

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 février 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Jihene KALLEL**

Titre de la thèse : Masquage du goût désagréable des principes actifs par des agents d'encapsulation

Résumé



La phytothérapie est une approche thérapeutique basée sur l'utilisation des plantes. Malgré leurs bienfaits, les produits de phytothérapie ont généralement un goût amer désagréable pouvant engendrer des problèmes d'administration, particulièrement chez les enfants. Les cyclodextrines (CD), qui sont des molécules cage d'origine naturelle, peuvent être utilisées pour le masquage de goût. Dans cette étude, nous nous intéressons au masquage de goût par des cyclodextrines, d'un sirop antitussif pédiatrique à base de teintures mères (TM) de plantes méditerranéennes (eucalyptus, marrube, plantain, propolis, thym). L'analyse de ces teintures mères par diverses techniques chromatographiques (HPLC, GC-FID, HS-GC-FID, e-nez, e-langue, et GC-MS) indique qu'elles contiennent des substances bioactives telles que le thymol, le carvacrol, l'eucalyptol, l'alpha-pinène, l'eugénol et d'autres comme la marrubiine, la chrysine, la quercétine, l'acide caféique connues pour leur amertume. Une étude complémentaire de docking moléculaire consistant à étudier les interactions entre les molécules bioactives principales et les protéines telles que l'hème oxydoréductase, la staphylococcus aureus, le COX-2, le SARS-CoV-2 Mpro Omicron P132H et le human P2X3 a permis de mettre en évidence les propriétés antioxydantes, antibactériennes, anti-inflammatoires, anti-SARS-CoV-2 et antitussives des TMs. Ces analyses *in silico* ont également confirmé le potentiel prometteur des molécules bioactives examinées en tant que candidats pharmacologiques sur la base de leur profil ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion). La complexation avec les CDs à des fins de masquage de goût se fait généralement pour une molécule bien identifiée. Ici, cette stratégie a été utilisée avec les mélanges complexes que sont les teintures mères. L'utilisation d'une langue électronique a montré que l'ajout de différents types de cyclodextrines (HP- β -CD, HP- γ -CD, β -CD et CRYSMEB) permettait de modifier le goût général des TMs. Pour mieux comprendre ces résultats, la caféine a été utilisée comme molécule standard amère et analysée dans les mêmes conditions que les TMs. Cela a permis de mettre en évidence l'efficacité des cyclodextrines dans le masquage du goût amer de certaines teintures mères comme celles

d'eucalyptus, de plantain et de thym. Concernant la teinture mère de marrube, des analyses par GC-MS ont confirmé que l'ajout de cyclodextrines réduit la concentration de la marrubiine en solution, cette dernière étant le composé majoritaire de la TM et réputé pour son intense amertume.

Cependant, pour la teinture mère de propolis, les observations suggèrent que l'ajout de cyclodextrines pourrait amplifier son goût amer. Ceci pourrait s'expliquer par une complexation des cyclodextrines préférentielle avec des molécules faiblement amères, laissant ainsi les composés plus amers prédominer en solution. Pour compléter ces résultats, une étude de complexation par la CD la plus efficace (HP-B-CD) a été réalisée en utilisant l'acide caféique comme molécule modèle amère. Un capteur micro-conductimétrique innovant a été développé pour quantifier cette molécule et évaluer sa complexation avec la CD. La constante de complexation a été estimée à 240 ± 24 . Ce résultat a été confirmé par RMN 1H, démontrant l'efficacité de la complexation de l'acide caféique et donc certainement du masquage de son amertume. Enfin, le capteur développé se caractérise par sa vitesse (10-50 secondes) et sa sensibilité (LOD de 10^{-5} M).

Mots-clés : sirop pédiatrique, masquage du goût, teinture mère, acide caféique, cyclodextrine, capteur micro-conductimétrique

Mots-clés : sirop pédiatrique, masquage du goût, teinture mère, acide caféique, cyclodextrine, capteur micro-conductimétrique