



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMEN**



# MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

**MASTER EN CHIMIE**

Spécialité : Chimie des Produits Naturels

Par :

**Mme BOUKERN BOUCHRA**  
**Mme TABHERITI NAWAL**

Sur le thème

---

## **Préparation d'un gel à base du miel**

---

Soutenu publiquement le **31 Mai 2023** à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr ALLALI Hocine	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mme CHOUKCHOU-BRAHAM Esma	Professeure	Université de Tlemcen	Encadrante
Mme TABET ZATLA Amina	MCA	Université de Tlemcen	Examinatrice
Mme GUENDOZ Souheyla	MAHU	Université de Tlemcen	Co-encadrante

*Année Universitaire : 2022 ~ 2023*

## Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le labo Toxic-med.

Avant toutes choses, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la patience.

J'exprime d'abord mes profonds remerciements à Pr **CHOUKCHOU-BRAHAM Esma** pour avoir encadré et dirigé ce travail.

Je veux aussi remercier Dr **GUENDOUZ Souheyla** pour ses conseils éclairés, et pour son soutien et son aide.

J'exprime mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance au Pr **ALLALI Hocine**, qui a accepté de présider le jury lors de cette soutenance.

J'exprime ma profonde reconnaissance au responsable du Master CPN Docteur **TABET ZATLA Amina** pour ses conseils et son orientation durant mes études en Master, je suis très reconnaissante qu'elle soit examinatrice de ce mémoire.

Je remercie vivement Dr **ACHIRI Radja**, pour l'aide qu'elle m'a apporté pour la réalisation de ce travail.

Mes remerciements vont également à tous les enseignants du département de chimie, qui ont contribué à ma formation.

## ***Dédicaces***

*Au nom d'Allah, le plus gracieux, le plus miséricordieux, toutes les louanges à lui,  
sans lui ce travail n'aurait jamais été fait.*

*Avec tout mon amour, je dédie ce travail à :*

***Â mes très chers parents***

***Mon cher Papa Lakhder et Ma chère Maman Khadidja,***

*Qui m'ont toujours encouragé à ne pas baisser les bras, et m'ont toujours donné la  
force morale de supporter les épreuves. Merci à mes chères parentes d'avoir cru en  
moi.*

***Mes merveilleux frères et sœur,***

*Vous êtes mes compagnons de vie, Votre a présence constante illuminent chaque  
instant. À mon frère **Ahmed**, ta force m'inspirent chaque jour. À mon frère **Amar**, tes  
rires et ton esprit vif illuminent ma vie. Et à ma sœur **Dounya**, tu es ma confidente et  
mon modèle.*

***A ma chère copine,***

***Nawal*, pour son aide et son soutien précieux.**

***À mon grand-père et ma grand-mère pour leurs précieux douaa.***

*Une dédicace spéciale à mes proches amis "**Hamza, Ikrem**" qui m'ont beaucoup  
soutenu et m'ont encouragé.*

***Cet humble travail est dédié avec gratitude à moi-même et à ma détermination qui  
fera de ce rêve une réalité.***

***Bouchra.***

## ***Dédicaces***

*Je dédie ce travail :  
Â mes très chers parents*

***Mon cher Papa BRAHIM,***

*Signe de fierté et d'honneur, ce travail est le vôtre, Incha Allah tu trouveras ici toute mon affection et ma profonde gratitude pour toutes ces années de sacrifice pour moi.*

***Ma chère Maman FATIMA,***

*Nul mot ne parviendra jamais à exprimer l'amour que je te porte. Ton amour, ta patience, ton encouragement et tes prières ont été pour moi le gage de la réussite. J'espère que ce travail soit à tes yeux le fruit de tes efforts.*

***Â mes très chers frères AYOUB et MOUSTAFA***

*Qui ont toujours été à mes côtés.*

*Je vous remercie et j'espère que vous ferez mieux que votre grande sœur.*

***Â ma très chère sœur Farah***

*Que ce travail te reflète ma profonde affection, que dieu te protège et te procure bonheur, santé et prospérité.*

***Â ma chère copine,***

***Bouchra,*** pour son aide et son soutien précieux.

*Une dédicace spéciale à mes proches amis " **Kawtar, Samah** ", merci de m'avoir encouragé et m'aider.*

***Et Â tous ceux qui s'intéressent à ma réussite.***

***Nawal.***

## **LISTE DES TABLEAUX**

### **CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

**Tableau 1** : Composition chimique du miel.....8

**Tableau 2** : Classification botanique de *Ziziphus lotus*.....9

### **CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS**

**Tableau 3** : Les essais de formulations du gel à base du miel.....15

**Tableau 4** : Pourcentages d'inhibitions de radical libre du miel, du gel de F2 et d'acide ascorbique.....16

**Tableau 5** : Pourcentages d'inhibitions de la dénaturation de l'albumine du miel, du gel de F2 et le diclofénac sodique .....19

### **CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES**

**Tableau 6** : Formule qualitative de départ.....31

## **LISTE DES FIGURES**

### **CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

**Figure 1** : Fleurs de *Ziziphus lotus*.....10

**Figure 2** : Coupe transversale de la peau .....11

### **CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS**

**Figure 3** : Détermination de  $CI_{50}$  du miel, du gel de F2 et l'acide ascorbique.....17

**Figure 4** : Pouvoir antioxydant par la méthode de FRAP.....18

**Figure 5** : Détermination de  $CI_{50}$  du miel, du gel de F2 et diclofénac sodique.....20

### **CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES**

**Figure 6** : Miel du jujubier (*Ziziphus lotus*).....21

**Figure 7** : pH-mètre (OHAUS Starter 3000).....22

**Figure 8** : Balance analytique (OHAUS), model PAJ1003.....22

**Figure 9** : Mécanisme réactionnel du test de DPPH.....23

**Figure 10** : Méthode de DPPH.....24

**Figure 11** : Pourcentages d'inhibitions de l'activité antioxydante

en fonction des concentrations.....	25
<b>Figure 12</b> : Mécanisme réactionnel du test de FRAP.....	26
<b>Figure 13</b> : Méthode de FRAP.....	26
<b>Figure 14</b> : L'activité antiinflammatoire.....	28
<b>Figure 15</b> : Pourcentages d'inhibitions de l'activité antiinflammatoire en fonction des concentrations.....	29
<b>Figure 16</b> : Structure chimique de quelques molécules.....	30

## **LISTE DES ABRIVIATIONS**

**COX-2** : Cyclo-oxygénase-2

**CI<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice à 50 %

**DPPH** : 1,1-diphényl 2- picrylhydrazyl

**FRAP** : Ferric Reducing Ability of Plasma

**F**: Formulation

**PBS** : Phosphate-buffered saline

**UV**: Ultra-violet

**%** : Pourcentage

**°C** : Degré celsius

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION GENERALE

### CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I.	1. Les gels.....	3
I.	1.1. La classification du gel.....	3
I.	1.2. Les agents gélifiants.....	3
I.	2. Les miels.....	4
I.	2.1. Définition du miel.....	4
I.	2.2. Origine du miel.....	4
I.	2.3. Types du miel.....	4
I.	3. Propriétés thérapeutiques du miel .....	5
I.	3.1. L'activité antioxydante.....	5
I.	3.2. L'activité antiinflammatoire.....	5
I.	4. Caractéristiques organoleptiques du miel.....	5
I.	5. Analyse physico-chimique du miel.....	6
I.	5.1. Potentiel d'hydrogène.....	7
I.	5.2. Teneur en eau.....	7
I.	5.3. Viscosité et propriétés rhéologiques.....	7
I.	5.4. La densité.....	7
I.	6. Composition chimique du miel.....	8
I.	7. Présentation de la plante de jujubier (El Sidr) .....	8
I.	7.1. L'origine.....	8
I.	7.2. Classification botanique.....	9
I.	7.3. Description de plante.....	9
I.	8. Le miel de jujubier.....	10
I.	9. Anatomie et la cicatrisation de la peau.....	10
I.	10. Phénomène de cicatrisation.....	11
I.	11. Intérêt thérapeutique du miel.....	12
I.	12. L'intérêt du gel à base du miel.....	12
I.	13. Contrôle des formes pharmaceutiques semi-solides.....	13
I.	14. Conservation des formes pharmaceutiques semi-solides.....	13

## SOMMAIRE

### CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Introduction.....	14
II. 1. Résultats et discussions des analyses physiques.....	14
II. 1.1. Le pH.....	14
II. 1.2. La densité.....	14
II. 2. Contrôle de qualité du gel préparé.....	14
II. 3. Les activités biologiques.....	16
II. 3.1. Les propriétés antioxydantes du miel et du gel de F2.....	16
II. 3.2. Les propriétés antiinflammatoires du miel et du gel de F2.....	18

### CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

III. 1. Provenance du miel.....	21
III. 2. Matériels.....	21
III. 3. Analyses physiques du miel.....	21
III. 3.1. Mesure du pH.....	21
III. 3.2. Densité.....	22
III. 4. Les activités biologiques.....	23
III. 4.1. Les propriétés antioxydantes du miel et du gel de F2.....	23
III. 4.2. Les propriétés antiinflammatoires du miel et du gel de F2.....	27
III. 5. Formulation du gel à base du miel.....	29
III. 5.1. Procédé de préparation du gel à base du miel.....	31
III. 5.2. Contrôles de qualité du gel préparé.....	32

### CONCLUSION ET PERSPECTIVES

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## INTRODUCTION GENERALE

Le miel est un aliment connu depuis l'antiquité, reconnu pour ses propriétés antiseptiques, cicatrisantes et hydratantes dans le domaine de la médecine traditionnelle. À ce jour, le miel continue d'être largement utilisé en médecine, notamment pour favoriser le processus de cicatrisation des plaies [1].

D'autres parts, l'utilisation directe du miel brut sur une plaie peut présenter des inconvénients pratiques tels que sa texture collante, sa viscosité élevée et la difficulté à le nettoyer. Pour surmonter ces désagréments, une approche couramment adoptée consiste à formuler un gel cicatrisant à base du miel [1].

Selon la 9ème édition de la pharmacopée, un gel est un liquide qui est transformé en une texture gélifiée en utilisant des agents gélifiants appropriés. En dermo-cosmétologie, les gels hydrophiles sont les plus couramment utilisés. Ils sont principalement composés d'eau (95 à 99 %), auxquels sont ajoutés des agents gélifiants et des conservateurs. Cette forme galénique présente une structure tridimensionnelle, où les agents gélifiants s'entrelacent pour former un réseau qui piège le solvant. Les gels offrent plusieurs avantages, tels que leur sensation rafraîchissante, leur caractère non gras et leur facilité d'application [2].

Le miel de jujubier, en particulier, est connu pour être un excellent auxiliaire dans ce domaine, grâce à ses principes actifs contenus dans sa fleur, il est réputé pour sa forte teneur en flavonoïdes [1], qui sont à l'origine de ses vertus thérapeutiques [3]. Cette variété du miel est particulièrement adaptée à la formulation d'un gel cicatrisant en raison de ses propriétés antiinflammatoires et antioxydants [4].

La formulation d'un gel cicatrisant à base du miel de jujubier offre une solution pratique et efficace pour favoriser la cicatrisation des plaies. En utilisant les propriétés thérapeutiques du miel de jujubier, il est possible de développer un gel spécialement conçu pour cette application. Les gels présentent de nombreux avantages par rapport à l'utilisation du miel brut directement sur la plaie, tels qu'une application plus aisée et moins collante. En optant pour cette forme galénique, les inconvénients pratiques associés à l'utilisation du miel brut sont minimisés, offrant ainsi une alternative plus pratique et confortable pour le traitement des plaies.

## INTRODUCTION GENERALE

Notre méthodologie de travail comprend les étapes suivantes :

**Le chapitre I :** Consiste en une revue bibliographique sur les gels et le miel. Nous examinons les études antérieures pertinentes pour comprendre les propriétés et les applications des gels, ainsi que les bienfaits du miel dans le domaine médical.

**Le chapitre II :** Est dédié à l'évaluation de la qualité du miel utilisé. Nous effectuons des analyses pour caractériser le miel et nous présentons les résultats des tests d'activités biologiques telles que l'antioxydant et l'antiinflammatoire pour le gel formulé à base du miel, en le comparant avec le miel brut. De plus, nous abordons les aspects de contrôle qualité pour assurer la conformité du gel préparé.

**Le chapitre III :** Décrit en détail la partie expérimentale de notre étude. Cela comprend les analyses physiques du miel, les essais de formulation du gel à base du miel de jujubier et l'évaluation des activités biologiques telles que l'antioxydant et l'antiinflammatoire pour le miel et le gel préparé à base du miel.

Grâce à cette méthodologie, nous obtenons une compréhension approfondie des caractéristiques du miel, de la formulation du gel et de ses effets biologiques. Cela nous permet d'évaluer l'efficacité du gel à base du miel de jujubier et de comparer ses résultats avec ceux du miel brut.

## **I. 1. Les gels**

Selon la 9<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne, les gels sont des formulations où des agents gélifiants sont utilisés pour transformer des liquides en une structure gélifiée. D'un point de vue physico-chimique, les gels peuvent être décrits comme un réseau tridimensionnel contenant des molécules d'eau [5].

### **I. 1.1. La classification du gel**

Deux types de gels sont couramment distingués :

- Les gels lipophiles, également appelés oléogels, sont généralement composés de paraffine liquide mélangée à du polyéthylène ou d'huiles végétales grasses gélifiées à l'aide de silice colloïdale.
- Les gels hydrophiles, connus sous le nom d'hydrogels, sont des préparations constituées de polymères hydrophiles dispersés dans de l'eau purifiée, parfois associées à des excipients liquides hydrophiles tels que le glycérol, le propylène glycol ou l'éthanol, et gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que l'amidon et les carbomères.

Cependant, les hydrogels sont très répandus comme formes galéniques pour une utilisation cutanée, principalement en raison de leur application simple sur la peau [5].

### **I. 1.2. Les agents gélifiants**

Les hydrogels utilisent des agents gélifiants qui peuvent être synthétiques, tels que les dérivés cellulosiques et les polymères comme les carbomères, ou naturels, tels que les amidons et les gommés. Les gommés xanthane, en particulier, sont largement utilisées comme agent gélifiant dans la fabrication de nombreux produits pharmaceutiques [5].

Toutefois, Il est fréquent de retrouver dans les formulations des hydrogels deux catégories principales d'additifs : sont les agents hydratants et les agents conservateurs. Les agents hydratant tels que le glycérol, sont utilisés pour retenir l'eau et prévenir le dessèchement des gels, ce qui évite leur fissuration. Les agents conservateurs antimicrobiens sont souvent présents dans les préparations multi-doses pour assurer leur stabilité et prévenir toute contamination microbiologique [5].

## I. 2. Les miels

### I. 2.1. Définition du miel

Le miel est une substance sucrée naturelle produite par les abeilles à partir du nectar des plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou à partir d'excrétions d'insectes butineurs.

Les abeilles collectent le nectar des fleurs, ajoutent des enzymes et fermentent le nectar dans la ruche pour transformer en miel, qui sert de source de nourriture et d'énergie pour les abeilles [1].

### I. 2.2. Origine du miel

En plus de son origine végétale (nectar de fleur), le miel peut aussi avoir une origine animale (miellat).

- ✓ Miel de nectar de fleur : Le miel de fleurs ou miel de nectar est une substance liquide et sucrée, qui provient des nectars des plantes [1], il contient environ 80% de sucres, des acides organiques, des protéines, des acides aminés libres et des composés inorganiques [6].
- ✓ Miel du miellat : Le miel du miellat est le miel qui provient principalement des excréments des insectes suceurs de plantes sur les parties vivantes des plantes ou des sécrétions des parties vivantes des plantes [1], Le miellat est composé de sucres complexes, il est plus riche en azote, en acides organiques et en minéraux [7].

### I. 2.3. Types du miel

Il existe deux types :

- ✓ Miels monofloraux : Dans ce cas, le miel est produit à partir de nectar ou du miellat d'une seule espèce végétale, ce qui signifie que les ruches ont été installées à proximité de cette plante [8].
- ✓ Miels polyfloraux : Quant à eux, sont élaborés à partir de nectar et/ou du miellat de plusieurs types de plantes [8].

### **I. 3. Propriétés thérapeutiques du miel**

#### **I. 3.1. L'activité antioxydante**

Le miel est connu pour son activité antioxydante, qui est attribuée à la présence de divers composés bioactifs tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les enzymes et les vitamines. L'activité antioxydante du miel provient de sa capacité à neutraliser les radicaux libres dans le corps, qui sont des substances hautement réactives responsables du stress oxydatif et de diverses maladies [9].

#### **I. 3.2. L'activité antiinflammatoire**

L'activité antiinflammatoire du miel est la réponse d'un tissu vivant vascularisé à une lésion locale, joue un rôle important dans la réponse de diverses maladies telle que la cicatrisation, la blessure, d'une infection.

Au cours d'une réponse inflammatoire, plusieurs médiateurs pro-inflammatoires sont libérés, notamment la Cyclo-oxygénase-2 (COX-2) qui sont supprimées par les cytokines antiinflammatoires qui contribuent à équilibrer la réponse inflammatoire [10].

Nombreuses études ont montré que le miel a des propriétés antiinflammatoires, il a été inhibé pour la production des médiateurs pro-inflammatoires telle que la COX-2, En fait, les flavonoïdes et les polyphénols, tels que ceux que l'on trouve dans le miel, présentent divers avantages d'effet cytoprotecteur [11].

### **I. 4. Caractéristiques organoleptiques du miel**

Les propriétés organoleptiques du miel sont les caractéristiques sensorielles qui peuvent être évaluées par les organes sensoriels. L'examen organoleptique d'un produit est la fiche descriptive donnée par l'ensemble des perceptions sensorielles ressenties par le consommateur. Il peut ainsi apprécier ses qualités essentielles mais aussi ses défauts.

Les principales propriétés organoleptiques du miel comprennent la couleur, l'odeur, la saveur et la texture pouvant être différents l'un de l'autre selon leur origine. Voilà quelques informations sur chacune de ces propriétés :

#### **- Couleur**

La couleur est la propriété physique perçue la plus immédiate par le consommateur. La détermination de la couleur est un critère de classification utile pour les miels monofloraux, variant du blanc d'eau au presque noir, avec la possibilité de teintes typiques de certains types du miel, comme le jaune vif, le verdâtre ou le rougeâtre. En effet, le prix du miel dépend en grande partie de sa couleur, les miels clairs tels que les agrumes atteignant généralement des prix plus élevés. Les méthodes les plus utilisées sont basées sur la comparaison optique [12].

#### **-Odeur et Saveur**

L'odeur et la saveur du miel peut également varier en fonction de la source florale et le traitement du miel. L'odeur est douce, fruitée, florale ou légèrement épicée, et aussi la saveur du miel peut être douce, fruitée ou florale, avec des notes de caramel ou d'épices.

#### **-Texture**

La texture du miel peut être fluide, crémeuse ou granuleuse, en fonction de la cristallisation et de la teneur en eau.

### **I. 5. Analyse physico-chimique du miel**

L'analyse physico-chimique donne des résultats reproductibles, les méthodes d'analytiques utilisées pour la classification des miels elles ont été validées et harmonisées par la Commission internationale du miel et peuvent être utilisées dans le cadre de la norme *Codex Alimentaires 2001* et de la directive de l'Union européenne sur le miel [12].

**I. 5.1. Potentiel d'hydrogène**

Le pH c'est un indice de la réactivité acide du produit. La norme internationale du *Codex Alimentaires 2001* stipule que la valeur maximale pour le pH, il est relativement acide pour le miel de nectar, variant de 3,5 à 4,5, et pour le miel du miellat, variant de 4,5 à 5,5.

**I. 5.2. Teneur en eau**

L'humidité du miel est un critère de qualité important, car elle détermine la capacité du miel à rester stable et à ne pas se détériorer. Si le taux d'humidité du miel est élevé, il peut fermenter facilement et perdre sa qualité. Ainsi, la norme du *Codex Alimentarius 2001* établit qu'un miel de qualité doit avoir un taux d'humidité inférieur à 20%.

**I. 5.3. Viscosité et propriétés rhéologiques**

La viscosité est une propriété importante pour la manipulation, la transformation, le stockage et la qualité sensorielle, de sorte qu'elle détermine l'acceptation du miel par les consommateurs. La viscosité du miel dépend de l'origine botanique, de climat, du rapport fructose/glucose et de sa composition chimique [13]. La norme ne fixe pas de limite spécifique pour la viscosité du miel, mais elle indique que des méthodes d'analyse appropriées peuvent être utilisées pour déterminer la viscosité du miel.

**I. 5.4. La densité**

La densité du miel est une caractéristique importante pour déterminer la qualité et l'authenticité du miel, et peut varier en fonction du type du miel, de la source florale et de la méthode de récolte et de traitement du miel. Selon la norme *Codex Alimentarius 2001* pour le miel, la densité du miel doit être comprise entre 1,36 et 1,45 g/cm<sup>3</sup> à une température de 20°C [13].

**I. 6. Composition chimique du miel**

Le miel est un mélange très complexe [14]. Sa composition dépend des espèces végétales visitées par les abeilles et des conditions environnementales de traitement et de

stockage [15]. La composition chimique du miel est représentée dans le **Tableau 1** ci-dessous.

**Tableau 1** : Composition chimique du miel [15].

Composition	Pourcentage total	Type de composés	Principaux composants
Hydrates de carbone	75 à 80%	Mono-saccharides	Glucose, Fructose.....
		Disaccharides	Maltose, Saccharose.....
		Polysaccharides	Erllose, Raffinose, ....
Eau	15 à 20%		
Substances diverses	1 à 5%	Acides organiques	Oxalique, glutamique, pyroglutamique, citrique, glucuronique.....
		acides aminés	Tyrosine, leucine, histidine, glycine, acide aspartique....
		Vitamines	B,C, (A,D,K)
		Enzymes	Amylases, glucose oxydase , Catalase, amylases,...
		Minéraux	Potassium, calcium, sodium, fer, cuivre, zinc, manganèse ...
Arômes		Esters	Acétates, méthyléthylcétones...
		Aldéhydes et Acétones	Formaldéhyde, acétaldéhyde..
		Alcools	Ethanol, isobutanol, 2-phényléthanol...
Flavones			Flavanol, catéchine, quercétine
Lipides		Acides gras	Acides palmitique, butyrique, Caprique, caproïque. valérique.

## I. 7. Présentation de la plante de jujubier (El Sidr)

### I. 7.1. L'origine

*Ziziphus lotus* également connu sous le nom de Jujube, est un arbuste à feuilles caduques qui appartient à la famille des Rhamnaceae.

*Ziziphus lotus* est largement répandu dans la région méditerranéenne, à travers la Libye au Maroc, l'Algérie et les pays du sud de l'Europe. En Algérie et en Tunisie, il est connu sous le nom de " El Sidr " [16].

### I. 7.2. Classification botanique

La classification botanique de la plante *Ziziphus lotus* est représentée dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2** : Classification botanique de *Ziziphus lotus* [17].

<b>Règne</b>	Plantae
<b>Division</b>	Magnoliophyta
<b>Sous-class</b>	Rosidae
<b>Famille</b>	<i>Rhamnaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Zizyphus</i>
<b>Sous-règne</b>	Tracheobionta
<b>Classe</b>	Magnoliopsida
<b>Ordre</b>	<i>Rhamnales</i>
<b>Sous-famille</b>	Paliureae
<b>Espèce</b>	<i>Ziziphus lotus</i>
<b>Nom Scientifique</b>	<i>Ziziphus lotus</i>
<b>Nom Commun</b>	Jujubier
<b>Nom Local</b>	السدرة،النق

### I. 7.3. Description de plante

Le jujube sauvage (*Ziziphus lotus*), est un arbuste épineux ne dépassant pas 2,5 m de hauteur **Figure 1**.

Les fruits, appelés Nbeg, en langue locale, sont bruns, globuleux, sucrés et comestibles.

Les fleurs sont petites, jaunes et bisexuées période de floraison s'étendant de juin à août tandis que la période de fructification s'étend d'août à septembre [19].



**Figure 1** : Fleurs de *Ziziphus lotus* [18].

### **I. 8. Le miel de jujubier**

Le miel de jujubier est un produit très demandé en Algérie et dans le monde entier en raison de son goût et de son arôme souhaitable, il est considéré comme l'un des miels les plus chers, à cause de ces vertus médicinales [19]:

- Effet antioxydant plus élevé.
- Propriétés anti-inflammatoires renforcées.
- Bénéfiques sur le système immunitaire.
- Apaisants et anti-toux.
- Dispose de propriétés antiinflammatoires.
- Agit contre les problèmes respiratoires.
- Propriétés cicatrisantes améliorées (césarienne, coupures, brûlures, .....).

### **I. 9. Anatomie et la cicatrisation de la peau**

La peau est l'organe le plus grand du corps, représentant environ 15 % du poids total du corps adulte. Elle remplit des nombreuses fonctions vitales, joue le rôle de barrière protectrice contre les agressions physiques, chimiques et biologiques, ainsi que la prévention de la perte excessive d'eau du corps. Et aussi joue un rôle dans l'immunorégulation [20].

La peau est composée de trois tissus superposés : l'épiderme, le derme et l'hypoderme, **Figure 2**.

### - L'épiderme

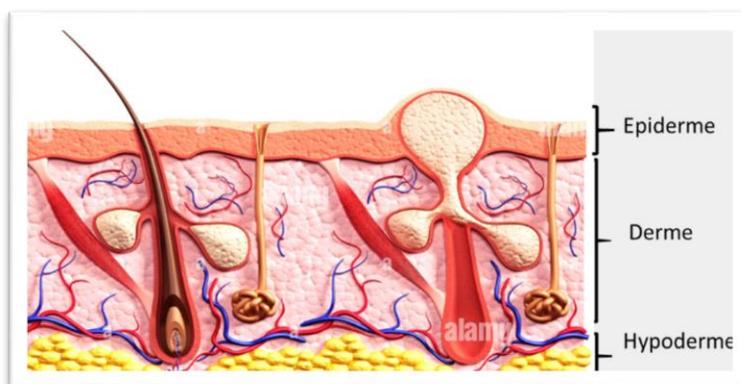
C'est le niveau le plus externe de la peau, est constitué d'une constellation spécifique de cellules connues sous le nom de kératinocytes et dont l'épaisseur varie de 0,05 mm à 1,5 mm, qui ont pour fonction de synthétiser la kératine, une protéine longue et filiforme qui joue un rôle protecteur [20].

### - Le derme

C'est la couche intermédiaire de la peau a une épaisseur de 0,1 à 0,5 cm, est fondamentalement constituée d'une protéine structurelle fibrillaire, fibres de collagène, Le site derme repose sur le tissu sous-cutané, qui contient de petits lobes de cellules graisseuses appelées lipocytes. Elle joue un rôle dans la régulation de la température, de la pression et de la douleur [20].

### - L'hypoderme

Le tissu sous-cutané, C'est la couche la plus profonde de la peau, a une épaisseur varie selon la zone du corps. Il est composé d'adipocytes organisés en lobules maintenus par un tissu conjonctif. Elle joue le rôle de stockage de graisses, principalement des triglycérides et acides gras pour réserves énergétiques à l'organisme [20].



**Figure 2 :** Coupe transversale de la peau [20].

## 1. 10. Phénomène de cicatrisation

La peau humaine occupe des fonctions essentielles au bon développement de l'organisme. C'est pourquoi, l'intégrité de celle-ci est affectée lors d'une blessure, un mécanisme se met en place afin de la restaurer. Ce phénomène est la cicatrisation [21], Il décrit 4 phases [22]:

- **L'hémostase ou la coagulation de la lésion qui s'installe immédiatement après le saignement** : Une arrivée des thrombocytes, avec une vasoactivation sous tendue par l'histamine et la serotonine, une fabrication de fibrine qui emprisonne le sang et finalement une déshydrations qui ferme la plaie et continue la transformation des tissus
- **L'inflammation** : Cette réponse est la conséquence de la présence de signaux à la fois mécaniques et chimiques perçus par les cellules au niveau de la plaie ainsi que les vaisseaux à proximité rompus, Cette période est vite résorbée si une infection ne complique pas la cicatrisation. C'est le moment où l'action médicale ou chirurgicale doit entrer en action.
- **Le stade de granulation de la plaie** : C'est une période plus ou moins longue. Ce stade est marqué par la multiplication des cellules et la production de collagène et de vaisseaux sanguins. Il est crucial pour la fermeture et la régénération de la plaie.
- **Le remodelage, phase ultime de la cicatrisation** : Une contraction des berges de la plaie arrive un phénomène complexe bien décrit par Madden en 1973 qui identifiait un phénomène particulier de fibroblastes appelés myofibroblastes, ayant des similarités avec les coussins de fibres musculaires lisses contractiles des artérioles.

#### I. 11. Intérêt thérapeutique du miel

En médecine traditionnelle, le miel est utilisé pour le traitement de la brûlure et facilite la guérison de la cicatrisation des blessures à cause de la capacité du miel à absorber l'humidité de l'air. Le miel a un effet antiinflammatoire, active le processus de cicatrisation et réduit la douleur [23].

#### I. 12. L'intérêt du gel à base du miel

Le gel à base du miel est souvent préférable à l'utilisation du miel directement pour traiter les plaies pour plusieurs raisons [24] :

**Stabilité** : Le gel à base du miel est plus stable et a une durée de conservation plus longue que le miel non transformé, car il est souvent fabriqué à partir d'une forme déshydratée du miel. Cela signifie qu'il peut être stocké plus facilement et utilisé sur une plus longue période.

**Consistance** : Le gel à base du miel a une consistance plus épaisse que le miel liquide, ce qui permet de mieux le maintenir en place sur la plaie. Il peut également être plus facile à appliquer et à étaler sur la plaie.

**Pureté** : Le gel à base du miel peut être fabriqué à partir du miel purifié pour éliminer les impuretés et les particules indésirables, tandis que le miel brut peut contenir des impuretés telles que des fragments d'abeilles, des particules de pollen, etc.

**Contrôle de la teneur en eau** : Le gel à base du miel peut être produit à partir d'un miel déshydraté, ce qui permet de contrôler précisément la teneur en eau du produit. Une teneur en eau élevée dans le miel brut peut favoriser la croissance des bactéries et des levures, ce qui peut affecter la qualité du traitement.

**Efficacité** : Les gels à base du miel sont plus efficaces que le miel brut pour traiter les plaies.

### I. 13. Contrôle des formes pharmaceutiques semi-solides

Le contrôle du produit fini est primordial dans l'industrie pharmaceutique afin de garantir la qualité et l'efficacité des produits avant leur commercialisation.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour le contrôle qualité des gels. Parmi celles-ci, on peut mentionner [5]:

- L'observation des caractéristiques macroscopiques des gels, telles que la consistance, la couleur et l'odeur.
- La vérification de l'homogénéité de la préparation pour assurer une répartition uniforme des ingrédients.
- La mesure du pH est effectuée afin de vérifier que le pH du gel est approprié par rapport au pH de la peau.

### I. 14. Conservation des formes pharmaceutiques semi-solides

Pour garantir une conservation optimale des préparations cutanées, il est recommandé de les stocker dans des récipients hermétiquement. Cette mesure préserve l'intégrité et l'efficacité des produits à long terme en les protégeant de l'évaporation et de la contamination. Il est préférable d'éviter l'utilisation de bouchons en liège, car ils

peuvent être susceptibles de contamination par des spores de moisissures. Lorsque la formulation comprend une phase aqueuse, il est essentiel d'ajouter des conservateurs antimicrobiens afin de prévenir la croissance de micro-organismes indésirables [5].

### **Introduction**

Jusqu'à présent, à notre connaissance aucune étude n'a été publiée ni sur l'évaluation de l'activité antioxydante du gel à base de miel de jujubier en utilisant les méthodes de réduction du radical libre DPPH et la méthode de FRAP. De plus, ni sur l'évaluation de la capacité anti-inflammatoire *in-vitro* du gel à base de jujubier en utilisant le test d'inhibition de la dénaturation des protéines.

## **II. 1. Résultats et discussions des analyses physiques**

### **II. 1.1. Le pH**

En se basant sur le résultat du pH de l'échantillon du miel de jujubier (*Ziziphus lotus*), qui s'est avéré être de 4,1, nous pouvons confirmer que l'origine florale de notre échantillon du miel est le nectar. En effet, les miels provenant du nectar ont généralement un pH compris entre 3,5 et 4,5 [12].

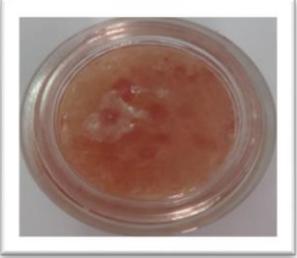
### **II. 1.2. La densité**

La valeur mesurée de la densité de l'échantillon du miel de jujubier est  $1,37 \text{ g/cm}^3$ . Ce résultat indique que notre échantillon est conforme aux normes du *Codex Alimentarius 2001* qui varient entre  $1,36$  et  $1,45 \text{ g/cm}^3$  [13].

## **II. 2. Contrôle de qualité du gel préparé**

Les résultats des caractères macroscopiques qui consistent : la couleur, la consistance, l'odeur de gel, l'homogénéité et le pH sont reportés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Les essais de formulations du gel à base du miel.

Essais	Les paramètres macroscopiques			Homogénéité	pH
	Couleur	Consistance	Odeur		
<b>Méthode 1</b> <b>Formulation 1 % : F1</b> 	Rouge	Liquide	Odeur du miel	Séparation en deux phases : miel et eau	5
<b>Méthode 2</b> <b>Formulation 2 %: F2</b> 	Transparent	Gélifiée peu visqueuse	Odeur du miel	Homogène	4,5
<b>Formulation 2 %: F3</b> 	Transparent vers le rouge	Gélifiée	Odeur du miel	Homogène	4,4
<b>Formulation 3 %: F4</b> 	Beige	Très visqueuse	Odeur du miel	Homogène	4,5

Les formulations obtenues de deux méthodes sont diverses : la F1 de la première méthode n'est pas homogène par contre les formules de la deuxième méthode sont homogènes. Le F3 contenant 2 % malgré de consistance gélifie mais contaminée. Suite à l'évaluation de la qualité du gel formulé, comprenant l'observation des caractéristiques macroscopiques, la mesure du pH et l'évaluation de l'homogénéité, comme indiqué dans le Tableau 4, nous avons sélectionné le gel de F2 contenant 2 % d'agent gélifiant pour réaliser les activités biologiques.

## II. 3. Les activités biologiques

### II. 3.1. Les propriétés antioxydantes du miel et du gel de F2

#### ➤ Test de piégeage du radical libre DPPH

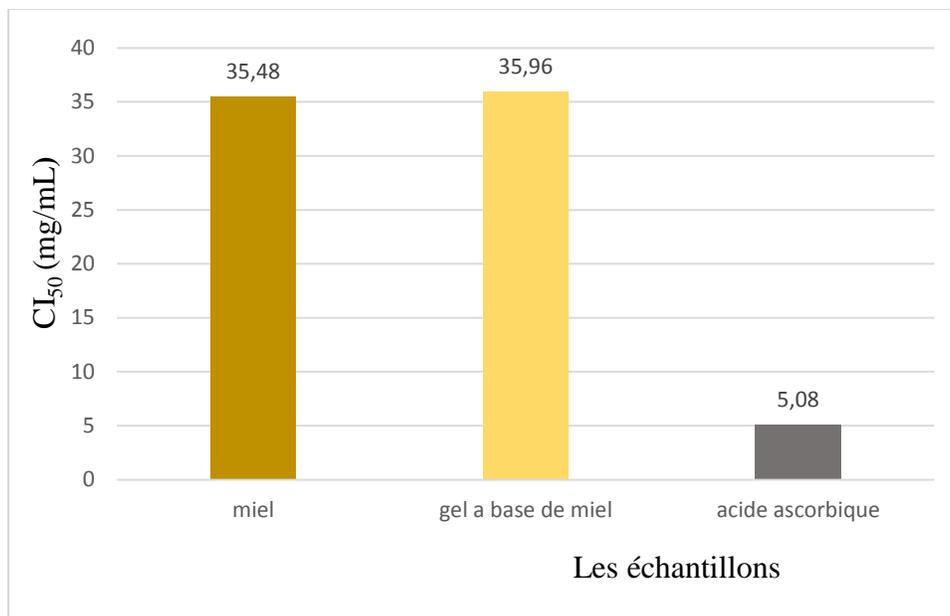
L'activité antioxydante des échantillons, à savoir le miel de jujubier et le gel à base du miel, a été évaluée en utilisant le test DPPH en comparaison avec l'acide ascorbique. Le radical DPPH, qui est initialement violet, subit une réduction et devient jaune lorsqu'un électron célibataire s'apparie (DPPH-H). Cette décoloration est un indicateur de la capacité du miel de jujubier à neutraliser les radicaux libres [25].

Les résultats du test DPPH, le miel de jujubier (*Ziziphus lotus*) présente un bon pouvoir antioxydant, avec une concentration d'environ 50 mg/mL. Il est capable de réduire le radical DPPH• de 76 %. En ce qui concerne le gel à base du miel, une concentration de 50 mg/mL est nécessaire pour obtenir une inhibition de 74 % du radical DPPH•.

Les résultats obtenus pour les différents échantillons sont présentés dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 :** Pourcentages d'inhibitions de radical libre du miel de jujubier, du gel F2 et d'acide ascorbique.

Echantillons		Activité antioxydante										
Miel de jujubier	Concentration (mg/mL)	5	10	20	25	30	35	40	50	-	-	-
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	1,1	11	25	35	38	49	55	76	-	-	-
Gel	Concentration (mg/mL)	5	10	20	25	30	-	40	50	-	-	-
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	9	15	33	39	37	-	60	74	-	-	-
Acide ascorbique	Concentration (mg/mL)	1	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6	6,1	-
	Effet du balayage sur le DPPH (%)	5,2	11	21	28	38	42	46	50	56	59	-



**Figure 3** : Détermination de CI<sub>50</sub> du miel, du gel de F2 et l'acide ascorbique.

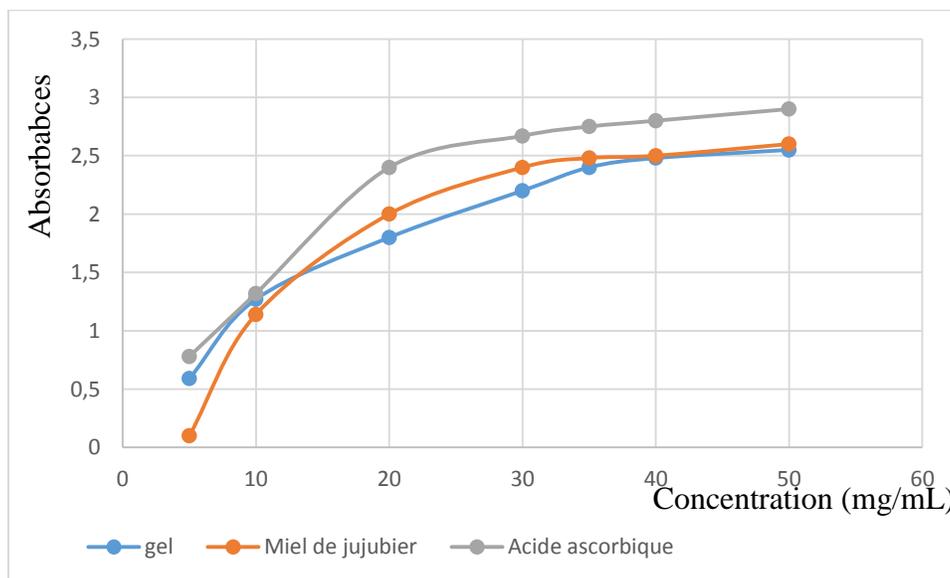
Il est à noter que la valeur de la CI<sub>50</sub> est inversement proportionnelle à la capacité antioxydante. Les valeurs des CI<sub>50</sub>, exprimées en mg/mL, indiquent la concentration des échantillons qui entraîne une réduction de 50 % de l'activité du DPPH lorsqu'ils sont dissouts dans le méthanol. Les valeurs obtenues pour les trois échantillons ainsi que celles de l'antioxydant standard sont représentées dans la **Figure 3**.

La comparaison de l'activité de piégeage du radical libre DPPH• entre le miel de jujubier (*Ziziphus lotus*) et le gel formulé à base du miel a révélé une activité antioxydante prometteuse. Les concentrations inhibitrices du miel est 35,48 mg/mL et du gel préparé est 35,96 mg/mL ont étaient très proches voir identiques et supérieurs à celle de l'antioxydant synthétique avec une CI<sub>50</sub> de l'ordre de 5,08 mg/mL. Malgré que les concentrations inhibitrices du miel de jujubier et de gel à base du miel sont supérieurs à celle de l'antioxydant synthétique mais il reste d'origine naturel qui non pas d'impact sur la santé contrairement à l'acide ascorbique qui a été prouvé qu'il a des effets secondaires cancérigène [25].

➤ **Test de la réduction de fer : FRAP**

L'évaluation de potentiel antioxydant des échantillons en utilisant la méthode FRAP, qui permet de mesurer leur capacité à réduire le complexe ferrique  $Fe^{3+}$  en complexe ferreux  $Fe^{2+}$ , identifiable par la formation d'une couleur bleue [26].

La teneur en ions  $Fe^{2+}$  est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance à 700 nm, qui est ensuite comparée à une solution étalon d'antioxydant de l'acide ascorbique pour établir des comparaisons d'absorbance. Les graphiques de la **Figure 4** montrent que l'augmentation de la réduction du fer est directement proportionnelle à l'augmentation de la concentration des échantillons. De plus, à une concentration de 30 mg/mL, le miel de jujubier présente une densité optique de 2,39, tandis que le gel à base du miel présente une densité optique de 2,25. À des concentrations supérieures à 40 mg/mL, tant le miel de jujubier que le gel formulé à partir de celui-ci présentent une densité optique de 2,5 dans la **Figure 4**.



**Figure 4** : Pouvoir antioxydant par la méthode de FRAP.

## II. 3.2. Les propriétés antiinflammatoires du miel et du gel de F2

L'activité antiinflammatoire *in-vitro* des échantillons : miel de jujubier et gel de F2 a été évaluée à l'aide du test d'inhibition de la dénaturation de l'albumine en comparaison avec le diclofénac sodique [27].

Lorsque l'albumine est exposée au milieu réactionnel, elle subit une dénaturation qui se traduit par une turbidité. Les échantillons testés ont démontré une capacité d'inhibition

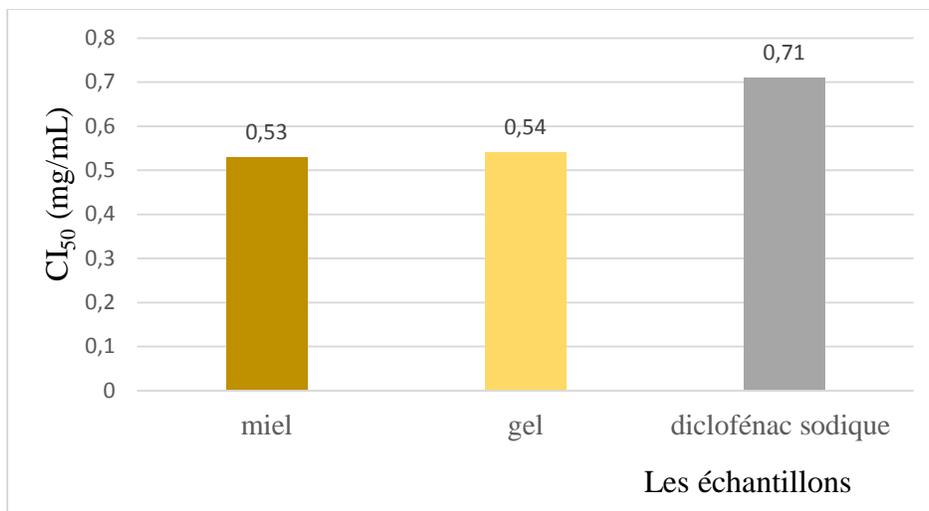
de la dénaturation des protéines, indiquant ainsi leur capacité à réduire la production de médiateurs pro-inflammatoires.

Les pourcentages d'inhibition de la dénaturation des protéines pour le miel de jujubier, le gel à base du miel et le diclofénac sodique sont présentés dans le **Tableau 5**.

**Tableau 5** : Pourcentages d'inhibitions de la dénaturation de l'albumine du miel, du gel F2 et le diclofénac sodique.

Echantillons		Activité antiinflammatoire							
Miel de jujubier	Concentrations(mg/mL)	1	1,5	2,5	4	6	10	-	-
	Pourcentage inhibiteur (%)	25,7	29,3	36	45	54,5	72	-	-
Gel	Concentrations(mg/mL)	1	1,5	2,5	4	6	10	-	-
	Pourcentage inhibiteur (%)	25	29,9	36	43	62,4	67,8	-	-
Diclofénac sodique	Concentrations(mg/mL)	1	1,5	2,5	4	6	10	10,1	10,15
	Pourcentage inhibiteur (%)	15,2	19,8	23,7	32	41,2	59	66,5	77

Les résultats obtenus ont montré que la dénaturation de l'albumine était inhibée de manière dose-dépendante par les différents échantillons testés. Le miel de jujubier a montré des taux d'inhibition allant de 25,7 à 72 % par rapport au diclofénac, qui était de 77 %, à des concentrations comprises entre 1 et 10 mg/mL. Par comparaison, le gel de F2 a présenté des valeurs relativement similaires, allant de 25 à 67,8 % aux mêmes concentrations **Tableau 5**.



**Figure 5 :** Détermination de CI<sub>50</sub> du miel, du gel de F2 et diclofénac sodique.

Les résultats de notre expérience démontrent que l'activité inhibitrice de la dénaturation de l'albumine est similaire pour le miel de jujubier (*Ziziphus lotus*) et le gel formulé à base du miel. Les valeurs d'IC<sub>50</sub> obtenues sont de 0,53 mg/mL et 0,54 mg/mL respectivement présentée dans la **Figure 5**.

Cependant, les valeurs d'IC<sub>50</sub> du miel de jujubier et du gel formulé à base du miel sont toutes deux inférieures à celle du diclofénac sodique, qui présente une IC<sub>50</sub> de 0,71 mg/mL. Cela suggère que le diclofénac sodique est efficace pour réduire la dénaturation de l'albumine. Toutefois, il convient de noter que le diclofénac sodique est un médicament connu pour ses effets indésirables et sa toxicité [27]. En revanche, le miel de jujubier et le gel à base du miel offrent une alternative prometteuse avec une activité anti-inflammatoire similaire mais potentiellement moins nocive.

Le pourcentage d'inhibition élevé observé à faible dose dans notre échantillon rend ce miel particulièrement intéressant pour la formulation de gels à base du miel destiné à traiter l'inflammation des plaies.

Il convient de noter qu'aucune étude similaire sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in-vitro* par le biais de la dénaturation de l'albumine n'a été réalisée sur des gels à base du miel de jujubier.

### III. 1. Provenance du miel

L'échantillon du miel monofloral du jujubier (El Sidr) a été ramené de la région de Maghnia-Beni Boussaid- wilaya de Tlemcen, produit en juillet 2022.



**Figure 6 :** Miel du jujubier (*Ziziphus lotus*).

### III. 2. Matériels

- Balance analytique.
- Agitateur magnétique.
- Tubes à essais.
- Verreries (bécher, éprouvettes, fiole jaugée, spatule, burette .....).

### III. 3. Analyses physiques du miel

Les analyses physiques sont effectuées par la détermination des paramètres suivants : pH, densité.

#### III. 3.1. Mesure du pH

La détermination du potentiel d'hydrogène d'une solution du miel à l'aide d'un pH-mètre a été réalisée par les étapes suivantes. Tout d'abord, 2,5 g du miel ont été pesé et placé dans un petit bécher. Ensuite, 25 mL d'eau distillée ont été ajoutés pour dissoudre le miel. À l'aide d'un agitateur magnétique, la solution a été soigneusement agitée jusqu'à ce que le miel soit complètement solubilisé. Une fois la solution préparée, l'électrode du pH-mètre a été rincée minutieusement avec de l'eau distillée pour éliminer les impuretés. L'électrode a été plongée dans le bécher contenant la solution du miel, et la valeur affichée sur le pH-mètre a été notée pour déterminer le pH de la solution.



**Figure 7 :** pH-mètre (OHAUS Starter 3000).

### III. 3.2. Densité

La mesure de la densité de l'échantillon du miel a été réalisée en suivant les étapes suivantes :

- Une seringue a été utilisée pour prélever une quantité précise du miel.
- Le miel prélevé a été transféré dans une fiole jaugée d'une capacité de 10 mL.
- La fiole jaugée contenant le miel a été placée sur une balance analytique.
- Le miel a été pesé avec précision à l'aide de la balance.



**Figure 8:** Balance analytique (OHAUS), model PAJ1003.

La densité du miel est calculée par la formule suivant :

$$\text{Densité relative} = \frac{(M_m - M_v) / V}{(M_e - M_v) / V}$$

$M_e$  : masse de fiole remplie d'eau distillée.

$M_m$  : masse de fiole remplie du miel.

$M_v$  : masse de fiole à vide.

$V$  : volume de fiole.

### III. 4. Les activités biologiques

Ces dernières années, l'intérêt pour les antioxydants et les anti-inflammatoires naturels n'a cessé de croître en raison de leurs propriétés thérapeutiques. Cette tendance a suscité de nombreuses recherches scientifiques visant à explorer leur utilisation potentielle dans la médecine moderne. L'objectif de ces recherches est de mieux comprendre les mécanismes d'action de ces composés naturels, d'identifier leurs effets bénéfiques sur la santé et de développer des applications médicales pour les intégrer dans les traitements conventionnels.

#### III. 4.1. Les propriétés antioxydantes du miel et du gel de F2

##### ➤ Méthode de réduction du radical libre DPPH :

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) est un composé qui a la particularité de produire des radicaux libres stables, ce qui se manifeste par une coloration violette de la solution. Il présente une absorption maximale autour de 517 nm. Lorsqu'il est réduit en diphényl picryl hydrazine par un composé doté de propriétés antiradicalaires, la solution perd sa couleur violette, et l'intensité de la décoloration est proportionnelle à la capacité de l'antioxydant à donner un hydrogène ou un électron [25].

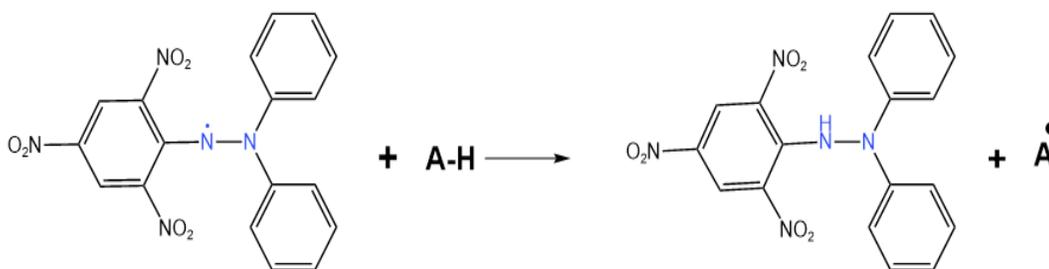


Figure 9 : Mécanisme réactionnel du test de DPPH [28].

##### 🔧 Mode opératoire

Une solution de DPPH dans de méthanol a été préparée en dissolvant 20 mg de DPPH dans 100 mL de méthanol, ce qui donne une solution violette. L'échantillon du miel ainsi que celui du gel ont été préparé en dissolvant 0,1 g du miel dans 1 mL de méthanol et 0,1 g de gel à base du miel du jujubier dans 1 mL de méthanol. La solution

mère a subi des dilutions afin d'avoir des concentrations comprises entre 5-50 mg/mL. Dans des tubes à essai, 0,3 mL de chaque dilution a été ajouté, ainsi qu'un volume complémentaire de 2,7 mL de la solution méthanolique de DPPH. Les tubes ont ensuite été incubés dans l'obscurité à température ambiante pendant 30 min. Ensuite, les absorbances ont été mesurées à 517 nm par rapport au blanc correspondant, qui était un contrôle négatif contenant uniquement la solution de méthanol et de DPPH [29].

Ensuite, nous avons préparé un blanc constitué de la solution de DPPH et un contrôle positif (Acide ascorbique) qui est un antioxydant de référence à différente concentration. Les tests ont été réalisés en triplicata. Les valeurs des absorbances obtenues sont transformées en pourcentage via la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [A_c - A_e / A_c] \times 100$$

**A<sub>c</sub>** : Absorbance de contrôle de la solution de DPPH et méthanol.

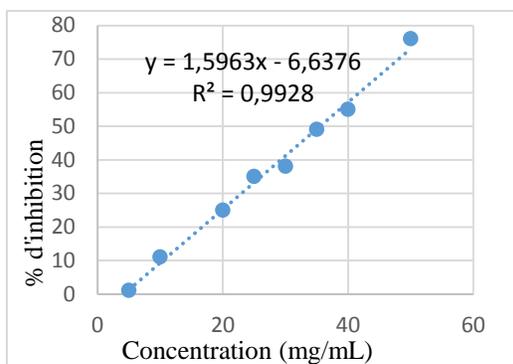
**A<sub>e</sub>** : Absorbance de l'échantillon des dilutions de solution du miel ainsi que de gel de F2.



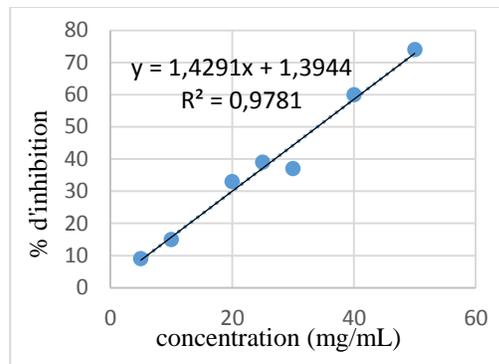
**Figure 10** : Méthode de DPPH.

#### ✚ Calcul des CI<sub>50</sub>

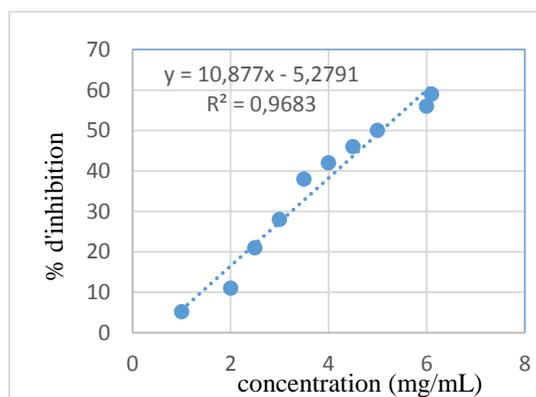
La concentration inhibitrice à 50 % notée CI<sub>50</sub> est également connue sous le nom d'EC<sub>50</sub> : concentration efficace à 50 %, correspond à la concentration de l'échantillon préparé capable de réduire de 50 % la présence du radical DPPH. Les valeurs de CI<sub>50</sub> sont calculées graphiquement en utilisant la régression linéaire des pourcentages d'inhibition en fonction des différentes concentrations des échantillons testés.



a: Miel du jujubier.



b: Gel de F2.

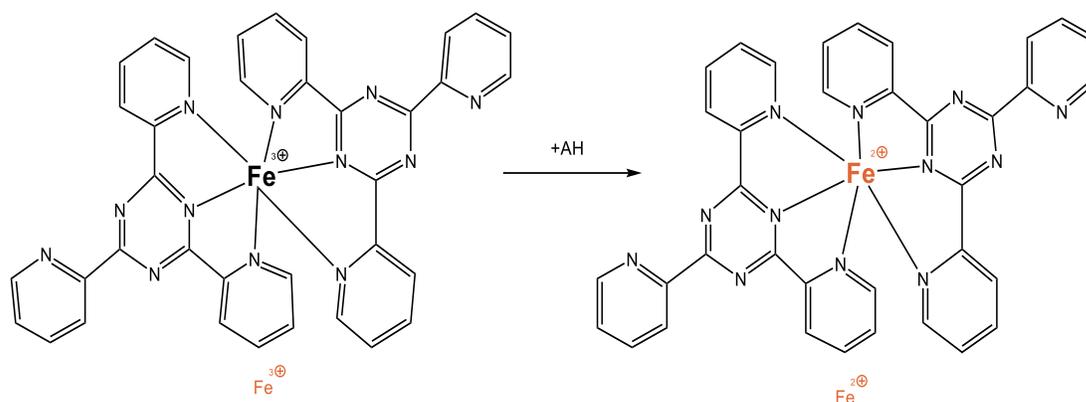


c: L'acide ascorbique.

**Figure 11** : Pourcentages d'inhibitions de l'activité antioxydante en fonction des concentrations.

### ➤ Méthode de la réduction du fer FRAP

La méthode FRAP : Ferric Reducing Ability of Plasma, repose sur la capacité d'un antioxydant à réduire les ions ferriques  $Fe^{3+}$  de couleur jaune en ions ferreux  $Fe^{2+}$  de couleur bleue. Ce changement de couleur est mesuré par spectrométrie à une longueur d'onde de 700 nm. Une augmentation de l'absorbance est associée à une augmentation du pouvoir réducteur, ce qui est indicatif du pouvoir antioxydant de l'échantillon testé [26].



**Figure 12 :** Mécanisme réactionnel du test de FRAP.

### 🔧 Mode opératoire

Au début, une solution mère du miel de jujubier et une solution de gel à base du miel ont été préparées. Ces solutions ont été diluées pour obtenir des concentrations variées allant de 5 à 50 mg/mL, avec un volume de 1 mL pour chaque dilution. Ensuite, 2,5 mL de la solution tampon phosphate (0,2 M, pH 6,6) et 2,5 mL de ferricyanure de potassium [ $K_3Fe(CN)_6$ ] (1 %) ont été ajoutés à chaque mélange. Les mélanges ont été incubés pendant 20 minutes à une température de 50°C [26].



**Figure 13 :** Méthode de FRAP.

Après l'incubation, 2,5 mL d'acide trichloroacétique à une concentration de 10 % ont été ajoutés pour stopper la réaction. Ensuite, la solution du miel et de gel de F2 a été centrifugés pendant 10 minutes. Pour chaque concentration, 1 mL d'eau distillée a été ajouté au surnageant, suivi de l'ajout de 0,3 mL de  $FeCl_3$  fraîchement préparé à une

concentration de 0,1 %. L'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 700 nm. Des blancs ont été préparés avec la solution de FRAP, et Le contrôle positif d'acide ascorbique a été utilisé comme référence à différentes concentrations.

### III. 4.2. Les propriétés antiinflammatoires du miel et du gel de F2

L'activité antiinflammatoire a été évaluée par la méthode de dénaturation de l'albumine. Le principe de cette méthode repose sur l'inhibition de la dénaturation de l'albumine qui est provoquée par la réponse inflammatoire du corps humain. Cette dénaturation peut être inhibée par l'ajout d'un agent antiinflammatoire. Dans cette étude, le diclofénac sodique a été utilisé comme témoin positif, car c'est un puissant médicament anti-inflammatoire. La méthode implique l'application du chauffage et le maintien du pH autour de 6,4 pour permettre une évaluation précise de l'inhibition de la dénaturation de l'albumine [27].

La dénaturation de l'albumine se manifeste par une augmentation de la turbidité de la solution, qui peut être mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 660 nm.

#### Mode opératoire

Dans ce protocole expérimental, L'échantillon du miel ainsi que celui du gel ont été préparés en dissolvant 2,5 g du miel dans 50 mL de l'eau distillée et 2,5 g de gel de F2 dans 50 mL de l'eau distillée, ensuite un mélange réactionnel a été préparé. Le mélange comprenait 0,4 mL d'albumine d'œuf et 2 mL des échantillons à des concentrations variables allant de 1 à 10 mg/mL, ou de la solution standard de diclofénac de sodium. Un témoin négatif contenant de l'eau distillée a également été préparé [27].

Les mélanges ont ensuite été incubés à 37 °C pendant 15 minutes. Pour induire la dénaturation, les échantillons ont été chauffés dans un bain-marie à 57 °C pendant 5 minutes. Après refroidissement, 2,8 mL de solution saline tamponnée au phosphate (PBS) ayant un pH de 6,4 a été ajouté sur les solutions ; Les absorbances ont été mesurées à une longueur d'onde de 660 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible. Le diclofénac sodique, utilisé comme médicament de référence, a été utilisé comme contrôle positif dans les mêmes conditions expérimentales [27].

Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines a été calculé, en utilisant la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [A_c - A_e / A_c] \times 100$$

**A<sub>c</sub>** : Absorbance de contrôle de la solution de l'albumine, de solution de tampon et l'eau distillée.

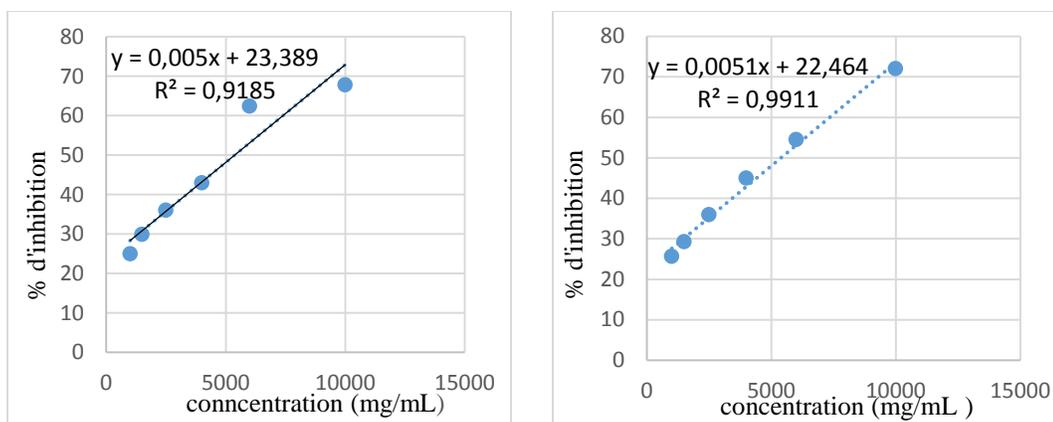
**A<sub>e</sub>** : Absorbance de l'échantillon dilutions de solution du miel ainsi que de gel de F2.



**Figure 14** : L'activité anti-inflammatoire.

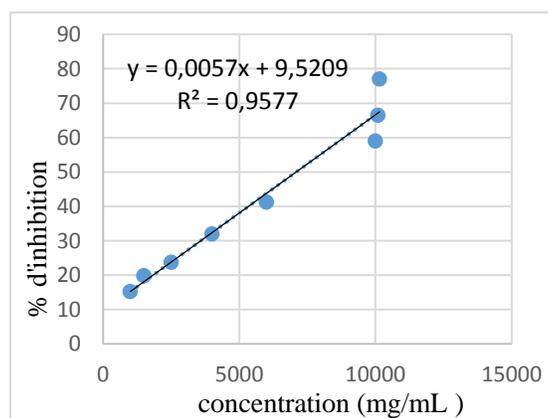
#### Calcul des CI<sub>50</sub>

La concentration inhibitrice minimale noté CI<sub>50</sub> représente la concentration d'un échantillon requise pour réduire la dénaturation de l'albumine de 50%. En d'autres termes, une CI<sub>50</sub> plus basse indique une activité anti-inflammatoire plus élevée, car une plus faible concentration de l'échantillon testé est nécessaire pour obtenir une réduction significative de la dénaturation de l'albumine. Les valeurs de CI<sub>50</sub> sont calculées graphiquement en utilisant la régression linéaire des pourcentages d'inhibition en fonction des différentes concentrations des échantillons testés.



a : Miel du jujubier.

b : Gel de F2 .



c : Diclofénac sodique.

**Figure 15 :** Pourcentages d'inhibitions de l'activité antiinflammatoire en fonction des concentrations.

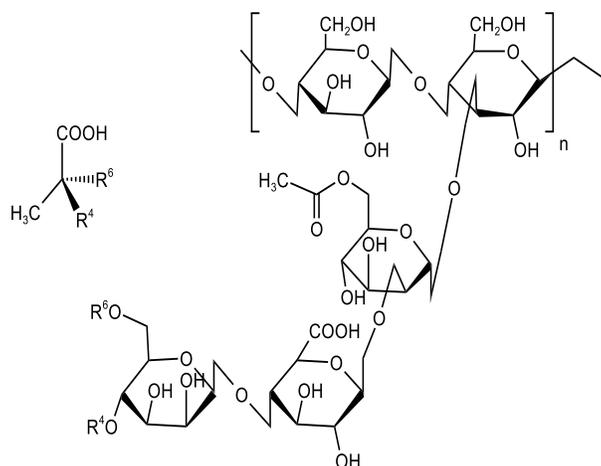
### III. 5. Formulation du gel à base du miel

**Gomme xanthane :** Est un polysaccharide naturel produit par la fermentation de sucres par une bactérie appelée *Xanthomonas campestris*. La gomme xanthane est utilisée comme épaississant et stabilisant dans de nombreux produits.

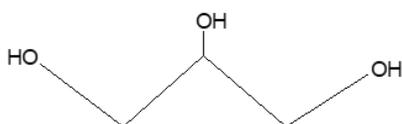
**Glycérol :** Le glycérol, également connu sous le nom de glycérine, est un composé organique qui se présente sous forme de liquide visqueux incolore et inodore.

**Méthyl parabène :** Les parabènes sont des composés chimiques largement utilisés comme agents de conservation dans de nombreux produits pharmaceutique.

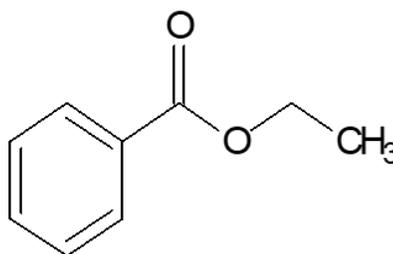
**Eau distillée :** L'eau distillée est de l'eau purifiée obtenue par distillation. Elle ne contient généralement pas de minéraux ni d'impuretés. L'eau distillée est utilisée dans les formulations de gels comme solvant et agent de dilution.



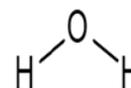
**a :** Gomme xanthane.



**b :** Glycérol.



**c :** Méthylparabène.



**d :** Eau distillée.

**Figure 16 :** Structure chimique de quelques molécules.

Les composants utilisés dans la formulation sont récapitulés dans le **Tableau 6**.

**Tableau 6** : Formule qualitative de départ.

Ingrédients	Rôle	Densité
Miel	Cicatrisant	1,37
Gomme xanthane	Gélifiante	0,8
Glycérol	Hydratants et émoullientes	1,26
Méthyl parabène	Conservateur	0,9
L'eau distillée	Solvant dispersante	1

### III. 5.1. Procédé de préparation du gel à base du miel

- **Préparation de 30mL du gel a base du miel**

Dans les formulations galéniques, il est crucial de déterminer la quantité de l'agent thérapeutique en prenant en considération l'activité biologique étudiée. Pour notre gel, la quantité du miel utilisée correspond à trois fois la  $CI_{50}$ , ce qui équivaut à 35,48 mg/mL de l'activité antioxydant du miel.

- **Méthode 1**

**F1** : Pour 1 % de gélifiant (Gomme xanthane).

Dans un bécher, 26 g d'eau distillée ont été versés et placés sur un agitateur magnétique. Ensuite, 0,3 g de gomme xanthine en poudre ont été ajoutés tout en continuant d'agiter, jusqu'à ce qu'un mélange homogène soit obtenu. Par la suite, 0,3 g de glycérol ont été introduite. Enfin, avec précision, 3,192 g du miel de jujubier ont été additionnée et le mélange a été vigoureusement agité jusqu'à ce que le gel soit lisse et uniforme.

- **Méthode 2**

**F2** : Pour 2 % de gélifiant (Gomme xanthane).

On a changé les étapes de formulation :

- 3,192 g du miel du jujubier plus 24,7 g de l'eau distillée ont été mélangés.
- Après agitation de 5 min 1,5 g de Glycérol a été ajoutée.

- 0,03 g de méthyl parabène a été ajoutée après agitation de 5min.
- Dernièrement, Après agitation 0,6 g de la Gomme xanthane a été ajoutée.

**F 3** : pour 2 % de gélifiant (Gomme xanthane).

- Même F2 sans ajouter le méthyl parabène.

**F3** : pour 3 % de gélifiant (Gomme xanthane).

- On a suivi le même mode opératoire que la F2 mais on a changé la quantité de la gomme xanthine 0,9 g au lieu de 0,6 g.

### **III. 5.2. Contrôle de qualité du gel préparé**

Le gel est contrôlé par plusieurs méthode parmi les quelles [5], on peut citer :

- **Les caractères macroscopiques**

Notamment la couleur, l'odeur et la consistance.

- **Le pH de gel**

Le pH de chaque gel formulé est mesuré par un pH-mètre.

- **Homogénéité**

Pour vérifier l'homogénéité des gels formulés, il faut étaler une petite quantité de chaque gel sur une surface plane à l'aide d'une spatule.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Depuis des milliers d'années, le miel est apprécié pour ses délicieuses saveurs et ses vertus médicinales. Le miel regorge de nutriments essentiels, d'enzymes bénéfiques et d'antioxydants puissants. Utilisé tant dans la cuisine que dans les pratiques de guérison traditionnelles, le miel possède des propriétés antioxydantes, antiinflammatoires et cicatrisantes qui en font un véritable allié pour la santé et le bien-être. Son goût sucré et ses multiples bienfaits en font un aliment précieux, faisant du miel une véritable merveille de la nature.

Les résultats obtenus mettent en évidence les propriétés antioxydantes du miel de jujubier, qui présente une concentration inhibitrice  $CI_{50}$  de 35,48 mg/mL. Cette valeur est similaire à celle du gel préparé de 2 %, qui affiche une  $CI_{50}$  de 35,96 mg/mL. Ces observations soulignent l'efficacité du miel de jujubier en tant qu'agent antioxydant, ce qui en fait une option prometteuse pour diverses applications dans les domaines de la santé et de la médecine.

Selon les résultats de l'évaluation de l'activité antiinflammatoire à l'aide de la méthode de dénaturation de l'albumine, il a été observé que le miel de jujubier présente un pourcentage d'inhibition avec une concentration  $CI_{50}$  de 0,53 mg/mL. Cette valeur est pratiquement identique à celle du gel préparé de 2 %, qui présente une  $CI_{50}$  de 0,54 mg/mL. Ces résultats suggèrent que le miel de jujubier et le gel préparé à 2 % ont des activités antiinflammatoires similaires. Cette similitude indique que le miel de jujubier pourrait être une alternative prometteuse dans le domaine médical en tant qu'agent antiinflammatoire.

Les gels à base du miel de jujubier (*Ziziphus lotus*) sont soumis à des tests de qualité rigoureux, incluant l'évaluation de leurs caractéristiques macroscopiques, leur homogénéité, leur pH et leurs activités biologiques. Parmi ces gels, celui formulé avec un pourcentage de gélifiant de 2 % du miel de jujubier a été identifié comme le meilleur. Il se distingue par son homogénéité remarquable, sa consistance gélifiée légèrement visqueuse, sa couleur transparente et son agréable odeur du miel. De plus, le test physique a révélé un pH acide de 4,5 pour ce gel, ce qui en fait une option idéale pour correspondre au pH de la peau.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les résultats des tests menés sur ce gel démontrent son efficacité en termes de pouvoir antioxydant et d'activité antiinflammatoire. Comparé à l'utilisation du miel brut, le gel à base du miel présente plusieurs avantages significatifs, il permet de réduire la quantité de miel nécessaire, ce qui peut être avantageux compte tenu de son coût élevé.

De plus, le gel offre une application plus pratique, évitant ainsi la sensation de collant souvent associée à l'utilisation du miel brut, et facilitant son nettoyage sur la peau.

Les résultats prometteurs que nous avons obtenus en termes de propriétés antioxydantes, antiinflammatoires et cicatrisantes du gel que nous avons préparé à base du miel de jujubier (*Ziziphus lotus*) ouvrent de nouvelles perspectives dans le domaine pharmaceutique et médical telle que :

- Approfondir les études sur l'activité antiinflammatoire du gel à base du miel de jujubier en utilisant des modèles *in-vivo* pour évaluer son efficacité dans la cicatrisation des plaies.
- Réaliser des études de stabilité pour évaluer la durée de conservation et la viabilité du gel dans des conditions de stockage spécifiques.
- Étudier les mécanismes d'action précis du gel à base du miel de jujubier sur la cicatrisation des plaies, en se concentrant sur les voies antiinflammatoires et régénératives.
- Explorer les possibilités d'optimisation de la formulation du gel pour améliorer sa pénétration cutanée et son adhérence aux plaies.
- Effectuer des essais cliniques pour évaluer l'efficacité et la sécurité du gel à base du miel de jujubier chez les patients souffrant de plaies cutanées.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Codex-Alimentaire-Comission, Revised Codex Standard for honey Codex Stan, Rev. 2 in Standards and Standard Methods, 12-1981, (2001).
- [2] L. Jolivet, L'intégration des produits dermo-cosmétiques dans la prise en charge de pathologies cutanées courantes à l'officine: mise en place de fiches conseils. Sciences pharmaceutiques, ffdumas-01662516f, (2017).
- [3] H. Latifa, A. Saada, M. Arezki, Antimicrobial potential of Ziziphus and Euphorbia honeys harvested in semi-arid region of Algeria and their possible use in soft medicine, Journal of microbiology, biotechnology and food sciences, p. 1114-1118, (2020).
- [4] H. Chouaih, N.R.K. Hanouz, L'effet antidiabétique du miel de jujubier (El Sidr) Étude in vivo chez le rat Wistar, Université Mostaganem, (2018).
- [5] A. Hir, C. Jean-Claude, Denis. Brossard, Pharmacopée Européenne 9<sup>ème</sup> édition p. 4249-4253, (2009).
- [6] B. Mohamed, L. Hamitouche, L. Litamine, Étude De L'activité Antibactérienne Du Miel, Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeri, (2020).
- [7] H. Leshaf, A. Alahoum, L'effet cicatrisant et antibiotique du miel d'Eucalyptus Etude prospective au niveau du service de Chirurgie générale « B » Chu Tlemcen, (2018).
- [8] M.T. Atanacković-Krstonošić, J.M. Cvejić-Hogervorst, V.S. Krstonošić, M.P. Mikulić, Phenolic content and in vitro antioxidant capacity of mono-and polyfloral honeys originating from Serbia, Food and Feed research, vol. 46, p. 83-89, (2019).
- [9] M. Moniruzzaman, M. I. Khalil, Sulaiman, S. A, et al, Advances in the analytical methods for determining the antioxidant properties of honey: a review. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, vol. 9, no 1, p. 36-42, (2012).
- [10] Z. H.Saba, Suzana M, M. Y. Anum, Honey: Food or medicine. Med Health, vol. 8, no 1, p. 3-18, (2013).
- [11] M. Kassim, M. Achoui, M.R. Mustafa, M.A. Mohd, K.M. Yusoff, Ellagic acid, phenolic acids, and flavonoids in Malaysian honey extracts demonstrate in vitro anti-inflammatory activity. Nutrition research, vol. 30, no 9, p. 650-659, (2010).
- [12] S. Bogdanov, K. Ruoff, L.P. Oddo, Physico-chemical methods for the characterisation of unifloral honeys: a review. Apidologie, vol. 35, no Suppl. 1, p. S4-S17, (2004).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [13] M. Al. Liviu, D. Daniel, A. Moise, O. Bobis, L. Laslo & S. Bogdanov, Physico-chemical and bioactive properties of different floral origin honeys from Romania. *Food Chemistry*, vol. 112, p. 863–867, (2009).
- [14] AA. Machado De-Melo, LBd Almeida-Muradian, MT. Sancho, A. Pascual-Maté, Composition and properties of *Apis mellifera* honey: A review. *Journal of apicultural research*, vol. 57, no 1, p. 5-37, (2018).
- [15] M.T. Atanacković-Krstonošić, J.M. Cvejić-Hogervorst, V.S. Krstonošić, M.P. Mikulić, Phenolic content and in vitro antioxidant capacity of mono-and polyfloral honeys originating from Serbia, *Food and Feed research*, vol. 46, no 1, p. 83-89, (2019).
- [16] S.H. Zerrouk, B.G. Fallico, E.N. Arena, G.F. Ballistreri, L.A. Boughediri, Quality evaluation of some honey from the central region of Algeria, *Jordan Journal of Biological Sciences*, vol. 4, no 4, p. 243-248, (2011).
- [17] C. Benammar, A. Hichami, A. Yessoufou, A.-M. Simonin, M. Belarbi, H. Allali, N.A. Khan, *Zizyphus lotus* L. (Desf.), Modulates antioxidant activity and human T-cell proliferation, *BMC complementary and alternative medicine*, vol. 10, no 1, p. 1-9, (2010).
- [18] K. Gouasmia, R. Soltani, Etude de la conversion de la biomasse *Zizyphus jujuba* en charbon actif par activation chimique, Université Larbi Tébessi-Tébessa, (2022).
- [19] I. Houma, S. Belhadj, A. Derridj, J.P. Mevy, R. Notonnier, A. Tonetto, T. Gauquelin, *Zizyphus Lotus* (L.) Morphological Description From Wild Populations In Algeria, vol. 12, p. 2915-2931, (2022).
- [20] S. Kaid, Quality evaluation of Algerian honeys: Eucalyptus, Jujube, Euphorbia and multiflora, (2021).
- [21] S. Abadie, Caractérisation d'un explant de peau humaine par microscopie 3D et application à la dermo-cosmétique thèse: Université Toulouse, p.15, (2018).
- [22] S. Rahli NDR. Investigation phytochimique et biologique d'une plante médicinale et préparation des formes pharmaceutiques semi-solides pour application cutanée: universite mohamed boudiaf-m'sila, p.27, (2022).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [23] D.C. Terral, Rôle possible de l'acupuncture dans les processus de cicatrisation des plaies chroniques : théorie, recherche, application clinique, p.29, (2014).
- [24] B. Descottes, Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années. *Phytothérapie*. Article, vol. 7, no 2, p. 112-116, (2009).
- [25] R. Scherer, H. Godoy, Antioxidant activity index (AAI) by the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Food chemistry*, vol. 112, no 3, p. 654-658, (2009).
- [26] M. Oyaizu, Studies on products of browning reaction antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *The Japanese journal of nutrition and dietetics*, vol. 44, no 6, p. 307-315, (1986).
- [27] D. Bouzid, Évaluation de l'activité biologique de l'huile essentielle d'une plante endémique *Hélichrysum italicum* (Roth), Thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif 1, (2018).
- [28] P. Ionita, The chemistry of DPPH· free radical and congeners. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no 4, p. 1545, (2021).
- [29] P. Ionita, The chemistry of DPPH· free radical and congeners. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no 4, p. 1545, (2021).
- [30] I. C. Ferreira, E. Aires, J. C., Barreira & L. M. Estevinho, Antioxidant activity of Portuguese honey samples: Different contributions of the entire honey and phenolic extract. *Food chemistry*, vol. 114, no 4, p. 1438-1443, (2009).

## الملخص

يستخدم عسل السدر (*Ziziphus lotus*) على نطاق واسع في الطب التقليدي وصناعة الأدوية بسبب خصائصه العلاجية. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم النشاط المضاد للأكسدة والمضاد للالتهابات لعسل السدر، بالإضافة إلى توصيف خصائصه الفيزيائية مثل درجة الحموضة والكثافة. بالإضافة إلى ذلك، تم تطوير تركيبة جالينية تعتمد على عسل السدر ومقارنتها مع العسل الخام. أظهرت نتائج هذه الدراسة فعالية مذهلة لجل عسل السدر في عملية شفاء الجروح، مما يؤكد الخصائص الفوائد لعسل السدر.

هذه النتائج تفتح آفاقاً واعدة للاستفادة من الفوائد العلاجية لعسل السدر وتساهم في فهم أفضل لتطبيقاته المحتملة في مجال الصحة والطب.

**الكلمات المفتاحية:** عسل السدر، مرهم، الجلد، مضادات الأكسدة ومضادات الإلتهابات.

## Résumé

Le miel de jujubier (*Ziziphus lotus*) est largement utilisé dans la médecine traditionnelle et l'industrie pharmaceutique en raison de ses propriétés curatives. Cette étude vise à évaluer l'activité antioxydante et anti-inflammatoire du miel, ainsi qu'à caractériser ses propriétés physiques telles que le pH et la densité. De plus, une forme galénique à base du miel de jujubier a été développée et comparée aux résultats du miel brut.

Les résultats de cette étude ont mis en évidence l'efficacité remarquable du gel à base du miel de jujubier dans le processus de cicatrisation des plaies, confirmant ainsi les propriétés bénéfiques du miel de jujubier. Ces découvertes ouvrent la voie à des possibilités prometteuses pour exploiter les bienfaits thérapeutiques de ce miel, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des applications potentielles du miel de jujubier dans le domaine de la santé et de la médecine.

**Mots –clés :** le miel de jujubier, le gel, la peau, activités antioxydantes et anti-inflammatoires.

## Abstract

Jujube honey (*Ziziphus lotus*) is widely used in traditional medicine and the pharmaceutical industry due to its healing properties. This study aims to evaluate the antioxidant and anti-inflammatory activity of jujube honey, as well as to characterize its physical properties such as pH and density. Additionally, a galenic formulation based on jujube honey was developed and compared to raw honey. The results of this study have revealed the remarkable effectiveness of jujube honey gel in the wound healing process, confirming the beneficial properties of jujube honey.

These findings open up promising avenues for harnessing the therapeutic benefits of jujube honey and contribute to a better understanding of its potential applications in the field of health and medicine.

**Keywords:** honey of jujube, hydrogel, skin, antioxidant and anti-inflammatory activities.