le récepteur (ou hôte) sous l'effet d'interactions faibles. Aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé. Les CDs, ainsi que d'autres types de molécules comme les éthers couronnes, les calixarènes... etc. peuvent jouer le rôle de molécule hôte.[1].

II.10. Conséquences de la complexation

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CD constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées. Parmi ces modifications, on peut citer :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs).
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.).
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue.
- La diminution de sa diffusion, de sa volatilité et de sa sublimation.

De nombreuses techniques d'analyses physico-chimiques, telles que la spectroscopie, UV-visible, la spectroscopie de fluorescence, l'analyse cristallographique, la spectroscopie RMN, la spectrométrie de masse ou bien encore des méthodes d'analyses électrochimiques, permettent de mettre en évidence, de caractériser et de déterminer les constantes d'association de ces complexes [1].

II.11. Les techniques de préparation des complexes d'inclusion CD/invité

Il existe diverses techniques de préparation des complexes inclusions. Pour tous ces procédés et pour chaque molécule invitée, les quantités d'eaux, la vitesse et le temps d'agitation, la température et le temps de chauffage, doivent être optimisés [1].

II.11.1. L'inclusion par mélange physique ou mélange sec

La complexation dans cette méthode est basée sur un mélange homogène des cyclodextrines et du substrat dans un mortier, le temps de mélange nécessaire à la complexation varie selon l'invité. Ce protocole est généralement réalisé à température ambiante. Son principal avantage est de ne pas utiliser d'eau que si un rinçage nécessaire, et ses inconvénients sont le risque de formation des croûtes de poudres, et l'obtention d'un mélange incomplet conduisent à une complexation insuffisante [14].

II.11.2.L'inclusion par micro-onde

Cette méthode permet d'atteindre rapidement la température nécessaire pour la formation de complexe d'inclusion tout en gardant une bonne uniformité des propriétés du complexe. Le temps de réaction ne dépasse généralement pas 90s et une température de 60°C (à 150 W). Des valeurs plus importantes peuvent être utilisées pour des invités moins labiles (Kfoury, 2015) [15].

II.11.3. L'inclusion par pétrissage (kneading)

La cyclodextrine est broyée dans un mortier avec une petite quantité d'eau pour obtenir une pâte homogène. La molécule invitée est alors ajoutée. Le temps nécessaire pour la complexation varie selon l'invité. La consistance de la pâte dépend de la quantité d'eau et de la nature de l'invité. Une fois récupéré et séché le complexe doit passer par une étape de broyage supplémentaire [16].

II.11.4. L'inclusion par extrusion

L'extrusion est une variante de l'inclusion par pétrissage du fait qu'elle est en mode continu. La CD, l'invité et l'eau sont mélangés au fur et à mesure dans l'extruder. Le degré de mélange, la température et le temps de chauffage sont contrôlés dans la cuve de l'extrudeur. Le complexe peut être séché par chauffage ou simple refroidissement. Du fait de la température générée, certains invités thermolabiles sont dégradés durant ce processus. L'intérêt de cette technique réside dans le fait que c'est un processus continu qui n'utilise qu'une faible quantité d'eau [17].

II.11.5. L'inclusion par Co-précipitation

Cette méthode est la plus utilisée. Après la dissolution de la cyclodextrine dans l'eau sous agitation, la molécule invitée est ajoutée. Le précipité formé peut être collecté par décantation, centrifugation ou filtration. Le précipité peut être lavé avec un peu d'eau ou tout autre solvant miscible à l'eau tel que l'alcool éthylique, le méthanol ou l'acétone. Le principal inconvénient de cette technique est lié au volume, du fait de la solubilité limitée de la CD, de grandes quantités d'eau sont nécessaires.

La formation du complexe solide ou semi-solide peut être optimisée par l'utilisation d'additifs tels que l'éthanol, et pour les drogues basiques par l'adjonction d'ammonium. Les drogues non ionisées forment des complexes avec les CDs plus stables que leurs homologues ionisés. Les drogues non ionisées forment des complexes avec les CDs plus stables que leurs homologues ionisés. Selon la quantité d'eau utilisée pour le complexe, on obtient un co-précipité, pâte visqueuse ou une pâte solide [16].

II.11.6. L'inclusion par Co-évaporation

Elle consiste à mélanger la CD et l'invité pendant un certain temps nécessaire pour avoir une complexation en présence d'un autre solvant à la même température. Puis le complexe solide est récupéré par co-évaporation des solvants présents [18].

II.11.7. l'inclusion par Ultrasons (US)

Les US peuvent être utilisés comme méthode d'activation pour des réactions chimiques. Lorsque des ondes d'US se propagent dans un milieu liquide, un phénomène appelé cavitation prend place. Il s'agit, en effet, de la formation et l'implosion de microbulles de gaz dans le liquide qui, en s'effondrant libèrent une importante quantité d'énergie avec des conditions de pression et de température extrêmes (jusqu'à 5000 K et 1000 atm), sous forme d'ondes de choc et de microcourants acoustiques. Ainsi, chaque bulle de cavitation peut être considérée comme un microréacteur [19]. En revanche pour préparer les complexes d'inclusion par ultrasons, les matières premières sont dissoutes dans le solvant approprié, ensuite la solution est placée dans un bain à ultrasons pendant 30 minutes. Le solvant est ensuite évaporé. Le résidu est séché dans un four à 60 ° C. La poudre a été broyée et tamisée.

II.12. Diagramme de solubilité

Cette méthode de solubilité est connue sous le nom de la méthode Higuchi et Connors [20]. Les diagrammes ou isothermes de solubilité sont réalisés en mesurant la concentration maximale que le composé peut atteindre dans une solution aqueuse de CDs. La molécule invitée est placée en excès dans des solutions de concentrations croissantes de CD, à une température donnée. Après agitation puis filtration, la quantité totale du composé solubilisée est mesurée. Un diagramme de solubilité est donc réalisé en représentant sur un graphique la solubilité apparente du composé en fonction de la concentration totale en CD. Différents types de courbes caractérisant les interactions CD/invité peuvent être ainsi obtenues (Figure II.3).

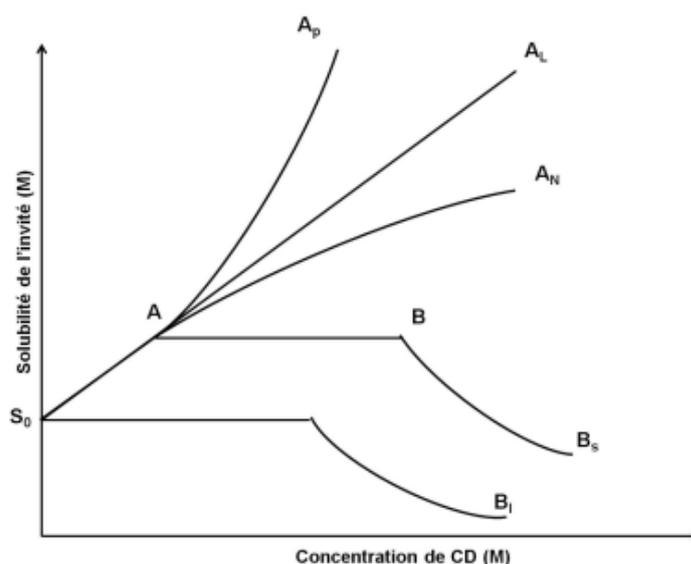


Figure.II.3. Les diagrammes de solubilité selon la classification de Higuchi et Connors [20].

Le type A est observé lorsque la solubilité de l'invité augmente d'une manière continue avec la concentration en CD indiquant que le complexe formé présente une solubilité au moins équivalente à celle de la CD. Le profil parfaitement linéaire (type A_L) est généralement attribué au complexe de stœchiométrie 1:1. Si le complexe est supérieur à l'ordre 1 par rapport à la CD, l'augmentation de la concentration de CD aboutit à un plus fort accroissement de solubilité du fait de la formation simultanée de complexes de plus hautes stœchiométries (2:1, 3:1, etc.). Dans ce cas, un diagramme positif de type A_p est obtenu. Des diagrammes négatifs de type A_N peuvent être observés mais leur interprétation est délicate [21]. Le type B est obtenu lorsque le complexe présente une solubilité limitée. En d'autres termes, sa solubilité est inférieure à celle de la CD. Le type B_s désigne les diagrammes de phase de solubilité où la solubilité du complexe est supérieure à celle de l'invité seul. Le complexe atteint sa solubilité maximale au point A et du point B l'ajout de CD conduit à la précipitation du complexe. Dans le cas du diagramme B_i, le complexe formé est moins soluble que l'invité et l'ajout de CD n'entraîne aucune augmentation de solubilité. Les diagrammes de type A_L et la partie linéaire des diagrammes B_s permettent de déterminer la stabilité du complexe (1:1) calculée en termes de K_s selon l'équation suivante :

$$K_s = \frac{Pente}{S_0(1-Pente)} \quad (1)$$

où S₀ est la solubilité intrinsèque de l'invité (en absence de CD) et Pente est la pente du diagramme de phase de solubilité.

- [1]. MALLEM N., Simulations de dynamique moléculaire de complexes récepteurs substrat : complexe d'inclusion dans la bétacyclodextrine, *Thèse de Doctora.*, UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA (2012).
- [2]. MESSIAD H., Isolement de polyphénols à partir des sarments de vigne *Vitis vinifera* L. et étude de leur stabilité par complexation avec les béta-cyclodextrines native et modifiée, *Thèse de Doctora.*, l'Université de Guelma (2013).
- [3]. Guillaume P., Thèse de doctorat, Ecole Doctorale Chimie et Physicochimie Moléculaires. Université de Lorraine. L'année, (2012).
- [4]. Szejtli J., *Pure Appl Chem.* 76, 1825-1845, (2004).
- [5]. Gelb R I., Schwartz LM., Bradshaw J J., Laufer D A., *Bio org. Chem.* 9, p. 299-304, (1980).
- [6]. Szente L., Szejtli J., *Advanced drug delivery reviews*, 36(1), 17-28, (1999).
- [7]. Hanna K., étude de faisabilité de l'utilisation de molécule cage dans la dépollution des sols solubilisation et extraction de polluant organique par les cyclodextrines, *Thèse de Doctorat.*, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon (2004).
- [8]. Loftsson T., Duchene D., *Int J. Pharm.* 329(1-2), 1–11, (2007).
- [9]. Davis M E., Brewster M E. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3(12), 1023–1035, (2004).
- [10]. Stella V J., He Q. *Cyclodextrins. Toxicol. Pathol.* 36(1), 30–42, (2008).
- [11]. Loftsson T., Brewster M E J. *Pharm. Pharmacol.* 62(11), 1607–1621, (2010).
- [12]. LAHCENE A., Étude par modélisation moléculaire du complexe d'inclusion de carvacrol avec beta-cyclodextrine, *Thèse de Doctora.*, UNIVERSITÉ 8 MAI 1954 Guelma (2017).
- [13]. Hachicha Z., Zaoui Ch., Etude DFT de l'effet de substitution de la Beta-cyclodextrine sur le phénomène de complexation, *mémoire master.*, Université 8 Mai 1945 Guelma (2020).
- [14]. Challa R., ahuja A., Ali J., and khar R K. *AAPS pharmacitech*, 6(2), E 329- E 357, (2005).
- [15]. Del valle E M M., *Process biochem.* 39(9), 1033- 1046, (2004).
- [16]. Kfoury M. Thèse de Doctorat, université de Littoral -côte d'opale et université de libanaise, (2015).
- [17]. Cavallaria C., Abertinia B., Gonzalez Rodriguez M. L., Rodriguez L. *European, journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 54(1), 65-73, (2002).
- [18]. Yurtdas G., Demirel M., Genç L. 70(3-4), 429-435. (2010).
- [19]. Draye M., Estager J., Malacria M., Goddard J. Ollivier, C. *Sonochimie organique.* In Vol. 33, (2009).

[20]. Higuchi T., Connors K A. Adv. Anal. Chem. Instrum. 4, 117–212, (1965).

[21]. Loftsson T., Jarho P., Måsson M., Järvinen T. Expert Opin. Drug Deliv.

Partie II:

Partie pratique

Chapitre I

Matériels et méthodes

I.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons présenter les méthodes d'extraction de la curcumine. Nous avons utilisé plusieurs méthodes d'extraction (macération, soxhlet, ultrason ...). Ensuite nous allons présenter la méthode pour calculer les rendements, et le point de fusion. Aussi les méthodes de préparation des complexes d'inclusion à base de β -cyclodextrine et fibre comme molécules hôtes et la curcumine comme molécules invitée. Les méthodes de caractérisation des extraits et des complexes ; enfin nous allons décrire les études de la stabilité, et le protocole suivi pour évaluer l'activité antioxydant et l'activité antibactérienne.

I.2. Matière végétale

Nous avons acheté la plante de curcuma, qui est des bâtons que nous avons lavés, séchés et broyés pour obtenir de la poudre de curcuma de couleur jaune.

I.3. L'extraction de curcumine

Pour extraire le PA de curcuma, nous avons utilisé des procédés d'extraction suivants : macération (à froid, à chaud et à l'eau chaude), soxhlet, et ultrason.

I.3.1. Par macération

L'extraction de la curcumine à partir de la poudre de curcuma par macération est réalisée selon le protocole suivant

I.3.1.1 à froid

50 g de poudre de curcuma sont pesés, puis macérés dans un erlenmeyer contenant 150 mL de solvant méthanol sous agitation magnétique pendant 24 heures à température ambiante (voir figure.I.1). Puis nous avons procédé à la filtration, par l'utilisation du papier wattman et nous avons récupéré le filtrat, qui est mis sous un évaporateur rotatif réglé à 65°C (Température d'ébullition du méthanol), après évaporation du méthanol, (obtention d'une pâte marron orange que nous avons délipidée par décantation à l'hexane à l'ampoule à décanter (voir figure .I.2), puis évaporer jusqu'à obtention d'une poudre marron orange.



Figure. I.1. Macération à froid

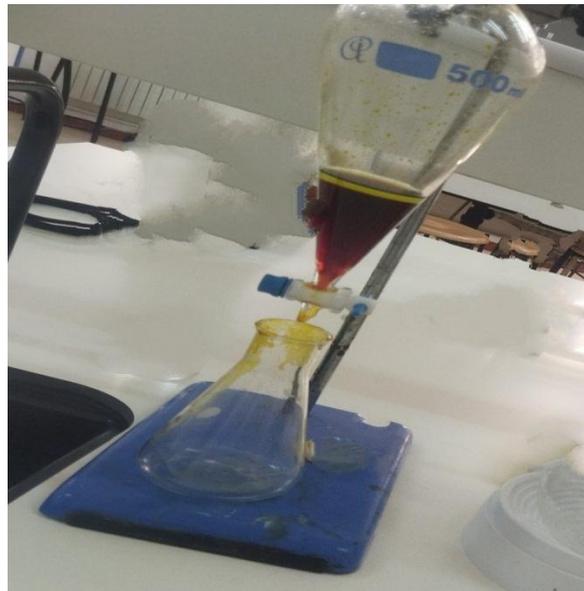


Figure.I.2. Ambule à décanter

I.3.1.2 à chaud

Nous avons pesé 50 g de poudre de curcuma à l'aide de balance et nous avons mesuré par éprouvette de 100 mL, 45 mL d'eau distillée et 105 mL de méthanol ; on a chauffé jusqu'à ébullition dans un bécher de 500 mL, puis nous avons mis le curcuma, on agite de temps en temps jusqu'à parfaite refroidissement. Le contenu de bécher est laissé macérer 24h, après nous avons filtré puis nous avons récupéré le filtrat (fraction retenue par le filtre dans 150 mL aqueux bouillant). Les macéras hydroalcooliques de trois jours sont placés dans un seul récipient. Nous avons obtenu le produit désiré après évaporation sous vide à l'aide d'un rotavap.



Figure.I.3. Contenus de la macération à chaud sous le rotavap

I.3.1.3 à l'eau chaude

Nous avons pesé sur un verre de montre 50g de curcuma, puis nous l'avons ajouté au 250 mL d'eau, bien agité manuellement à l'aide de spatule, puis chauffé au bain marie 77°C pendant 30 min et laissé refroidir. Après, nous avons répété la filtration trois fois (fractions retenue par le filtrat). Les trois filtrats sont placés dans le même récipient, la récupération de l'extrait a été faite par évaporation sous vide à l'aide d'un rotavap.



Figure.I.4. Macération à l'eau chaude

I.3. 2. Par soxhlet

Cette méthode d'extraction a été effectuée selon le protocole suivant :

50 g de curcuma sont prélevés dans une cartouche et placés dans un appareil soxhlet, dans le ballon de soxhlet, nous avons mis 150mL d'éthanol ($T_{eb}= 79^{\circ}C$), la matière solide s'accumule dans le ballon, le processus de soxhlation est effectué jusqu'à ce que le solvant se soit avéré incolore (06 heures) et nous obtenons ainsi l'extrait brut. Une fois l'extraction terminée,

l'extrait brun foncé est ensuite refroidi, puis concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif pour obtenir un extrait séché brut de couleur marron orange.

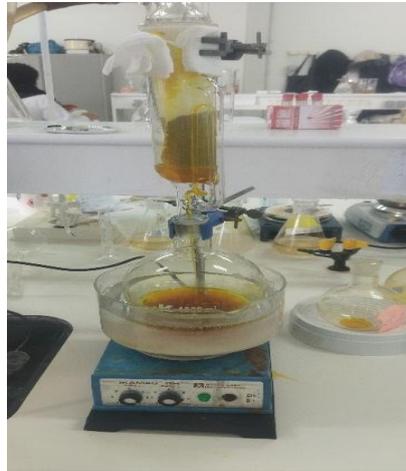


Figure.I.5. Extraction de la curcumine par la méthode de soxhlet

I.3.3. par ultrason

L'extraction par ultrasons est une méthode simple, efficace et peu coûteuse. Par rapport à une extraction classique. Elle est faite selon les étapes suivantes :

Dans un erlenmeyer de 250mL, 150mL d'éthanol et 50g de la poudre de curcuma sont placés, sous agitation pendant un certain temps, puis l'erlenmeyer est placé sur l'appareil d'ultrasons pendant 45 min. à température 37°C.



Figure.I.6. Extraction assistée par Ultrason (1000 W,BT90H)

I.4. Calcul de rendement

Le rendement de l'extrait brut est défini comme étant le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenue et la masse du matériel végétal traité. Ce rendement est calculé selon l'équation :

$$R(\%) = \frac{M_e}{M_v} \times 100 \quad (1)$$

R(%) : Rendement en %.

M_e : Masse de l'extrait après évaporation du solvant (g).

M_v : Masse de la matière végétale utilisée pour l'extraction(g).

I.5. Point de fusion

Ce terme désigne la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide. Cette valeur est caractéristique d'un composé et permet d'en vérifier sa pureté. Diverses techniques permettent de mesurer cette valeur. Un des plus courantes est l'utilisation d'un banc Kofler (**Figure I.7**). Cet appareil est constitué d'une plaque chauffante avec un gradient de température et d'une échelle de température.



Figure.I.7. Banc Kofler pour la détermination du point de fusion

Pour mesurer le point de fusion, on place sur la plaque chauffante dans la zone froide, une pointe de spatule de substance à tester (curcumine extrait), à l'aide d'une petite spatule, faire progresser lentement la substance vers la zone chaude en conservant l'angle de 45 °C, lorsque les premiers grains fondent, placer le stylet pour connaître la température approximative.

I.6. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie est une méthode très utilisée notamment dans la séparation et la mise en évidence des constituants d'un mélange. Le principe de cette méthode est basé sur la répartition sélective des constituants à séparer entre deux phases, la phase mobile et la phase stationnaire. Dans ce travail, la CCM a été utilisée pour la séparation de curcuminoïdes individuels présents dans les extraits obtenus.

I.6.1. Les principes éléments de CCM

- ✓ Cuve à chromatographie : Un récipient en verre fermé par un couvercle étanche.
- ✓ Système solvant (phase mobile).

✓ Phase stationnaire : La plus utilisée est le gel de silice, c'est une couche d'environ 0,25 mm fixée sur une plaque d'aluminium.

✓ Echantillons : Les extraits des différentes phases obtenues,

✓ Révélateurs : lampe UV 254 et 365 nm.

Le protocole de cette manipulation est le suivant :

1/Préparation de la cuve :

En place 5 mm dans le fond de la cuve puis fermer le couvercle bien (cristalliseur + papier aluminium). Qui sert à éviter l'évaporation du solvant mais surtout à réaliser la CCM en atmosphère saturée de solvant

Tableau I.1. Système solvant utilisés pour la CCM

La phase mobile	Rapport	Rf		
		CUR	DMC	BDMC
chloroforme : méthanol	95 :5	*	*	*

2/Préparation de la plaque CCM :

- ✓ Prépare une plaque de 10cm de longueur et 6 cm de largeur ;
- ✓ Tracer au crayon en trait de 1cm ;
- ✓ Tracer les points à 1cm de distance ;
- ✓ Disposer à une micropipette les solutions sur chaque point ;
- ✓ Placer la plaque dans la cuve à chromatographie contenant le système solvant ;
- ✓ Recouvrir la cuve et suivre le développement du chromatogramme, l'éluant remonte par capillarité le long de la plaque entraînant avec lui l'extrait ;
- ✓ Arrêter la chromatographie, lorsque l'éluant arrive au front du solvant, on fait sortir la plaque de la cuve et on la laisse sécher à l'air libre. (Figure I.8).



Figure.I.8. Préparation de la plaque CCM et migration des constituants du curcuminoïdes.

La visualisation de spots potentiellement visibles est réalisée à l'aide d'une lampe UV à 254 et 365 nm (Figure.I.9.).

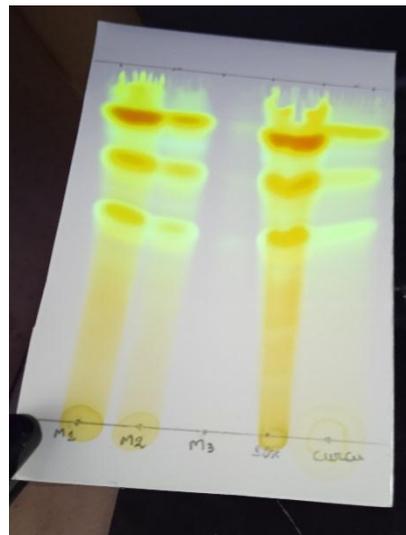


Figure.I.9. Visualisation des constituants à l'aide de la lampe UV

I.6.2. Calcul de rapport frontal (R_f)

Les positions des taches (spots) colorées doivent être notées en les cerclant juste à la fin de la chromatographie car certains produits disparaissent avec le temps. Pour chaque spot nous avons calculé le R_f , qui est égal à la distance parcourue par le constituant divisé par la distance parcourue par le solvant. Ce facteur est caractéristique d'une substance tenant compte du solvant utilisé.

$$Rf = \frac{\text{distance parcourue par le constituant}}{\text{distance parcourue par l'éluant}} \quad (2)$$

I.7. Chromatographie sur colonne

Le principe de la chromatographie sur colonne est le même que celui de CCM d'une part, les substances les plus polaires sont fortement retenues par l'adsorbant, d'autre part, les solvants polaires entraînent facilement les constituants les plus polaires. Une bonne séparation est souvent plus difficile à obtenir qu'avec une CCM outre du choix de l'adsorbant et de l'adsorbant, la séparation dépend de la dimension de la colonne et de la vitesse de l'élution. Il est à noter que les séparations CCM peuvent être répliquées sur une colonne du même adsorbant. En revanche, la progression de la chromatographie sur colonne peut être suivie en examinant chaque éluant sur CCM.

Les techniques générales appliquées en chromatographie sur colonne comprennent :

I.7.a. Préparation pré-colonne : La préparation de pré-colonne comprend l'adsorption d'extrait, fraction, charge et saturation sélectionnés de la colonne.

I.7.b. Elution : La colonne chargée a ensuite été éluee avec différentes phases mobiles avec une augmentation progressive de la polarité. Les fractions ont été recueillies sur la base de la couleur et ont été séchées. Les fractions séchées ont été pesées et récupérées. Toutes les fractions ont été soumises à une CCM pour l'identification des taches souhaitées.

I.7.c. Identification des fractions : L'identification des extraits et des fractions collectées a été effectuée en utilisant des plaques CCM et un système de solvant appropriées.

I.7.d. Mode opératoire

Un échantillon d'extrait a été chromatographie sur colonne sur gel de silice pour l'isolement de curcuminoïdes. Les curcuminoïdes ont été fractionnés et soumises à une CCM en utilisant du chloroforme : méthanol (95:5) en tant que système de solvant de développement et détectées sous forme de points jaunes) (Figure.I.10).

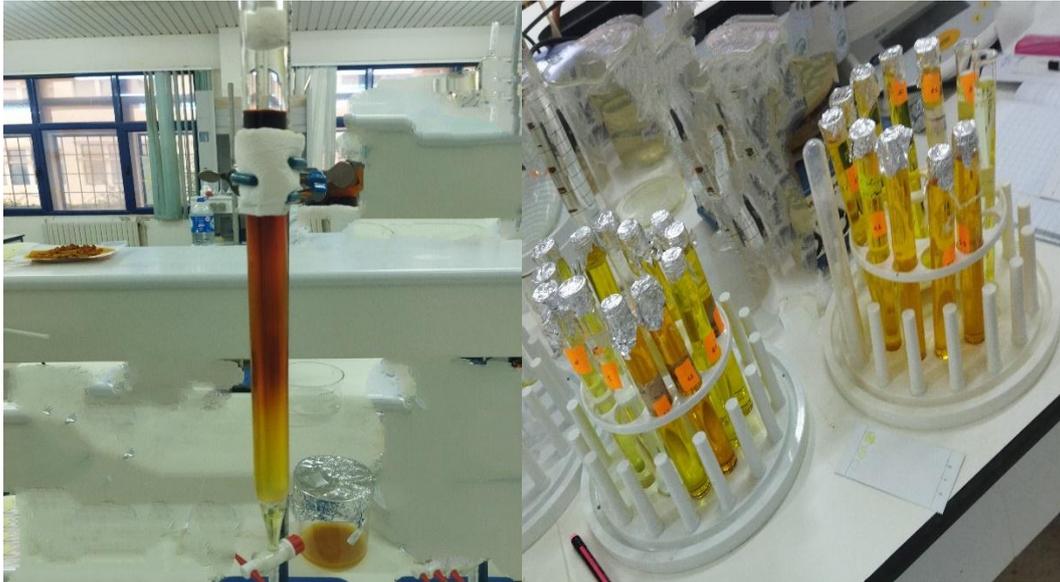


Figure.I.10. Chromatographie sur colonne

Les fractions similaires qui présentaient le même motif en CCM (Figure.I.11) ont été réunies et concentrées.

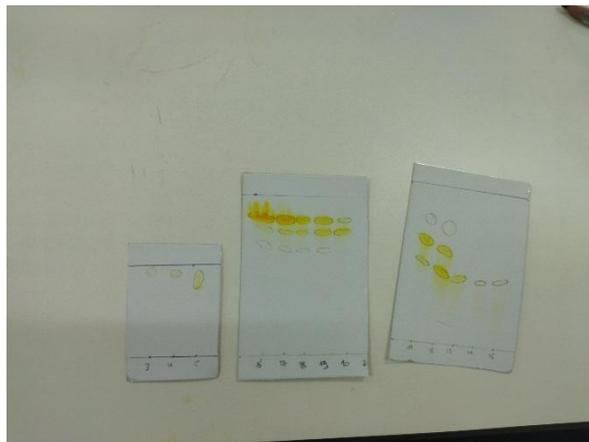


Figure .I.11. Les plaques CCM des fractions de curcumine issu de la chromatographie sur colonne.

I.8.préparation des complexes d'inclusion de curcumine

I.8.1. Mélange physique (Mph)

Nous avons mélangé à sec des quantités de Curcumine et de β -CD et/ou une quantité de β -CD et fibre d'un rapport (1 :2), (1 :2 :1) dans un mortier, On a soumis le mélange au malaxage pendant 30 min jusqu'à l'obtention d'une pâte (Figure.I.12). Un séchage complet a été réalisé, on plaçant le complexe obtenu dans une étuve à 40 °C pendant 24 h. On obtient le complexe (Cur : β -CD) Mph, et/ou (Cur : β -CD : Fibre) Mph [1].



Figure.I.12. Préparation des complexes par mélange physique

I.8.2. Co évaporation

Deux solutions ont été préparées à partir de la β -CD et la Curcumine, on dissolvant une quantité de (0.0368g. 0.0001 mole) dans 10 mL éthanol et de (0.227g 0.0002 mole), dans 10 mL d'eau distillée. Puis nous avons agité les deux solutions séparément 30 min, puis les deux solutions ont été mélangées ensemble pendant 60 minutes jusqu'à l'obtention d'une solution claire. Enfin, nous avons mis le mélange à l'évaporateur rotatif et le produit obtenu est séché à 40°C pendant 24 heures. Nous avons obtenu le complexe (Cur : β -CD) CO Evap [2-4].

Nous avons procédé le même protocole entre Curcumine, β -CD et Fibre 10 ml pris de (0.01g de fibre dans 100 mL d'eau à T=80°C) pour l'obtention des complexes (Cur : β -CD : Fibre) Co Evap.



Figure.I.13. Formation des complexes par co-évaporation

I.8.3. micro-onde

Les complexes préparés par MO ont été préparés à partir des mélanges physiques correspondants, les Mph ont été placés dans un mortier. 2 mL d'éthanol a été ajouté, après un léger malaxage, le mélange a été mis au micro-onde (Figure.I.14) à 350 watts pendant 15 min, et nous avons obtenu les complexes (Cur: β -CD) MO, (Cur: β -CD:Fibre) MO [5].



Figure.I.14. Préparation des complexes par Micro-onde

I.8.4. Malaxage

Les produits malaxés (Kn M) ont été préparés à partir des Mph correspondants. Où les Mph ont été placés dans un mortier, 1 mL d'une solution eau/éthanol 50:50 v/v ont été ajoutés. Le mélange a ensuite été malaxé manuellement au pilon 1h min ou plus jusqu'à l'obtention d'une pâte. Un séchage complet a été réalisé en plaçant le complexe obtenu dans une étuve à 40°C pendant 24 h. Les complexes obtenus sont (Cur : β -CD) (1 :2) Kn M, (Cur : β -CD : Fibre) (1 :2 :1) Kn M [6].



Figure.I.15. Formation des complexes par Malaxage

I.8.5. Ultrasons

Les complexes sont préparés selon le même protocole suivis pour la méthode de co-évaporation mais avant de mettre le mélange à l'évaporateur rotatif, le mélange est placé d'abord aux Ultrasons pendant 45min (Figure.I.16). Les complexes obtenus sont (Cur : β -CD) (1 :2) US M, (Cur: β -CD : Fibre) (1 :2 :1) US



Figure.I.16. Formation des complexes par Ultrasons

I.9. Spectroscopie ultraviolet – visible

Cette technique trouve son champ d'application dans le domaine organique ainsi que dans le domaine inorganique. En UV-visible, les mesures reposent sur la loi de Beer-Lambert qui relie dans certaines conditions d'absorption de la lumière à la concentration d'un composé en solution :

$$\text{Log} \frac{I_0}{I} = \varepsilon Cl \quad (3)$$

Où:

ε : Coefficient d'absorption molaire ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

C : La concentration du composé.

L : Largeur de la cellule d'analyse.

Le terme $\log I_0/I = A =$ densité optique (DO) [7].

I.10. Spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge est une technique basée sur les vibrations des atomes d'une molécule. Un spectre infrarouge est généralement obtenu en faisant passer un rayonnement infrarouge dans un échantillon et en déterminant quelle fraction du rayonnement incident est absorbée à une énergie particulière. L'énergie à laquelle tout pic du spectre d'absorption apparaît correspond à la fréquence de vibration d'une partie de la molécule échantillon [8].

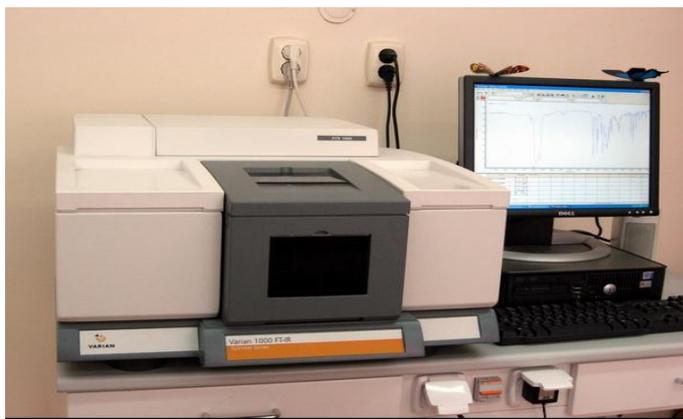


Figure.I.17. Spectroscopie infrarouge

I.11. Activité biologique

I.11.1. Activité antioxydante

En présence d'un antioxydant, le DPPH est réduit en (DPPH-H). Cette réaction conduit à un changement de couleur du violet au jaune et l'absorbance diminue.

I.11.1.1. Mode opératoire :

L'activité d'élimination des radicaux libres des extraits a été mesurée par le 2,2-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH) selon le protocole décrit par *Bounatirou et al.*, [9] avec quelques modifications:

- ✓ Préparer la solution DPPH dans du méthanol (2.4mg / 100mL) et bien couvrir avec du papier aluminium.
- ✓ Préparer une gamme de dilution partant d'une solution mère dissoute dans le méthanol.
- ✓ 100 μ L de chaque dilution sont ajoutés à 1 mL de la solution du DPPH.
- ✓ Parallèlement, un contrôle négatif est préparé en mélangeant 100 μ L de méthanol avec 1mL de la solution méthanolique de DPPH. La lecture de l'absorbance est faite dans un

spectrophotomètre UV contre un blanc préparé pour chaque concentration à 517 nm après 30 min d'incubation à l'obscurité et à la température ambiante.

I.11.1.2. Calcul des pourcentages d'inhibitions

Les résultats ont été exprimés en pourcentage d'inhibition (I%) et ont été calculés à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Activité du DPPH (\%)} = \frac{Ac-At}{Ac} \times 100 \quad (4)$$

Ac : Absorbance du contrôle négatif (sans extrait)

At : Absorbance du test effectué (en présence d'échantillon)

I.11.1.3. Calcul des concentrations efficaces IC₅₀

La capacité antioxydante de notre extrait et ses complexes d'inclusion est déterminée à partir des concentrations inhibitrices IC₅₀, paramètres couramment utilisés pour mesurer l'activité antioxydante. L'IC₅₀ a été défini comme la quantité d'antioxydant nécessaire de diminuer la concentration de radicaux DPPH initiale de 50%. Une valeur faible d'IC₅₀ correspond à une activité antioxydante plus élevée de composé. Les IC₅₀ sont calculées graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés des pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des fractions testées.

I.11.2 Activité antibactérienne

I.11.2.1. Le potentiel antimicrobien des plantes

La médecine traditionnelle par les plantes jusqu'à aujourd'hui continue d'être utilisée par une grande partie de la population dans la plupart des pays en développement. Si ces utilisations sont justifiées par des effets validés, les plantes pourraient être des sources de biomolécules actives exploitables.

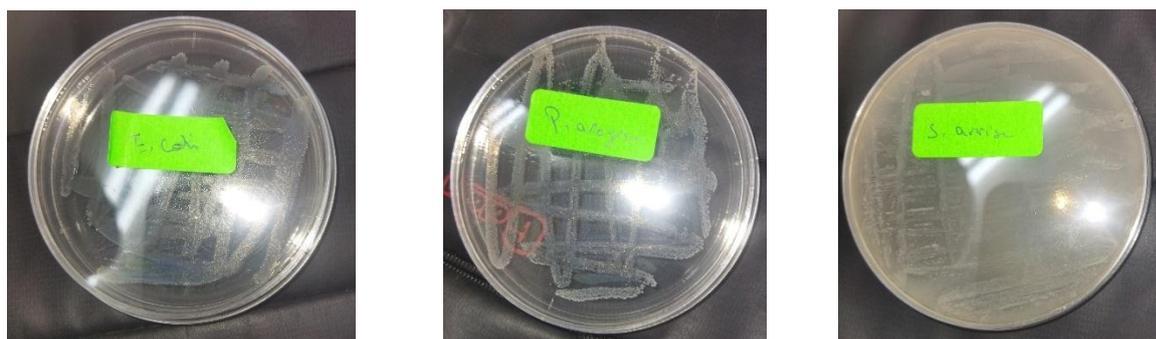
Dans cette partie, nous recherchons des composés antimicrobiens formés à partir du Curcumine, du β -CD, et de fibre.

I.11.2.2. Propriétés des germes étudiés

L'activité antimicrobienne de l'extrait et ses complexes formés a été évaluée sur trois souches de références définis (voir Tableau I.4 et Figure.I.19). Les souches bactériennes proviennent du laboratoire du département de Biologie (Université de M'sila)

Tableau.I.2. Les souches bactériennes testées.

Souches bactériennes	Gram	Références
<i>Escherichia coli</i>	-	ATCC 22922
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	ATCC 27853
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	ATCC 22923

**Figure.I.18.** Souches bactériennes

I.11.2.3. Etude de l'activité antimicrobienne

La méthode employée pour la détermination *in vitro* de l'activité antimicrobienne est la méthode de diffusion sur disque en milieu gélosé. Cette méthode est utilisée pour évaluer l'activité antimicrobienne de notre extrait et leur complexes formés avec la β -CD et la fibre, bien qu'elle soit reconnue comme fiable et reproductible, elle est surtout utilisée en étape préliminaire à des études plus approfondies, car elle permet d'accéder à des résultats essentiellement qualitatifs.

I.11.2.4. Mise en culture des souches

Une pré-culture des souches microbiennes est préparée afin d'obtenir une phase exponentielle de croissance. La turbidité est ensuite ajustée au standard Mc Farland 0.5 avec un spectrophotomètre, ce qui correspond à $(1,2 \times 10^8)$ UFC/mL pour les bactéries ($DO = 0.08$ à $0.1 / \lambda = 625 \text{ nm}$)



Figure.I.19. Ajustement au standard Mc Farland des suspensions bactériennes

I.11.2.5. Préparation des milieux

Les milieux de culture recommandés sont la gélose nutritive et Mueller-Hinton (Figure I .20) pour les bactéries. Les boîtes sont laissées 1 h à température ambiante.

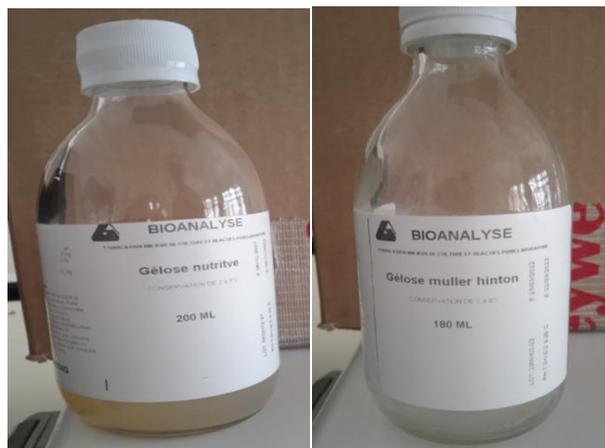


Figure.I.20. Gélose nutritive et Mueller-Hinton

I.11.2.6. L'ensemencement

L'ensemencement est réalisé par écouvillonnage à partir d'un inoculum dilué et ajusté. À l'aide d'un écouvillon stérile, introduit dans la suspension bactérienne et essoré contre la paroi interne du tube, réaliser des stries parallèles et aussi serrées que possible à la surface d'une boîte de Pétri préalablement coulée avec la gélose de Mueller- Hinton, L'écouvillon doit passer 2 à 3 fois sur toute la surface de manière à obtenir un ensemencement homogène. Laisser sécher les boîtes 10 minutes avant de déposer les disques.



Figure.I.21. L'ensemencement

I.11.2.7. Dépôt des disques et incubation

Placer les disques du papier whatman préparé et stérile de 6 mm de diamètre. A l'aide de pinces stériles, imprégnées de 10 μ L de chaque composé, de différentes concentrations dissous dans le DMSO (5 disques par boîte) en pressant doucement jusqu'à ce qu'ils adhèrent bien. Sur la surface de Muller-Hinton, disposez-les à au moins 15 mm de la circonférence du plat afin que les zones d'inhibition ne se chevauchent pas et incubez-les à 37 °C pendant 24 h.



Figure.I.22. Incubateur

I.11.2.8. Evaluation de l'effet antibactérien

Après 24 heures d'incubation, mesurer à l'aide d'une règle graduée le diamètre d'inhibition des bactéries autour des disques. Le diamètre (mm) de la zone entourant le disque est proportionnel à la sensibilité du germe étudié.

- [1]. J.S Patil, D.V Kadam, S.C Marapur, M.V Kamalapur. Inclusion complex system; a novel technique to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs: a review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2., 29-34, (2010).
- [2]. M.A. Silva Pires., R.A. Souza Dos Santos., and R. D.Sinisterra, Pharmaceutical composition of hydrochlorothiazide: β -CD: preparation by three different methods, physico-chemical characterization and in vivo diuretic activity evaluation. *Molecules.* 16., 4482-4499, (2011).
- [3]. G. Yurtdas., M. Demirel, L. Genc., Inclusion complexes of fluconazole with β -cyclodextrin: Physicochemical characterization and in vitro evaluation. *J. Incl. Phenom. Macro,* 70., 429- 435, (2011).
- [4]. L. Ribeiro, R.A Carvalho,D.C. Ferreira, J.B. Veiga-Francisco, Multicomponent complex formation between vinpocetine, cyclodextrins, tartaric acid and water-soluble polymers monitored by NMR and solubility studies. *Eur. J. Pharm. Sic.* 24., 1-13, (2005).
- [5]. S.Zidane, A Maiza, H. Bouleghlem,W. Herizi, S. Dahmani, Investigation of Cyclodextrin Inclusion Compounds Using FT-IR, SEM and X-Ray Diffraction. *International Journal of Chemical Engineering and Applications.* 7(3) 182-185, (2016).
- [6]. P.S Mohanachandran, P.G Sindhumol, T.S Kiran, Enhancement of solubility and dissolution rate, *An overview Muvattupuzha, Kerala, India.* ISSN 0976-8157, (2010).
- [7]. R., Bettahar « Extraction des huiles essentielles Analyse par FT-IR et UV-Visible ». Université Abdelhamid ibn badis Mostaganem, (2015).
- [8]. B., Stuart, Infrared spectroscopy. Kirk- Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, p. 1-18., (2000).
- [9]. S., Bounatirou, et al., *Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of the essential oils isolated from Tunisian Thymus capitatus Hoff. et Link.* Food chemistry, 105(1) : p. 146-155, (2007).

Chapitre II

Résultats et discussions

II.1 Identification de la curcumine

II.1.1 Par UV-Visible

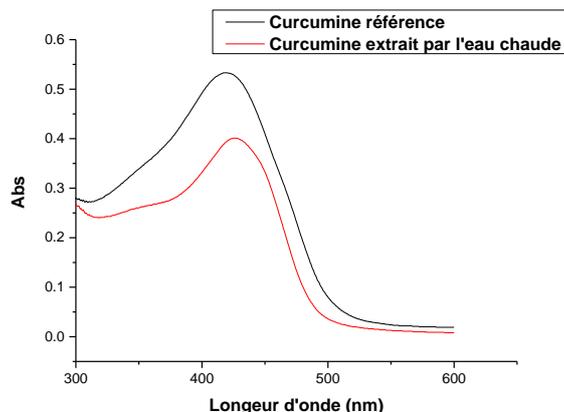


Figure II.1. Spectre UV-visible de la Curcumine référence et de Cur extrait par l'eau chaude

D'après la figure II.1, on remarque que le spectre UV-visible de l'extrait de la curcumine par la méthode de macération par l'eau chaude présente une bande d'absorption $\lambda_{\max} = 420$ nm, la bande est très proche de la bande du curcumine référence $\lambda_{\max} = 428$ nm. Alors on peut dire qu'on a pu extraire la curcumine, selon le résultat préliminaire de l'UV-Visible

II.1.2 Par IR

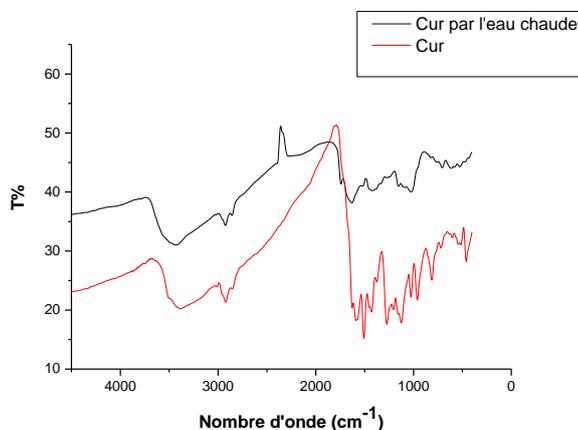


Figure II.2. Spectre IR de Curcumine référence et de Cur extrait par l'eau chaude

D'après la figure II.2, on remarque que la curcumine a présenté un pic à 3300 cm^{-1} , ce qui indiquait l'étirement de l'hydrocarbure phénolique avec une large bande qui est dû au groupe (OH). La bande 2900 cm^{-1} est attribuée au ν aromatique (C-H), les bandes de fréquences inférieures sont attribuées aux mouvements du groupe méthyle. La bande d'absorption importante à 1700 et 1600 cm^{-1} correspond aux mélanges de vibrations d'étirement de ν (C = O) et ν (C = C) dans la curcumine. La bande la plus importante dans le

spectre IR se situe à 1500 cm^{-1} , ce qui est attribué aux vibrations très mélangées de $\nu(\text{C}=\text{O})$, $\delta(\text{CCC})$, $\delta(\text{CC}=\text{O})$ et de ν aromatique (CC), $\nu(\text{CCH})$. Les bandes à 1100 cm^{-1} appartiennent aux vibrations C-H pures dans le plan des anneaux aromatiques. Les bandes à 700 cm^{-1} , appartiennent aux vibrations de déformation C-H des adjacent aromatiques. Donc on peut dire sur les deux spectres de la curcumine extrait par l'eau chaude et de la curcumine référence sont identique, alors les deux produits ont des mêmes caractérisations.

II.1.3 Point de fusion

La température de fusion de la curcumine est présentée dans le tableau ci-dessous, elle est en accord avec la littérature.

Tableau II.1. Valeur théorique et expérimentale de point de fusion d'extrait de curcuma

Produit	Point de fusion (Théorique)	Point de fusion (expérimentale)
Extraits (Cur)	183-185 °C	183°C

II.2. Calcule du rendement d'extraction

Les rendements calculés à partir des extraits obtenus sont résumés dans le tableau II.2

Tableau II.2. Valeurs de rendements des extraits

Procédé d'extraction	Masse de la matière (g)	Solvant	Volume (mL)	Temps	Rd(%)
Macération à froid	50	Méthanol	150	24h	0.112
Macération à chaud	50	Méthanol+ Eau	105+45	24h	0.380
Macération à l'eau chaude	50	Eau	260	24h	0.400
Par Soxhlet	50	Ethanol	150	06h	0.128
Par ultrasons	50	Méthanol	150	45min	0.146

D'après le tableau ci-dessus, on remarque que le rendement issu de la méthode d'extraction par macération à l'eau chaude est le meilleur rendement (0.4%) par rapport aux autres méthodes d'extractions, donc la meilleure méthode d'extraction de la curcumine est la macération à l'eau chaude puis la méthode de macération à chaud. On note aussi que les rendements des autres méthodes restantes (à froid, par soxhlet et par ultrason) sont proches les uns des autres.

II.3 Calcule de rapport frontal (R_f)

Les valeurs de rapports frontaux calculés à partir des plaques CCM sont présentés dans la tableau ci-dessous.

Tableau.II. 3. Les valeurs des rapports frontaux

Curcumine extrait	Rf		
	CUR	DMC	BDMC
à froid	0.52	0.68	0.82
à chaud	0.50	0.67	0.81
à l'eau chaude	0.48	0.66	0.82
Par soxhlet	0.50	0.65	0.79
Curcuma	0.52	0.70	0.83

Nous pouvons confirmer d'après les résultats de la CCM et d'après le tableau ci-dessus, la présence de la curcumine dans chaque extrait des différentes méthodes d'extraction utilisées, d'un autre coté on peut observer l'existence des autres composants de curcuma qui sont le DMC et le BDMC.

II.4 Caractérisations des complexes

II.4.1. Caractérisation des produits et des complexes

II.4.1.1 Caractérisation par UV-Visible en phase liquide

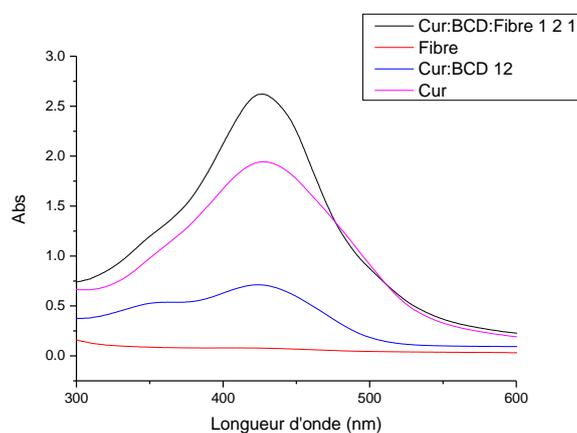


Figure II.3. Spectre UV-visible en phase liquide des complexes

D'après la figure.II.3, la fibre n'absorbe pas dans le domaine de la curcumine, et les trois spectres : le spectre de la curcumine seul, de la curcumine en présence de β -CD et de la curcumine en présence de la β -CD et la fibre simultanément présentent une bande d'absorption positionnée à 420nm. En plus, on remarque que l'intensité de cette bande augmente en fonction des agents ajoutés et d'une façon remarquable par l'ajout de la β -CD et

la fibre ensemble. Ce comportement prouve que la formation des complexes en phase liquide (Cur: β -CD) et (Cur: β -CD:Fibre) a bien eu lieu, vu que la concentration de Curcumine est constante et que la β -CD et la fibre n'absorbent pas dans ce domaine spectral.

II.5. Calcul de rendement des complexes

Les rendements des différents complexes formés sont présentés dans le tableau II.4

Tableau II .4. Les valeurs de rendements des complexes formés.

Procédé de complexation	Complexe	Temps	Rd (%)
Mélange physique	Cur : β -CD	30min	84.7
	Cur : β -CD :Fibre		95.9
Co-évaporation	Cur : β -CD	1h	14.8
	Cur : β -CD :Fibre		25.27
Micro-onde	Cur : β -CD	15min	87.5
	Cur : β -CD :Fibre		82.4
Malaxage	Cur : β -CD	1h	91.6
	Cur : β -CD :Fibre		99.7
Ultrasons	Cur : β -CD	45min	30
	Cur : β -CD :Fibre		26.3

D'après le tableau ci-dessus, on remarque que le rendement des complexes est différent pour les différents procédés de complexation. On trouve que la complexation via micro-onde est la meilleure méthode par rapport aux autres méthodes, avec un rendement élevé de (87.5%,82.4%) et le temps de complexation est très court.

II.6. Vérification de la loi de B er-Lambert et calcul de coefficient d'absorption moléculaire (ϵ)

Nous avons préparé une solution de concentration connue de curcumine (C1=0.0000271 mol/L ; la solution pr par e a été filtr e et balay e sur un spectrophotomètre UV-visible dans la gamme entre 300-500 nm avec un système de traitement des donn es. D'après le spectre on a tiré ($\lambda_{\max} = 423.5$ nm, abs=0.076) d'où on a pu calculer le coefficient d'extinction molaire (ϵ) où, $\epsilon = 2250.92$ L.mol⁻¹ (on va l'utiliser dans les calculs des concentrations de Curcumine solubilisé dans les complexes).

II.7. Phase solubilité

II.7.1. Étude la phase de la solubilité de Curcumine en présence de β -CD, β -CD et Fibre

II.7.1.1. En présence de β -CD

Le tableau II.5. Résume (λ_{\max}), l'absorbance et la concentration de Curcumine solubilisé en présence de β -CD. La (figure.II.6) montre la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations.

Tableau II.5. Concentration de Curcumine solubilisé en présence de β -CD

(Cur: β -CD)	[Complexe] (mol/L)	λ_{\max}	Abs	[Cur solubilisé] (mol/L)
[1 : 0]	(0.01/0.00)	421.5	0.039	0.000017
[1 : 1]	(0.01/0.01)	420.5	0.108	0.000047
[1 : 2]	(0.01/0.02)	421.5	0.138	0.000061
[1 : 3]	(0.01/0.03)	420.0	0.200	0.000088
[1 : 4]	(0.01/0.04)	420.0	0.385	0.000170

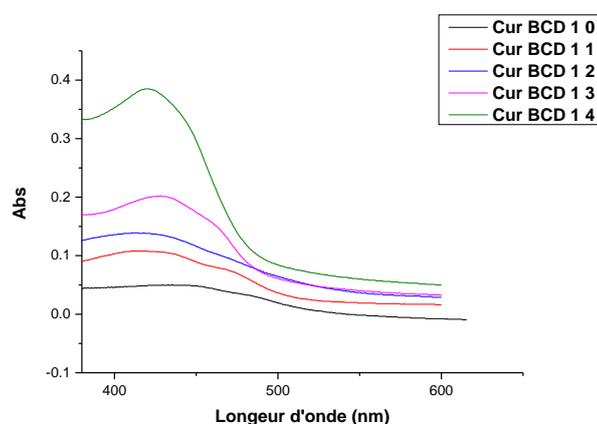


Figure.II.4. Spectre UV de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations.

D'après la variation de l'absorbance en fonction de la concentration de β -CD, présenté sur la (Figure.II.4), pour des mélanges aqueux ayant une concentration maintenue constante de Curcumine, nous observons que l'intensité de la bande positionnée à 420 nm dépend de la concentration de β -CD. Ce comportement révèle que la formation du complexe (Cur: β -CD) a bien eu lieu, vu que la concentration de Curcumine est maintenue constante et que la β -CD n'absorbe pas dans ce domaine spectral.

Ces observations permettent également de déduire que l'intensité spectrale reflète indirectement la proportion de Curcumine qui est concerné par l'inclusion. Pour vérifier la variation de l'absorbance, nous avons tracé cette dernière en fonction de la concentration de β -CD.

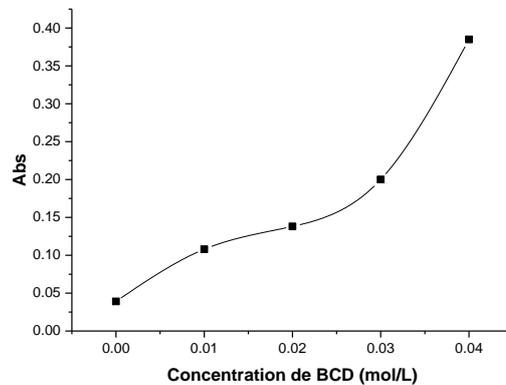


Figure.II.5. Spectre d'Absorbance en fonction de la concentration de β -CD

Nous avons remarqué une augmentation de l'absorbance en fonction de l'augmentation de la concentration de la β -CD (Figure.II.5). Basant sur ces résultats on a tracé la courbe de solubilité de Curcumine en fonction de la concentration de β -CD

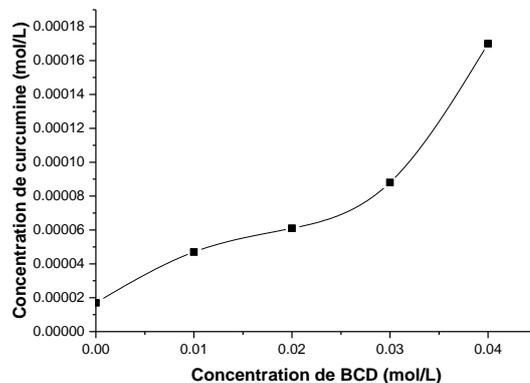


Figure.II.6. Spectre de la phase de solubilité de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD à température ambiante (25°C)

⊕ **Rapport de solubilité:** $R = C_{\text{Max}}/C_{\text{Min}}$, $R_{\beta\text{-CD}} = 10$

La courbe de la phase de solubilité de Curcumine a montré une augmentation de la solubilité de Curcumine en présence de β -CD dans l'eau par un rapport de 10

II.7.1.1.a. Calcul de la constante de stabilité du complexe (Cur : β -CD)

A partir de la pente la courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD à température ambiante (Figure.II.9), nous avons pu calculer la constante de stabilité K.

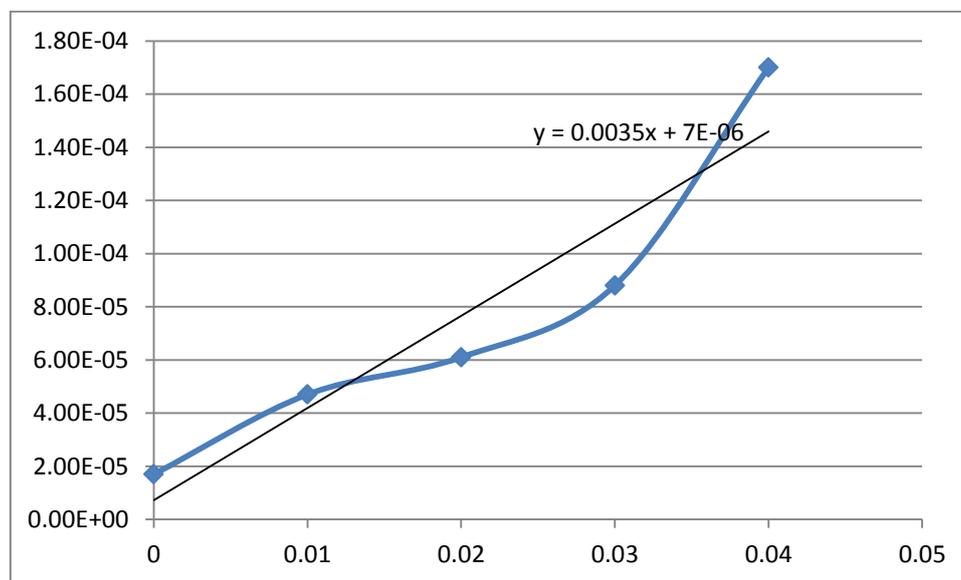


Figure.II.7. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD à température ambiante.

$$K_S = \frac{\text{pente}}{S_0(1-\text{pente})} \quad (1)$$

$$S_0 = 0.00000163 \text{ mol/L}, \text{Pente} = 0.0035$$

$$K_s = 2154.78 \text{ M}^{-1}$$

La courbe de la phase de solubilité (Figure.II.7.) a montré une courbe de solubilité de type A_P pour les β -CD, indiquant une déviation positive de la linéarité de l'isotherme ; c'est-à-dire que la β -CD est proportionnellement plus effective à haute concentration. Ce qui indique la formation de complexe d'inclusion de Curcumine en rapport de stœchiométrie [1:2] avec β -CD. La constante de stabilité (K_s) pour le complexe (Cur: β -CD) à température ambiante, en supposant une stœchiométrie [1:2], calculée à partir de la courbe de tendance de la courbe de solubilité est 2154.78 M^{-1} , ce qui indique la formation du complexe stable, puisque K_s dans la gamme de 200-5000 M^{-1} indique une bonne capacité de complexation. Cela suggère aussi qu'il y'a une augmentation dans le profil de dissolution qui serait certainement augmenter la biodisponibilité du Curcumine.

II.7.1.2. En présence de β -CD : Fibre

Le tableau.II.6. résume (λ_{\max}), l'absorbance et la concentration de Curcumine solubilisé en présence de β -CD et la Fibre. La figure.II.10 montre la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentrations.

Tableau II.6. Concentration de Curcumine solubilisé en présence de β -CD et la Fibre

(Cur: β CD:Fibre)	[Complexe](mol/L)	λ_{\max}	Abs	[Cur solubilisé] (mol/L)
[1 : 0 :0]	(0.01/0.00/0.00)	421.5	0.039	0.000017
[1 : 1 :1]	(0.01/0.01/0.01)	426	0.317	0.00014
[1 : 2 :1]	(0.01/0.02/0.01)	428	0.376	0.00016
[1 : 3 :1]	(0.01/0.03/0.01)	429	0.412	0.00018
[1 : 4 :1]	(0.01/0.04/0.01)	427	0.527	0.00023
[1 : 1 :2]	(0.01/0.01/0.02)	428	0.167	0.000074

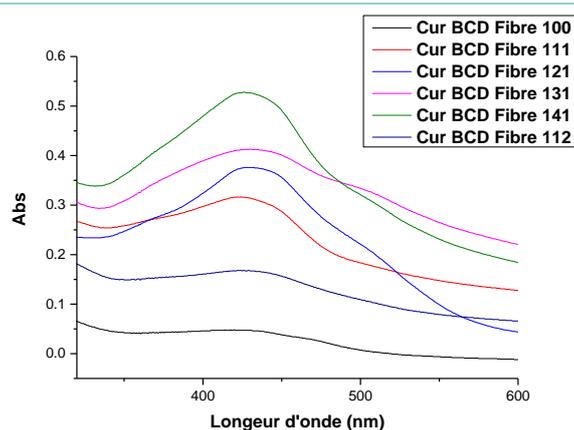


Figure.II.8. Spectre UV de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD à différentes concentration en présence d'une Fibre

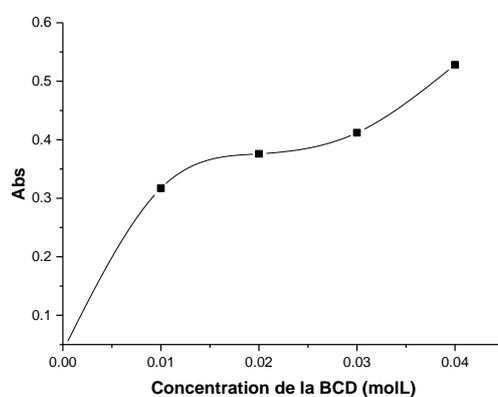


Figure.II.9. Spectre d’Absorbance en fonction de la concentration de β -CD en présence d’une Fibre

Nous avons remarqué une augmentation de l’absorbance en fonction de l’augmentation de la concentration de la β -CD (Figure.II.9). Basant sur ces résultats on a tracé la courbe de solubilité de Curcumine en fonction de la concentration de β -CD.

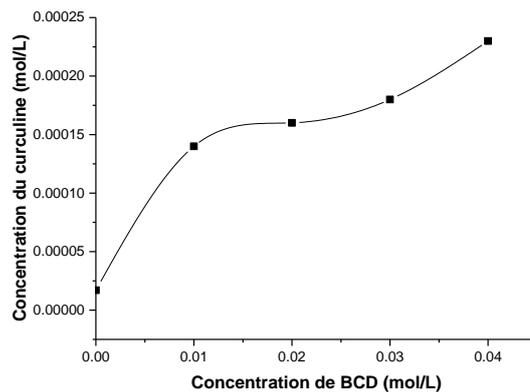


Figure.II.10. Spectre de la phase de solubilité de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD en présence d’une Fibre à température ambiante (25°C)

⊕ **Rapport de solubilité:** $R = C_{\text{Max}}/C_{\text{Min}}$, $R_{\beta\text{-CD}} = 14$

La courbe de la phase de solubilité de Curcumine a montré une augmentation de la solubilité de Curcumine en présence de β -CD et la fibre dans l'eau par un rapport de 14.

II.7.1.2.a. Calcul de la constante de stabilité du complexe (Cur: β -CD:Fibre)

Nous avons calculé la constante de stabilité K à partir de la (Figure.II.11)

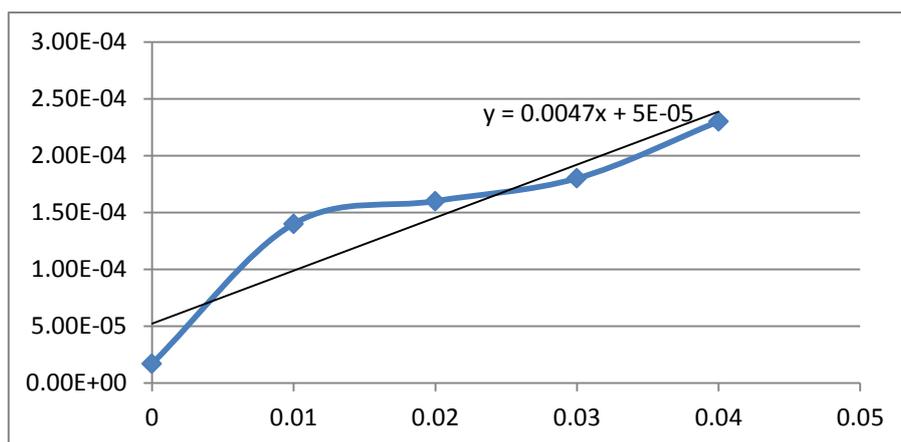


Figure.II.11. Courbe de tendance du spectre de la phase de solubilité de Curcumine dans une solution aqueuse de β -CD en présence d'une Fibre à température ambiante (25°C)

$$K_s = \frac{0.0047}{0.00000163 (1-0.0047)} \quad (2)$$

$$K_s = 2897.05 \text{ M}^{-1}$$

La courbe de la phase de solubilité (Figure.II.11) a montré une courbe de solubilité de type A_p pour les β -CD avec une constante de stabilité de 2897.05 M^{-1}

II.8. Études de la stabilité des complexes

Après la conservation du curcumine et ses complexes préparés par différentes méthodes pendant un mois, λ_{max} , Abs, la concentration et la masse de curcumine solubilisé ainsi que le rapport de rétention de curcumine sont résumé dans la tableau ci-dessous. Notons que le pourcentage de rétention de curcumine est défini comme le rapport entre la quantité de curcumine complexée et la quantité totale ajoutée initialement :

$$CE(\%) = \frac{C_E}{C_T} \times 100 \quad (3)$$

C_E fait référence à la masse de curcumine complexée et C_T au total masse de curcumine

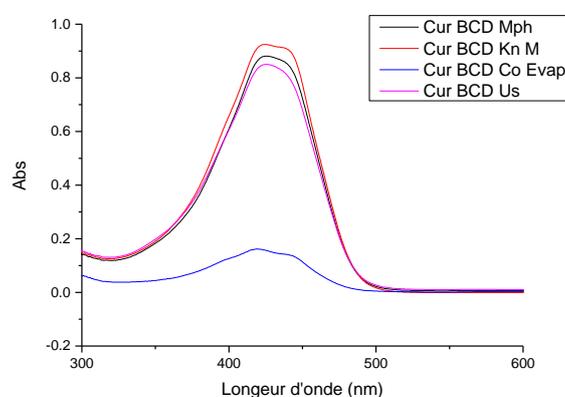
Tableau II.7 La concentration, la masse de curcumine solubilisé et le rapport de rétention de curcumine en fonction du temps (curcumine protégé à l'obscurité)

Stabilité à l'obscurité	Temps	λ_{\max}	Abs	Concentration	Masse solubilisée (g)	CE(%)
Cur	10	419.5	2.560	0.00110	0.00200	40.48
Cur: β -CD	jours	425.0	1.089	0.00048	0.00088	12.62
Cur: β -CD:Fibre		418.0	0.845	0.00037	0.00068	100.00
Cur	20	427.0	3.820	0.00169	0.00310	62.00
Cur: β -CD	jours	426.5	1.355	0.00060	0.00110	44.92
Cur: β -CD:Fibre		425.0	0.800	0.00035	0.00065	96.16
Cur	30	442.0	3.046	0.00130	0.00230	46.00
Cur: β -CD	jours	440.0	2.158	0.00095	0.00170	24.63
Cur: β -CD:Fibre		440.0	0.780	0.00034	0.00063	93.76

D'après le tableau ci-dessus, on remarque que la teneur en curcumine dans la matrice (Cur: β -CD:Fibre) est supérieur à 90% pendant un mois, tandis que la teneur dans la curcumine pur est moins de 60% dans la même période, donc on peut attribuer cette différence à la présence simultanée de la β -CD et de la Fibre et on peut dire que ces deux dernier ont protégé la curcumine de se dégrader

II.9. Dosage de la curcumine

Pour doser la teneur en curcumine dans les complexes de curcumine, on a passé les différents complexes préparés après dissolution dans l'UV visible, les figure (II.12) et (II.13) présentes les spectres UV trouvé et la teneur en curcumine est calculé par l'équation (3)

**Figure.II.12.** Spectre UV de dosage des complexes Cur: β -CD

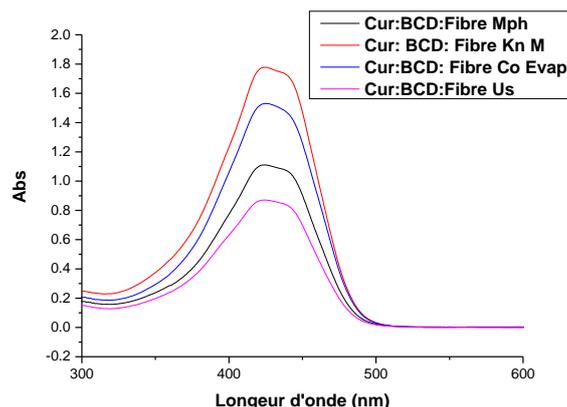


Figure.II.13 Spectre UV de dosage des complexes de Cur:β-CD:fibre

D'après les deux figures précédentes on peut calculer la quantité de curcumine complexé (tableau II.8).

Tableau II.8. La concentration, la masse de curcumine solubilisé et le rapport de rétention de curcumine dans les différents complexes et matrices formés.

Complexe	λ_{\max}	Abs	Concentration	Masse	CE(%)
			solubilisé (mol/L)	solubilisée (g)	
Cur:β-CD Mph	425.5	0.877	0.00039	0.00110	22.91
Cur:β-CD Kn M	430.0	0.919	0.00041	0.00120	25.00
Cur:β-CD Co Evap	423.0	0.159	0.000070	0.00021	04.29
Cur:β-CD Us	424.5	0.850	0.00037	0.00110	22.69
Cur:β-CD :Fibre Mph	425.5	1.110	0.00049	0.00140	30.69
Cur:β-CD :Fibre Kn M	423.5	1.778	0.00079	0.00230	49.48
Cur:β-CD :Fibre Co Evap	423.5	1.528	0.00068	0.00200	42.59
Cur:β-CD :Fibre Us	430.0	0.862	0.00038	0.00110	23.80

D'après le tableau ci-dessus, les complexes qui ont bien retenu la curcumine sont les complexes qui contiennent la β-CD et la fibre simultanément (plus de 30%) par rapport aux complexes qui contiennent la β-CD seul. Le complexe Cur:β-CD: Fibre formé par la méthode de malaxage possède un pourcentage supérieur (49.48%), donc on peut dire que la fibre nous a aidé de piéger la curcumine et la méthode de malaxage est la méthode efficace pour préparer cette matrice.

II.10. Activité antioxydant

Dans cette étude, la méthode par le DPPH est choisie pour évaluer l'activité antioxydant car elle est reconnue comme étant simple, rapide et efficace. L'activité antioxydant in vitro a été évaluée par la mesure du pouvoir de piégeage du radical DPPH (1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl).

Tableau II.9. L'absorbance de la Curcumine seul et en complexe avec la β -CD et /ou la β -CD et la fibre en fonction des concentrations.

Cur	Con (mg/mL)	3	2	1	0.4	0.2	0.1
	Abs	0.208	0.247	0.361	.459	0.550	0.581
Cur:β-CD Mw	Con (mg/mL)	3	2	1	0.6	0.4	
	Abs	0.150	0.191	0.386	0.642	0.972	
Cur:β-CD Us	Con (mg/mL)	3	2	0.6	0.2	0.1	
	Abs	0.162	0.341	0.428	0.591	0.611	
Cur:BCD:Fibre Mw	Con (mg/mL)	3	2	0.6	0.2	0.1	
	Abs	0.164	0.297	0.388	0.554	0.914	
Cur:β-CD:Fibre Us	Con (mg/mL)	3	2	0.6	0.4	0.2	
	Abs	0.174	0.185	0.6	0.774	0.954	

Les figures ci-dessous représentent la variation de l'absorbance de la Curcumine seul et en complexe avec la β -CD et /ou la β -CD et la fibre en fonction des concentrations

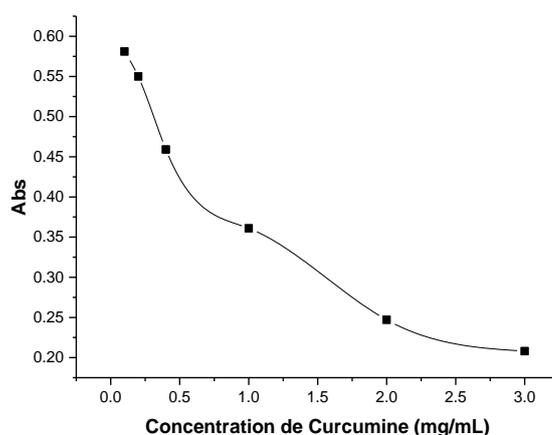


Figure.II.14. L'absorbance de Curcumine en fonction des concentrations

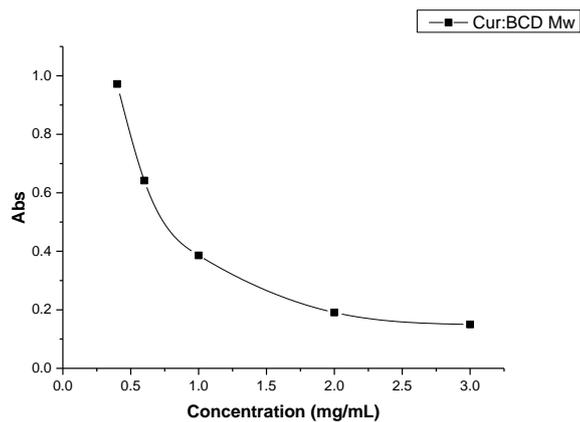


Figure.II.15. L'absorbance du complexe (Cur :β-CD Mw) en fonction des concentrations

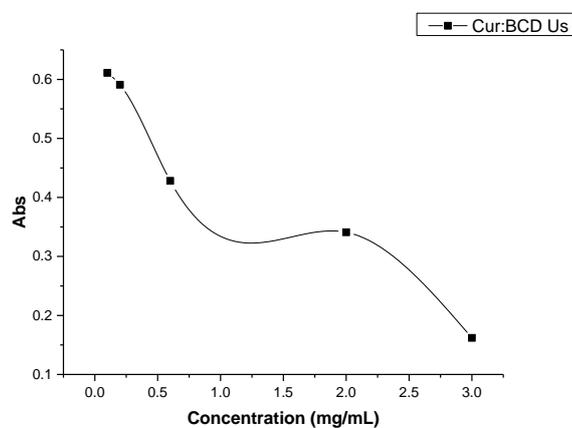


Figure.II.16. L'absorbance du complexe (Cur :β-CD Us) en fonction des concentrations

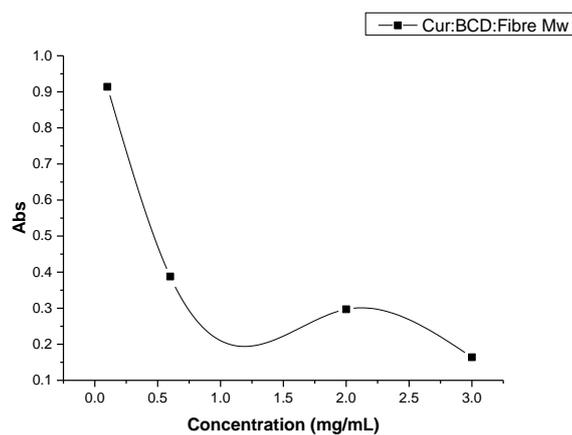


Figure.II.17. L'absorbance du complexe (Cur :β-CD: Fibre Mw) en fonction des concentrations

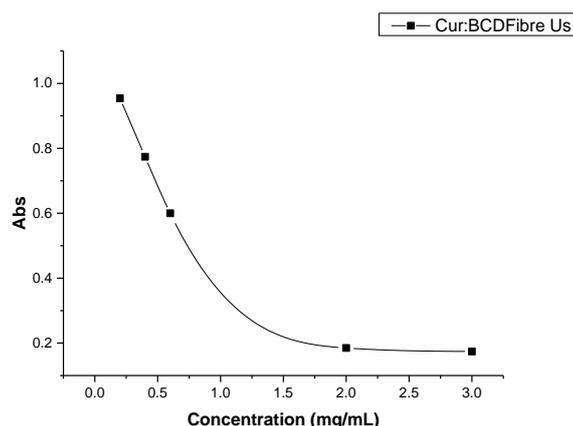


Figure.II.18. L'absorbance du complexe (Cur:β-CD: Fibre Us) en fonction des concentrations

II.10.1. Calcul des pourcentages d'inhibitions

Les résultats ont été exprimés en pourcentage d'inhibition (I%) et ont été calculés à l'aide de la formule suivante :

$$I\% = [(Ac - At)/Ac] \times 100 \tag{4}$$

I% : pourcentage d'inhibition.

Ac : Absorbance du contrôle négatif (sans extrait) .

At : Absorbance du test effectué (en présence de l'extrait).

Les résultats des pourcentages d'inhibitions sont présentés dans le tableau II.10.

Tableau.II.10. Pourcentages d'inhibitions du curcumine, des différents complexes et matrices

Cur	Con (mg/mL)	3	2	1	0.4	0.2	0.1
	I%	73.90	69.00	54.7	42.41	30.99	27.10
Cur:β-CD Mw	Con (mg/mL)	3	2	1	0.6		
	I%	81.18	76.35	51.57	19.47		
Cur:β-CD Us	Con (mg/mL)	3	2	0.6	0.2	0.1	
	I%	79.61	57.21	46.30	25.84	23.33	
Cur: β-CD:Fibre Mw	Con (mg/mL)	3	2	0.6	0.2		
	I%	79.42	62.73	51.32	30.49		
Cur:β-CD:Fibre Us	Con (mg/mL)	3	2	0.6	0.4		
	I%	78.17	76.79	24.72	19.45		

Les figures suivantes représentent les activités anti-radicalaires (I %) du curcumine et ses complexes en fonction des concentrations

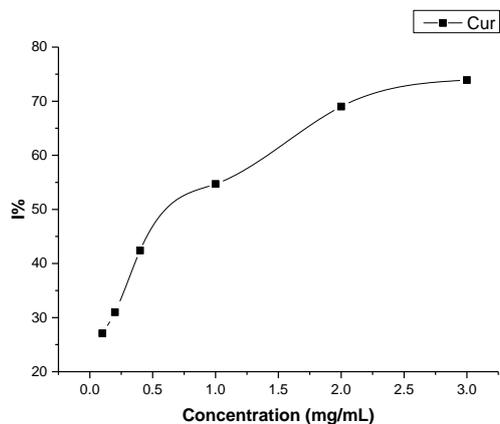


Figure.II.19. activité anti-radicalaire (I %) de Curcumine

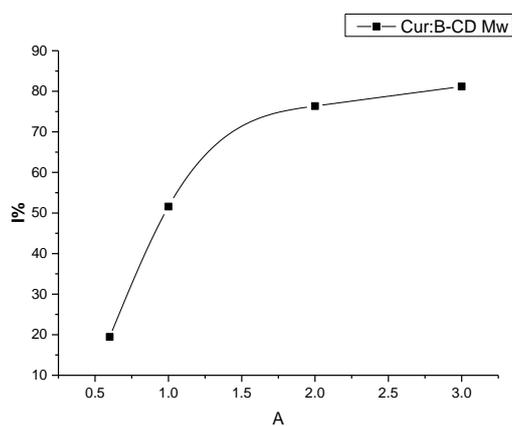


Figure.II.20. activité anti-radicalaire (I %) de (Cur : β-CD Mw)

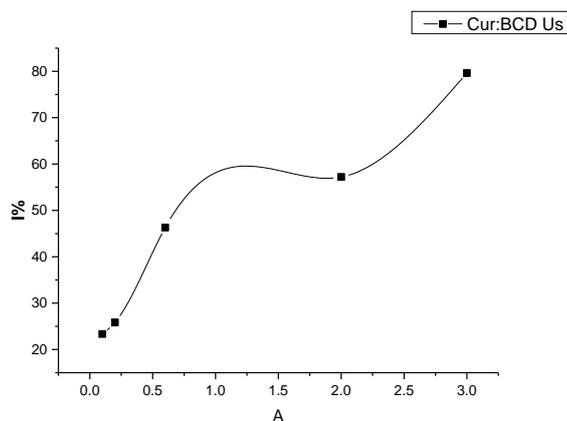


Figure.II.21. activité anti-radicalaire (I %) de (Cur:β-CD Us)

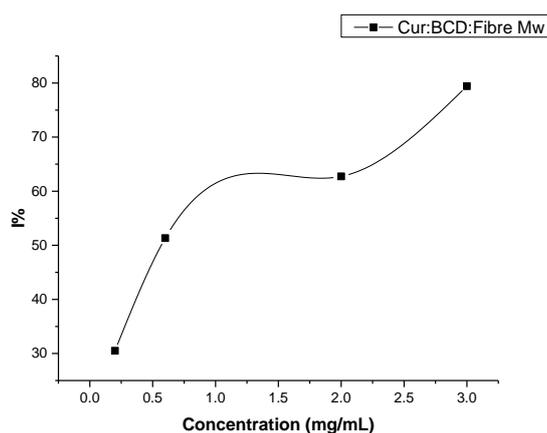


Figure.II.22. activité anti-radicalaire (I %) de (Cur:β-CD :Fibre Mw)

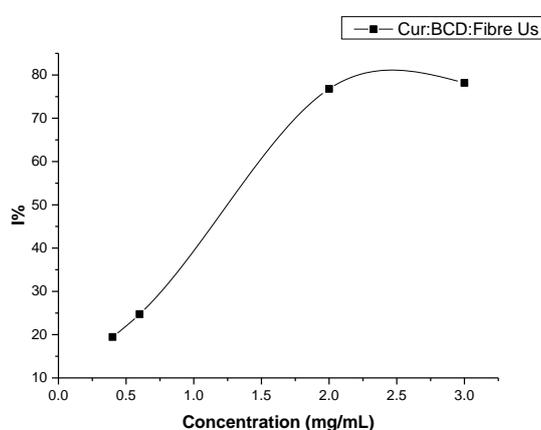


Figure.II.23. Activité anti-radicalaire (I %) de (Cur:β-CD :Fibre Us)

II.10.2. Calcul des concentrations efficaces IC_{50}

La capacité antioxydante de nos différents composés est déterminée à partir des concentrations inhibitrices IC_{50} , paramètres couramment utilisés pour mesurer l'activité antioxydante. L' IC_{50} a été définis comme la quantité d'antioxydant nécessaire de diminuer la concentration de radicaux DPPH initiale de 50%. Une valeur faible d' IC_{50} correspond à une activité antioxydante plus élevée de composé. Les IC_{50} sont calculées graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés des pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des échantillons testées.

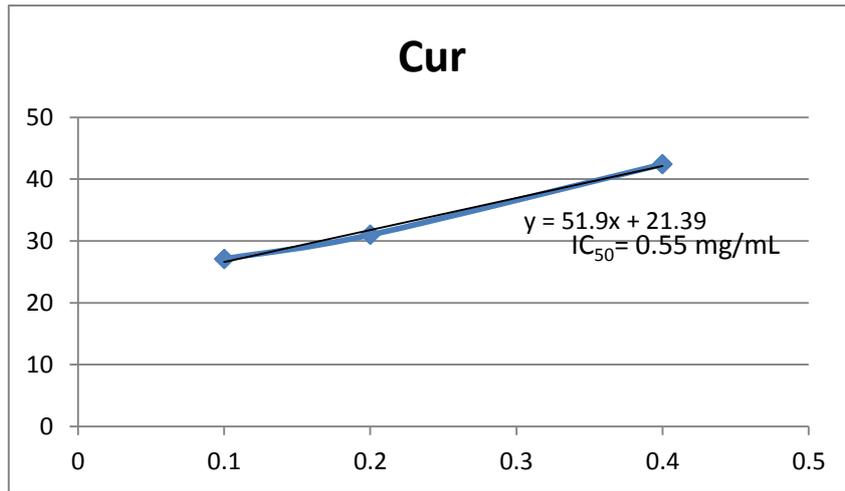


Figure.II.24. Activité anti-radicalaire IC₅₀ de Curcumine

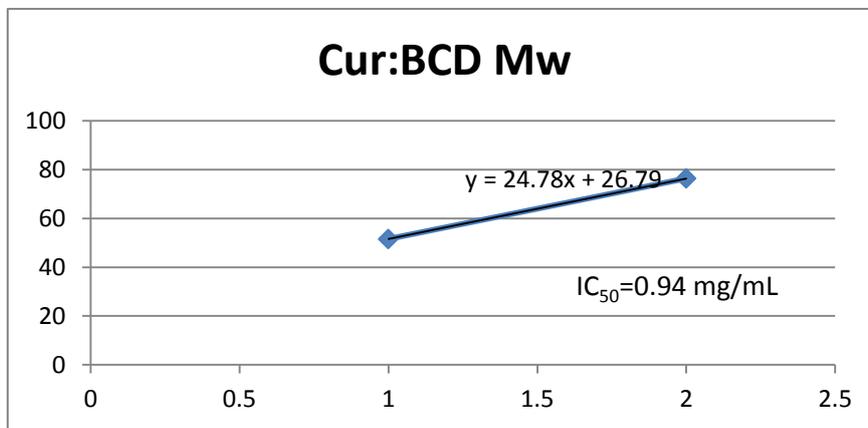


Figure.II.25. activité anti-radicalaire IC₅₀ de Cur:β-CD Mw

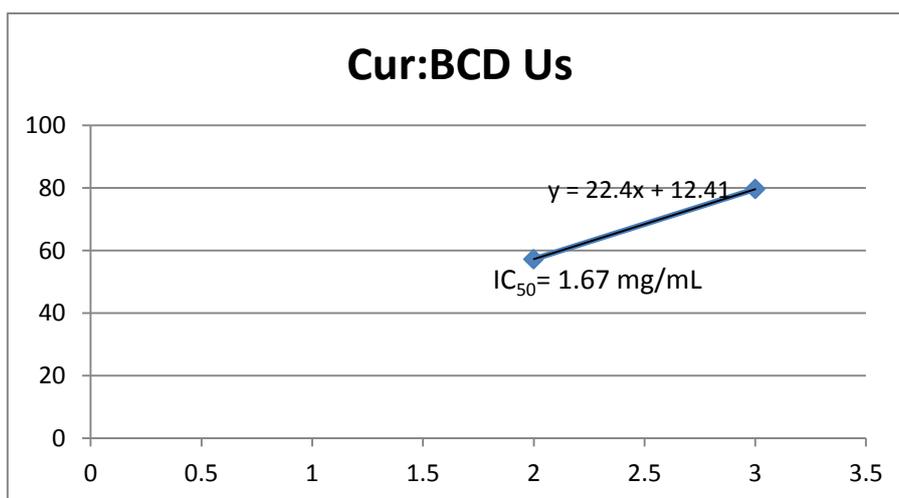


Figure.II.26. Activité anti-radicalaire IC₅₀ de (Cur :β-CD) Us

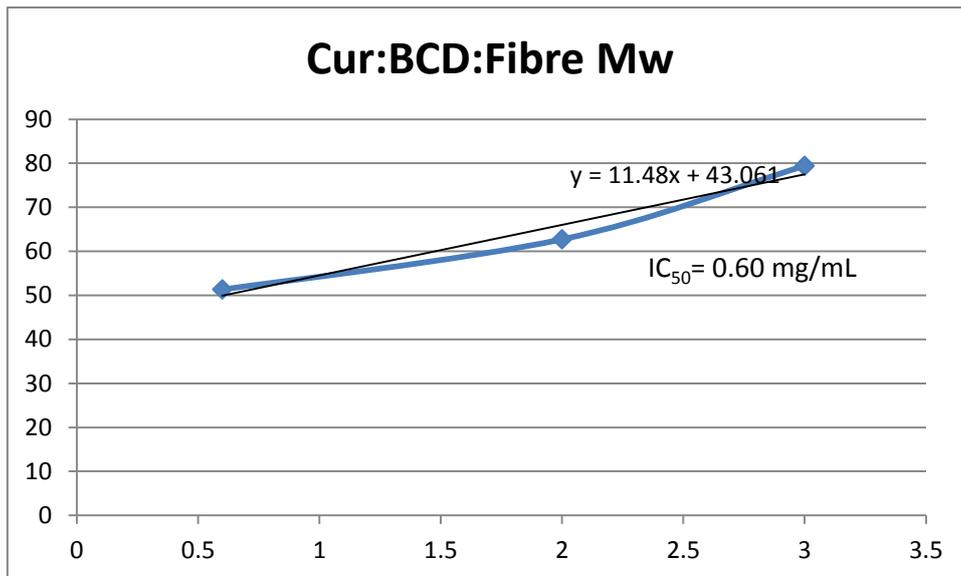


Figure.II.27. Activité anti-radicalaire IC_{50} de (Cur :β-CD :Fibre) Mw

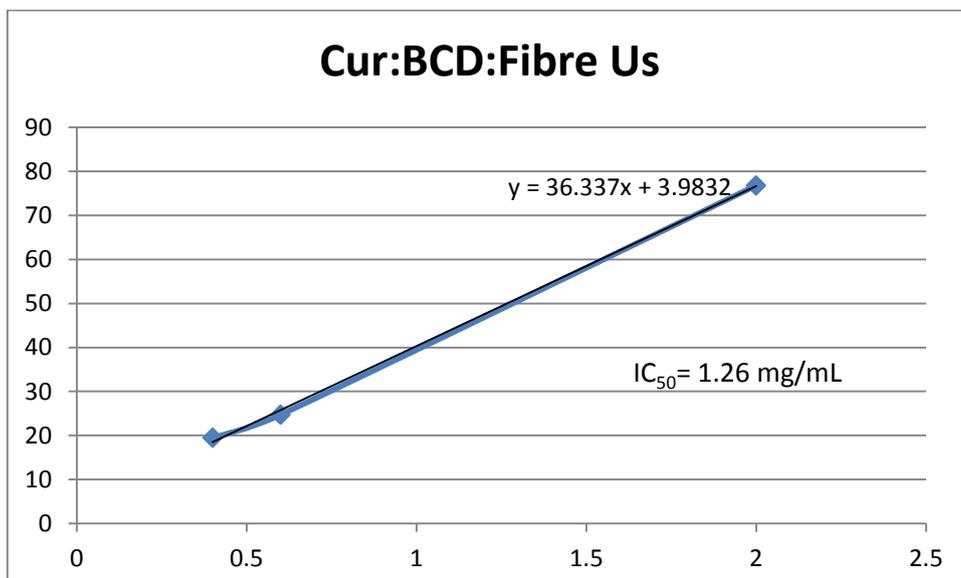


Figure.II.28. Activité anti-radicalaire IC_{50} de (Cur:β-CD:Fibre) Us

La figure II.29 représente l'histogramme d' IC_{50} du curcumine et leurs complexes et matrices formés.

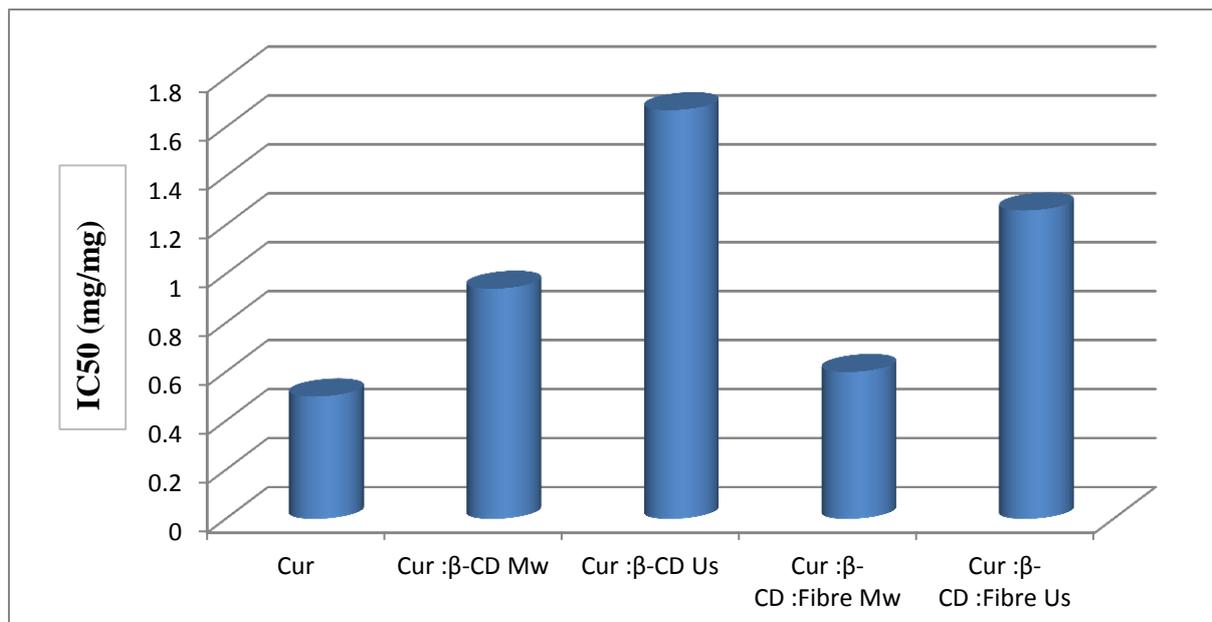


Figure.II.29. Histogramme des valeurs d'IC₅₀ du curcumine et leurs complexes et matrices formés

On sait bien, que l'IC₅₀ est inversement proportionnel à la capacité antioxydante d'un composé, parce qu'il exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50%.

D'après la figure ci-dessus, l'histogramme des valeurs des concentrations inhibitrices IC₅₀ montre que l'IC₅₀ de la matrice Cur:β-CD:Fibre préparé par l'irradiation via micro-onde est presque égale à celle de l'extrait pur, suivi par l'IC₅₀ du complexe Cur:β-CD préparé par micro-onde aussi, sachant que plus la valeur de IC₅₀ est petite, plus l'activité antioxydant est importante, ceci a révélé la haute capacité de piégeage de DPPH de la curcumine en présence de β-CD et la fibre qui présente l'activité antioxydant la plus élevée. Donc, on peut conclure que la curcumine, constitue un excellent antioxydant naturel et l'ajout de la β-CD et la fibre a conservé son activité antioxydante. On peut constater aussi que notre extrait brut et ses complexes et matrices formés sont capables de donner un effet inhibiteur important même à de très faibles concentrations.

II.11. Activité antibactérienne

L'activité antibactérienne des extraits de curcumine et leurs complexes et matrices formés a été testée vis-à-vis trois souches bactériennes (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), via la méthode de diffusion des disques sur milieu de Mueller-Hinton gélosé (Figure II.30). Nous avons utilisé le DMSO comme solvants pour faire la dilution des extraits. Les diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne induite pour l'extrait et leurs complexes et matrices sont regroupés dans le Tableau II.11.

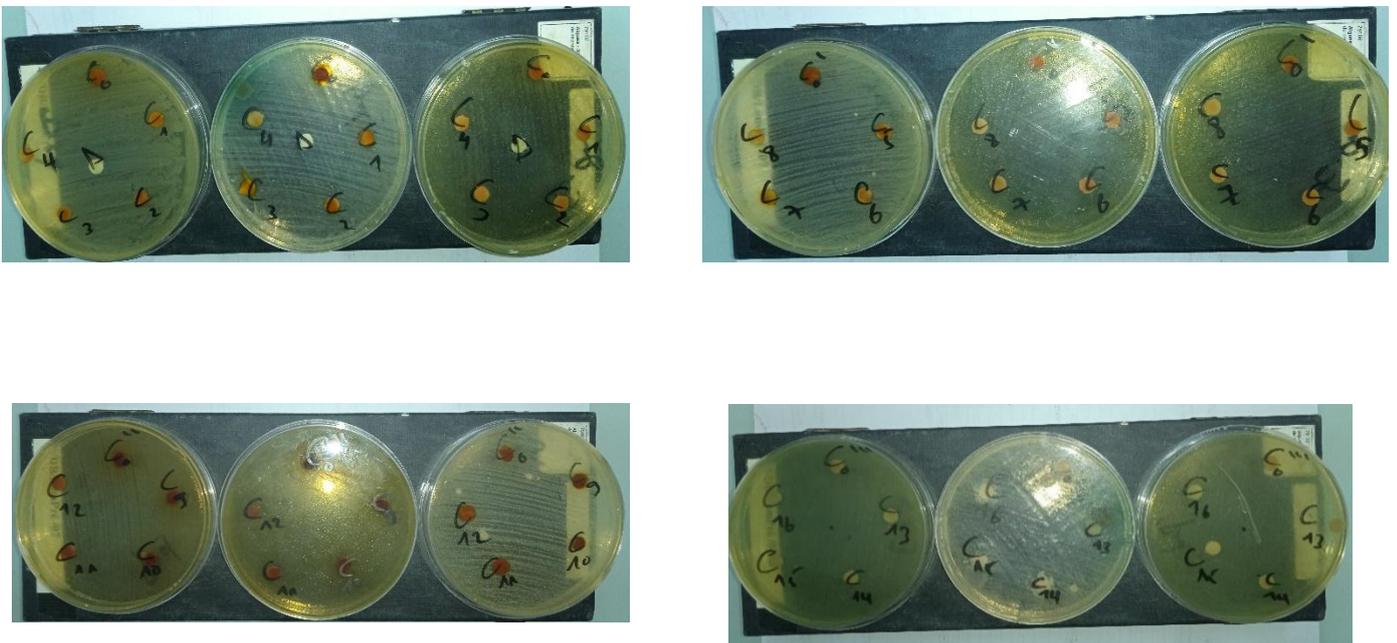


Figure II.30. Résultats d'activité antibactérienne du curcumine et leurs complexes à différentes concentrations.

Tableau II.11. Concentrations de l'activité antibactérienne et les diamètres

L'extrait et les complexes à différents concentrations en (mg/mL)		Diamètre de zone d'inhibition (mm)		
		Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus
(Cur: β -CD) Mw	C ₀ :200	7	9	8
	C ₁ :150	7	8	7
	C ₂ :100	7	6	7
	C ₃ :050	7	7	/
	C ₄ :025	7	6	/
(Cur: β -CD:Fibre) Mw	C ₅ :200	12	7	12
	C ₆ :150	7	7	11
	C ₇ :100	7	8	10
	C ₈ :50	8	9	9
	C ₉ :025	8	8	/
(Curcumine référence)	C ₁₀ :200	10	7	9
	C ₁₁ :150	9	7	8
	C ₁₂ :100	7	7	8
	C ₁₃ :50	7	8	8
	C ₁₄ :25	7	8	8
Curcumine extrait	C ₁₅ :200	12	11	7
	C ₁₆ :150	7	10	8
	C ₁₇ :100	7	10	8
	C ₁₈ :50	/	20	/
	C ₁₉ :25	/	13	/

D'après le tableau ci-dessus, les résultats des diamètres des zones d'inhibition révèlent que :

- Les intervalles d'inhibition de l'extrait curcumine varient entre : (07-12mm) pour Escherichia Coli, (10-20mm) pour Pseudomonas aeruginosa et (7-8mm) pour Staphylococcus aureus
- Les intervalles d'inhibition de la Curcumine référence varient entre : (07-10mm) pour Escherichia Coli, (7-8mm) pour Pseudomonas aeruginosa et (8-9mm) pour Staphylococcus aureus

- Les intervalles d'inhibition de la matrice (Cur: β -CD:Fibre) préparé par l'irradiation via micro-onde varient entre : (08-12 mm) pour *Escherichia*, (07-09 mm) pour *Pseudomonas aeruginosa* et (9-12mm) pour *Staphylococcus aureus*
- Les intervalles d'inhibition du complexe (Cur : β -CD) préparé par micro-onde aussi est 7mm pour *Escherichia*, (07-09) pour *Pseudomonas aeruginosa* et (9-12) pour *Staphylococcus aureus*

D'après les diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne induite par la curcumine et ses complexes, on conclut:

L'extrait Curcumine exerce l'effet le plus important avec une zone d'inhibition qui atteint 20 mm de diamètre contre la souche *Pseudomonas aeruginosa*, notre extrait a montré une inhibition supérieur à celle montré par la curcumine référence.

L'ajout de β -CD a montré une activité modéré vis-à-vis toutes les souches bactériennes testées même à des faibles concentrations. Tandis que l'ajout de β -CD et la fibre ensemble à la curcumine a conservé l'activité antibactérienne contre *Escherichia Coli*, cette matrice a montré aussi une activité même à faible concentration comparativement à l'extrait pur qui n'a montré aucun effet à cette même concentration. Cette matrice a augmenté l'effet inhibiteur vis-à-vis la souche *Staphylococcus aureus* comparativement à l'extrait pur.

L'objectif des travaux présentés dans ce mémoire est, fait une étude bibliographique sur le curcuma et la curcumine et leur utilisation dans différent domaine telle que le domaine pharmaceutique, ainsi que l'étude des différents procédés d'extraction de curcumine à partir du curcuma. Ces techniques peuvent être dit conventionnelles comme, macération à froid, macération à chaud et extraction à l'eau chaude, cette dernière a donné un bon rendement par rapport aux autres méthodes mais le temps est très long; ou peuvent être dit nouvelles comme l'extraction assistée par micro-onde, ultrasons...etc. Ce sont des méthodes développées pour économiser le temps d'extraction.

La curcumine extrait a été identifiée d'une part par son point de fusion, où nous avons trouvé que la température de fusion de curcumine est égale à 183°C, elle est identique à celle donnée par la littérature, et d'autre part, par sa bande d'absorption dans l'UV, située à 420 nm.

La formation d'un complexe d'inclusion entre une cyclodextrine et une molécule invitée confère au complexe formé des propriétés physico-chimiques et biologiques différentes de celles de la cyclodextrine et de la molécule incluse prise séparément. D'après notre étude et nos expériences on a trouvé que la β -CD est la meilleure molécule cage pour faire un complexe d'inclusion avec la curcumine et on a ajouté une fibre pour former une matrice et améliorer plus les propriétés de ce dernier.

Les résultats ont montré que le malaxage et l'irradiation via micro-onde sont les méthodes les plus appropriée pour obtenir un bon rendement et un complexe plus stable; d'après les expériences que nous avons menées, l'ajout de la β -CD et de la fibre a augmenté la solubilité de curcumine par un facteur de 14, aussi a conservé la stabilité de la curcumine à l'obscurité pendant un mois (la période testée).

L'étude de l'activité antioxydante de Curcumine et du complexe (Cur: β -CD) et (Cur: β -CD:fibre) par l'utilisation de la méthode de DPPH, a montré que la curcumine et leurs complexes et matrices formés sont capables de donner un effet inhibiteur important même à des faibles concentrations, l'activité antioxydante du complexe (Cur: β -CD) et (Cur: β -CD:fibre) est presque la même que l'activité antioxydante de curcumine. Ces résultats ont confirmé que la β -CD et la fibre ont conservé l'activité antioxydante de curcumine.

L'évaluation de l'activité antibactérienne par la méthode de diffusion sur disque de la curcumine et leur complexes a montré que notre extrait et leur complexes ont un pouvoir inhibiteur contre les trois souches testées Escherichia coli, Staphylococcus Aureus, Pseudomonas aeruginosa, aussi la matrice proposée, a montré une activité antibactérienne vis-à-vis la souche Staphylococcus aureus même à faible concentration comparativement à

l'extrait pur qui n'a montré aucun effet à cette même concentration, donc la β -CD et la fibre atteignaient nos objectifs souhaités, vu que leur ajout a amélioré la solubilité, la stabilité et les propriétés du curcumine.

Résumé

Curcuma longa est une plante appartenant à la famille des *Zingibéracées* largement utilisée et reconnue pour ses vertus thérapeutiques depuis l'antiquité en médecine traditionnelle. Dans ce contexte, nous avons extrait la curcumine, le constituant le plus abondant de *Curcuma longa* L par différentes méthodes d'extraction.

Nous avons déterminé que l'extraction par l'eau chaude est la méthode la plus appropriée et qui donne un bon rendement. D'autre part, nous avons étudié l'effet de la complexation du curcumine avec la β -cyclodextrine sur les propriétés du curcumine (stabilité, solubilité et activité biologique). L'ajout de la β -CD a augmenté la solubilité de la curcumine 10 fois, alors que la combinaison entre la β -cyclodextrine et la fibre a augmenté la solubilité du curcumine 14 fois. L'ajout de la fibre a conservé la teneur en curcumine dans les complexes d'une efficacité plus de 90%. L'ajout des cyclodextrines et la fibre ont conservé, même ont amélioré l'activité biologique du curcumine.

Mots clés: Curcumine, cyclodextrine, extraction, activité biologique, fibre, complexe d'inclusion, solubilité.

Abstract

Curcuma longa is a plant belonging to the *Zingiberaceae* family widely used and recognized for its therapeutic properties since antiquity in traditional medicine. In this context, we have extracted curcumin, the most abundant constituent of *Curcuma longa* L by different extraction methods.

We have determined that hot water extraction is the most appropriate method, which gives a good yield. On the other hand, we have studied the effect of the complexation of curcumin with β -cyclodextrin on the properties of curcumin (stability, solubility and biological activity). The addition of β -CD increased the solubility of curcumin 10 times, while the combination between β -cyclodextrin and fiber increased the solubility of curcumin 14 times. The addition of fiber kept the curcumin content in the complexes more than 90% effective. The addition of cyclodextrins and the fiber retained even enhanced the biological activity of curcumin.

Key words: Curcumin, cyclodextrin, extraction, biological activity, fiber, inclusion complex, solubility.

المخلص

نبات الكركم الطويل هو نبات ينتمي إلى العائلة الزنجبيلية يستخدم على نطاق واسع ومعروف بخصائصه العلاجية منذ العصور القديمة في الطب التقليدي. في هذا السياق، قمنا باستخراج الكركمين، المكون الأكثر وفرة في الكركم، بطرق الاستخلاص المختلفة، وقد حددنا أن استخلاص الماء الساخن هو الطريقة الأنسب والتي تعطي مردوداً جيداً. من ناحية أخرى، درسنا تأثير مركب الكركمين مع الدكسترين الحلقي بيتا (β -cyclodextrin) على خواص الكركمين (الاستقرار والذوبان والنشاط البيولوجي). أدت إضافة β -CD إلى زيادة قابلية ذوبان الكركمين 10 مرات، بينما أدى الجمع بين β -cyclodextrin والألياف إلى زيادة قابلية ذوبان الكركمين إلى 14 مرة. أدت إضافة الألياف إلى إبقاء محتوى الكركمين في المعقد فعالاً بنسبة تزيد عن 90% و أدت إضافة السيكلودكسترين والألياف إلى تعزيز النشاط البيولوجي للكركمين.

الكلمات المفتاحية: الكركمين، الدكسترين الحلقي، الاستخلاص، النشاط البيولوجي، الألياف، مركب التضمين، الذوبان.