

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2013 – 2014

N°1645/14

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ÉTAT DEDOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle TRAORE MARIAM

MISE AU POINT DE COMPRIMÉS À BASE DE *Persea americana* Mill. (Lauraceae) POUR LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Soutenue publiquement le 19 Mars 2014

Composition du jury

Président de jury	:	Pr KONE BAMBA Diénéba, <i>Professeur titulaire</i>
Directeur de thèse	:	Pr KOFFI Armand Angély, <i>Professeur agrégé</i>
Assesseur	:	Pr KOUAKOU SIRANSY, <i>Professeur agrégé</i>
Assesseur	:	Pr OUATTARA Mahama, <i>Professeur agrégé</i>

ADMINISTRATION ET
PERSONNEL ENSEIGNANT DE
L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Monsieur BLAY Koffi
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie

Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONE BAMBA Diénéba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacologie
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
	KOFFI Armand Angely	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU SIRANSY N.	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUATTARA Mahama	Chimie thérapeutique
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
MM	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES (CAMES)

M YOLOU Séri Fernand Chimie Générale

4. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

5. MAITRES ASSISTANTS

MM AMARI Antoine Serge G. Législation
AMIN N'Cho Christophe Chimie analytique
Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique
CLAON Jean Stéphane Santé Publique
DEMBELE Bamory Immunologie
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie
EZOULIN Miezan Jean Marc Toxicologie
GBASSI K. Gildas Chimie Minérale
Mme KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie
M MANDA Pierre Toxicologie
M OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie
Mmes SACKOU KOUAKOU Julie Santé Publique
SANGARE Mahawa Biologie Générale
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

6. ASSISTANTS

MM	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
MM	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'Dedey Asher	Bactériologie-Virologie
	DALLY Laba	Galénique
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mmes	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire

Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
Mme	LEKADOU KORE Sylvie	Santé Publique
MM	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques biophysique
MM	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

M	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
M	DIAINE Charles	Biophysique

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
MM	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
	OKPEKON Aboua Timothée	Chimie Analytique, Chimie Générale.
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE
L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître Assistante
	OUASSA Timothée	Maître Assistant
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégée
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégée
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Maître de Conférences Agrégée
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DEMBELE Bamory AFFI-ABOLI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebé AYE YAYO Mireille KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. SANGARE Mahawa YAPO Assi Vincent De Paul	Maitre-assistant Assistante Assistant Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
Docteurs	AMIN N'Cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI K. Gildas BROU Amani Germain KPAIBE Sawa André Philippe	Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistant Assistant Assistant

TRE Eric Serge

Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur YAPI Ange Désiré

Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur OUATTARA Mahama

Maître de Conférences Agrégé

Docteur KACOU Alain

Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H.

Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeur YAVO William

Maître de Conférences Agrégé

Docteurs BARRO KIKI Pulchérie

Maître Assistante

DJOHAN Vincent

Maître Assistant

ANGORA Kpongbo Etienne

Assistant

KASSI Kondo Fulgence

Assistant

KONATE Abibatou

Assistante

VANGA ABO Henriette

Assistante

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,
COSMETOLOGIE , GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur KOFFI Armand A.

Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Docteurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître Assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	DALLY Laba Ismaël	Assistant
	N'GUESSAN Alain	Assistant

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE,

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Assistante
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Assistante
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Assistante

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître Assistant
	EZOULIN Miézan Jean Marc	Maître Assistant
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître Assistante
	DIAKITE Aissata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	LEKADOU KORE Sylvie	Assistante
	MANDA Pierre	Assistant
	SANGARE TIGORI B.	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante

DEDICACES

*A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible*

*Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre*

*Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins*

*Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent*

*Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout*

*Elles représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre joie*

*Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique*

*Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions Dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré.*

Je dédie cette thèse...

A ALLAH

Le Clément, le Miséricordieux.

Pardonne-moi mes péchés car nul autre que Toi n'absout les péchés.

Guide-moi dans le droit chemin.

Chemin de ceux que Tu as comblé de bienfaits, non de ceux que Tu réprouves, ni des égarés.

A ma mère Massandjé TRAORE-SANGARE

A mon père Adama TRAORE

Maman, papa, vous m'avez éduquée dans la rigueur en forgeant en moi le goût du travail bien fait.

Vous avez été pour moi plus qu'un réconfort.

Vous m'avez soutenue, vous m'avez éduquée.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Les mots me manquent pour vous exprimer en ce jour, ce que je ressens.

Que ce modeste travail, fruit de vos efforts, soit avec vos bénédictions, le début d'une carrière couronnée de succès. Acceptez ce travail comme gage de reconnaissance pour vos immenses sacrifices et privations consentis, pour permettre à vos enfants de trouver leur voie dans la vie.

Que Dieu vous garde longtemps auprès de nous afin que vous puissiez moissonner ce que vous avez semé.

Que Dieu vous bénisse !

A mes sœurs AWAH et SARAH

A mon frère AHMED

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments.

Pour toute la simplicité et l'entente qui nous unissent.

Merci pour votre soutien.

Recevez ce travail comme un témoignage de mon attachement et de mon amour pour vous.

Awah et Sarah, vos différents et brillants succès dans vos domaines respectifs, ont été pour moi, une source de motivation. Merci de m'avoir montré le chemin.

Ahmed, toutes tes aînées sont maintenant diplômées, fais la fierté de papa et maman en suivant notre exemple!

Que Dieu vous bénisse!

Aux grandes familles TRAORE et SANGARE

Merci à tous mes oncles et tantes qui m'ont aidée et encouragée depuis ma tendre enfance dans l'apprentissage de la vie. Je vous dédie ce travail en signe de ma reconnaissance et de mon amour.

Dieu vous bénisse, vos familles et vous !

Spéciale dédicace à Mah, Kya et Safi

Ce travail est aussi le vôtre.

Merci pour vos prières.

Merci pour vos encouragements.

Merci pour votre présence et votre soutien.

Dieu vous bénisse toutes!

*A mes bébés : Takiya DOUMBIA, Samba KONE, Farah & Samia
ACQUAH*

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon amour et mes pensées.

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Dieu vous bénisse !

A Amary KONE

Merci pour ton soutien, tes encouragements et tes prières !

Je n'oublierai jamais ta présence spontanée à mes côtés dans les moments difficiles de ce travail.

Merci de faire partie de ma vie...

Puisse Dieu nous guider et nous conduire sur la voie qu'Il a choisie!

A Love Emeraude GUEI

Plus qu'une amie, une sœur...

Mon ange gardien et fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de ma vie.

La vie m'a fait cadeau de ton inestimable amitié.

Puisse Dieu consolider ce lien qui nous unit, et nous assurer une vie couronnée de succès sur tous les plans.

Merci d'être toujours là pour moi.

A mes amies : Carène MIEZAN, Ange HADDAD, Marie Stella AHANIN, Chica ANGBO et Mawa SANOGO

Nos chemins se sont croisés et ne se sont plus séparés.

Nous avons formé une famille, et avons évolué ensemble grâce à Dieu.

Puissions-nous continuer sur cette lancée!

Je vous souhaite, à toutes, le meilleur!

Merci de faire partie de ma vie.

Au Docteur Mamadou OUATTARA

MERCI !

Ce seul mot ne saurait suffire pour exprimer toute la reconnaissance et toute la gratitude que je ressens en ce jour où, ta présence constante, ton soutien sans failles, ton aide précieuse et tes prières incessantes, se voient couronnés.

MERCI !

C'est le seul mot qui me vient à l'esprit pourtant.

Je formule le vœu que Dieu, dans son infinie bonté te rende au centuple tout ce que tu as fait pour nous, et fasse de ta vie, une oasis de bonheur.

A monsieur Aimé TIEPAHIN

Merci pour ta présence, tes conseils, ton soutien, tes prières et ton aide, tout au long de ces longues et interminables années d'études.

Que Dieu te bénisse!

A toutes mes amies de la promotion 2004 du Lycée Sainte Marie de Cocody

« Honnêteté, Engagement et Responsabilité, ce sont les valeurs auxquelles on nous appelle... »

Merci de m'avoir accompagnée dans cette autre aventure !

A mes aînés : Dr Arsher CABLAN, Dr Alain KACOU, Dr Frédéric SINGUE, Dr Ahmed DIOMANDE, Dr Evariste KOUAKOU...

J'ai toujours trouvé auprès de vous, encouragements, soutien et conseils.

Puissiez-vous trouver en ce travail, l'expression de ma profonde gratitude.

A vous, qui avez su vous trouver une place dans mon cœur : Sébastien MIEZAN (mon binôme chéri, merci pour ces années de patience, d'écoute, de complicité et de soutien), Didier KOBOU, Francis DJAHA...

*A la 30^e promotion de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques*

Merci pour ces moments passés ensemble durant toutes ces années.

Que Dieu ait sa main sur la carrière de chacun de nous !

A tous ceux que je n'ai pu citer...

A tous ceux qui ne sont plus...

REMERCIEMENTS

Au Laboratoire National de la Santé Publique (LNSP), tout particulièrement au service de Toxicologie où nous avons pu effectuer nos premières manipulations lors de la fermeture des universités.

Remerciement spécial à Dr DIAKITE, Dr TIGORI, Dr EZOULIN, M. DIBY, M. YEMAN et M. AHI, qui ont bien voulu partager leurs connaissances avec nous.

Au Centre National de Recherches Agronomiques (CNRA), particulièrement au Dr NEMLIN à Bingerville, et au Dr ISSALI Auguste de la Station Marc Delorme, pour leur aide, leur soutien et leurs conseils avisés.

Au Centre Suisse de Recherches Scientifiques (CSRS) où nous avons effectué certaines manipulations.

A la CIPHARM, particulièrement au Dr OUATTARA Siaka.

Au Dr Sibiry Idriss TRAORE, pour nous avoir donné l'opportunité d'apprendre à ses côtés.

A NOS MATTRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Madame le Professeur KONE Bamba Diénéba

- Professeur Titulaire de Pharmacognosie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody-Abidjan
- Chef de département de Pharmacognosie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de L'Université de Cocody-Abidjan
- Ex Directrice générale de la Pharmacie de la Santé Publique de Côte d'Ivoire (PSP)
- Expert à l'OMS.

Honorable Maître,

Vous nous faites en ce jour, l'honneur de présider le jury de notre thèse, malgré vos multiples occupations.

Nous vous remercions et sommes fiers de vous voir rehausser de votre présence notre jury de thèse.

Nous vous prions de recevoir, honorable Maître, l'expression de notre profonde gratitude et de notre infinie reconnaissance.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur KOFFI Armand Angely

- Maître de conférences agrégé de pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- Chef du département de pharmacie galénique, biopharmacie, cosmétologie, gestion et législation pharmaceutique de l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques d'Abidjan
- Chef de service de la pharmacie de l'Institut de cardiologie d'Abidjan
- Membre de l'Association de Pharmacie Galénique Industrielle (APGI)

Cher maître,

Ce fut un privilège pour nous, d'avoir été encadrés par vous. Nous avons apprécié avec beaucoup d'intérêt votre rigueur scientifique, votre ardeur au travail, mais aussi votre disponibilité, votre simplicité et votre bienveillance. Nous n'ignorons pas tous les sacrifices que vous avez faits, pour nous trouver une place dans votre emploi du temps très chargé en dépit de vos multiples responsabilités. Vous nous avez permis de réaliser ce travail passionnant, soyez en remercié.

Nous avons le goût de la galénique, vous l'avez renforcé.

Nous vous remercions infiniment de nous avoir fait confiance pour la réalisation de cette thèse et de nous avoir si bien encouragée et soutenue.

Que ce travail témoigne de toute notre gratitude et de notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur KOUAKOU SIRANSY

- Professeur Agrégé en pharmacologie
- Titulaire d'une thèse de doctorat unique en pharmacologie de l'université de Cocody
- Titulaire d'un DES en pharmaco-thérapeutique
- Titulaire d'un DEA en physiologie animale
- Membre de la société française de la pharmacologie et de la thérapeutique
- Pharmacien hospitalier au CHU de Cocody

Cher maître,

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de rehausser de votre présence notre jury de thèse.

Nous avons été émerveillés par vos exceptionnelles connaissances et vos qualités humaines forcent notre admiration.

Nous avons voulu ce travail empreint de votre esprit critique.

Veillez trouver dans cette thèse, le témoignage de notre infinie gratitude et notre profonde admiration.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur OUATTARA Mahama

- Docteur ès Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I;
- Professeur Agrégé de Pharmacie Chimique au Département de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques;
- Sous-directeur de la Direction de la Pharmacie et du Médicament chargé de la Promotion de l'Industrie Pharmaceutique;
- Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments (OMS-UEMOA);
- Pharmacien spécialiste de pharmacovigilance;
- Lauréat du prix de recherche santé 2003 Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique de Côte d'Ivoire;
- Membre de la Société Ouest-Africaine de Chimie (SOACHIM).

Cher maître,

Malgré vos nombreuses obligations, vous nous avez fait l'honneur d'accepter, sans aucune hésitation, de juger cette thèse.

Nous vous avons toujours admiré pour votre ardeur au travail, votre simplicité et votre disponibilité.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous témoigner notre grande admiration et notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	xxxiv
LISTE DES FIGURES	xxxv
LISTE DES TABLEAUX	xxxvi
INTRODUCTION	1
Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE	5
Chapitre 1 :GENERALITES SUR L’HYPERTENSION ARTERIELLE	6
I. DESCRIPTION DE L’HYPERTENSION ARTERIELLE.....	6
II. TRAITEMENT ET STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE.....	7
III. PHYTOTHERAPIE DE L’HYPERTENSION ARTERIELLE.....	14
Chapitre 2 : REVUE DE LA LITTERATURE SUR PERSEA AMERICANA MILL. (LAURACEAE)	16
I. ORIGINE ET DESCRIPTION BOTANIQUE.....	16
II. USAGES EN MEDECINE TRADITIONNELLE.....	18
III. ETUDES ANTERIEURES.....	19
Chapitre 3 : FORMULATION A BASE DE PLANTES	22
I. PROCEDES D’EXTRACTION.....	22
II. MISE AU POINT DES FORMES PRIMAIRES.....	22
III. MISE AU POINT DES FORMES ELABOREES.....	26
Chapitre 4 : LES COMPRIMES	28
I. DEFINITION.....	28
II. FORMULATION.....	28
III. PROCEDES DE FABRICATION.....	31
IV. CONTROLES DE QUALITE.....	33
Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE	38
Chapitre 1 : MATERIEL ET METHODES	39
I. MATERIEL.....	39
II. METHODES.....	41
Chapitre 2 : RESULTATS	48
I. CUEILLETTE ET IDENTIFICATION BOTANIQUE.....	48
II. PREPARATION DES EXTRAITS.....	48
III. RESULTATS DE LA CARACTERISATION DES EXTRAIT.....	49
IV. FORMULATION DE COMPRIMES.....	50
V. CONTROLES GALENIQUES DE LA FORMULE RETENUE.....	57
DISCUSSION	62
CONCLUSION	66
PERSPECTIVES	68
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	70
ANNEXES	79

LISTE DES ABREVIATIONS

°C	:	degré Celcius
AAS	:	Acide Acétyl Salicylique
AINS	:	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ARA-II	:	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
CI	:	Côte d'Ivoire
cp	:	comprimé(s)
DC	:	Débit Cardiaque
g	:	gramme(s)
gél.	:	gélule(s)
HTA	:	Hypertension Artérielle
ICA	:	Inhibiteur Calcique
IEC	:	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
max.	:	maximum
mg	:	milligrammes(s)
min.	:	minimum
ml	:	millilitre(s)
mmHg	:	millimètre de mercure
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PA	:	Principe Actif
ppm	:	Particules Par Million
RP	:	Résistance Périphérique
SPB	:	Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
TD	:	Tension Diastolique
TS	:	Tension Systolique
UFR	:	Unité de Formation et de Recherche

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u>	:	<i>Persea americana</i> Mill. (Lauraceae): l'arbre	17
<u>Figure 2</u>	:	<i>Persea americana</i> Mill. (Lauraceae): les feuilles et les fruits	18
<u>Figure 3</u>	:	Histogramme de la répartition des granulés en fonction de la taille des tamis.....	58

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u>	:	PHYTOTHERAPIE ANTI HYPERTENSIVE	15
<u>Tableau II</u>	:	NORMES D'UNIFORMITE DE MASSES DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE POUR LES COMPRIMES NON ENROBES ET PELLICULES	35
<u>Tableau III</u>	:	ASPECTS MACROSCOPIQUES ET RENDEMENTS DES DIFFERENTS EXTRAITS	48
<u>Tableau IV</u>	:	RESULTATS DE LA CARACTERISATION DES EXTRAITS	49
<u>Tableau V</u>	:	CARACTERISATIONS COMPORTEMENTALES DE L'EXTRAIT METHANOLIQUE ET DE SES GRAINS	51
<u>Tableau VI</u>	:	FORMULATIONS UNITAIRES A BASE DE L'EXTRAIT METHANOLIQUE.....	53
<u>Tableau VII</u>	:	CARACTERISATIONS COMPORTEMENTALES DE L'EXTRAIT AQUEUX ET DE SES GRAINS.....	55
<u>Tableau VIII</u>	:	FORMULATIONS UNITAIRES A BASE DE L'EXTRAIT AQUEUX	57
<u>Tableau IX</u>	:	FORMULE DEFINITIVE.....	58
<u>Tableau X</u>	:	MASSES DES COMPRIMES n=20.....	59
<u>Tableau XI</u>	:	DURETES DES COMPRIMES n=10	60
<u>Tableau XII</u>	:	INDICES DE FRIABILITE DES COMPRIMES n=10	60
<u>Tableau XIII</u>	:	TEMPS DE DELITEMENT DES COMPRIMES n=6	61

INTRODUCTION

Les populations africaines et particulièrement celles vivant en Côte d'Ivoire sont confrontées à l'émergence de maladies chroniques dont le traitement et le suivi, constituent pour elles, un problème économique. L'hypertension artérielle (HTA) est classée en tête de ces maladies, suivie de près par le cancer et le diabète **(40)**. En effet, le continent africain détient la prévalence de l'HTA la plus élevée, avec 46% d'adultes contre environ 35% sur le continent américain **(10)**. En Côte d'Ivoire le taux de prévalence national selon les chiffres énoncés par le ministre de la santé en Mars 2012 est de 33,4% **(25)**.

Cette maladie cardiovasculaire se définit comme étant une élévation anormale, permanente ou paroxystique de la tension artérielle **(44)**.

Jusqu'en 1960, l'HTA était considérée comme une maladie rare en Afrique sub-saharienne comme dans bien d'autres régions tropicales sous développées. De ce fait, elle était marginalisée devant les préoccupations liées à la lutte contre les maladies endémiques **(33)**. Depuis lors, elle connaît une progression aussi fulgurante qu'inquiétante, surtout du fait de ses complications. Aujourd'hui, elle se présente comme une maladie cosmopolite, touchant les africains des deux sexes, de tout âge et de toute condition sociale.

Devant la prévalence de plus en plus forte de l'HTA et du fait de la complexité de cette maladie, la thérapeutique moderne propose une gamme importante de médicaments antihypertenseurs **(15)**. Il existe des formes d'urgence, généralement administrées sous forme injectable, et des formes ambulatoires. Malheureusement, les coûts de ces médicaments sont bien souvent hors de la portée des populations du Tiers Monde **(15)**. En conséquence, en Afrique, outre les raisons culturelles, de nombreux malades atteints d'hypertension artérielle utilisent les remèdes à base de plantes médicinales jugés plus accessibles **(15)**. Cette importante utilisation des plantes a été démontrée par des études ethnobotaniques qui ont relevé l'existence de nombreuses plantes réputées anti hypertensives telles que *Anacardium occidentale* **(51)**, *Mangifera indica* **(22;51)**, *Persea americana* **(51)**, *Lantana camara* **(9)**, *Bidens pilosa* **(29)**, *Catharantus roseus* **(51)**, *Parkia biglobosa* **(51)**, *Vernonia colorata* **(36)**, *Alchornea cordifolia* **(36)**, *Ziziphus mauritiana* **(22)**, etc.

Ainsi, face à l'expansion de ces maladies chroniques dont la prise en charge est élevée, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dans sa résolution AFR/RC50/R3 du 31 Août

2000, encourageait les pays africains à élaborer des stratégies régionales sur la médecine traditionnelle afin d'entreprendre des recherches sur les plantes médicinales et de promouvoir leur utilisation optimale dans les systèmes de santé. Cette optimisation passe par la mise au point de médicaments à base d'extraits ou de parties de plantes médicinales ayant prouvé leur efficacité thérapeutique **(41)** et leur innocuité **(26)**.

En effet les préparations traditionnelles (décocté, macéré, etc.) pratiquement toutes prescrites en boissons, de saveur désagréable et de durée de conservation très courte (24 à 48h), ne permettent pas la prise en charge thérapeutique efficiente des maladies chroniques qui nécessitent des prises quotidiennes pendant une longue durée.

En outre, les doses administrées à chaque prise ne sont pas standardisées.

C'est dans le but de pallier ces inconvénients liés à l'utilisation primaire des plantes médicinales, que nos travaux se sont orientés vers le développement de formes galéniques à partir des extraits de plantes retenues.

De toutes les plantes médicinales présentant une activité anti hypertensive et relevées dans les études ethnobotaniques **(51)**, *Persea americana* Mill. (Lauraceae) a été retenue en raison de plusieurs facteurs:

- Elle fait partie des vingt (20) premières plantes les plus utilisées par les praticiens pour le traitement de l'HTA **(51)**.
- Des études phyto-chimiques **(2)**, **(3)**, pharmacologiques **(43)**, **(2)**, **(26)**, **(55)**, et toxicologiques **(2)** ont permis d'identifier ses composants et de déterminer l'activité anti hypertensive et son innocuité **(26)**.
- Et elle pousse aisément sur le sol ivoirien.

L'objectif général de notre étude était de mettre au point une formule de comprimés de qualité pharmaceutique à partir des extraits des feuilles de *Persea americana*.

Les objectifs spécifiques étaient de :

- Caractériser les extraits de feuilles de *Persea americana*,
- Mettre au point des formules de comprimés à partir des extraits obtenus,

- Sélectionner une ou deux formulations de qualité pharmaceutique après des contrôles galéniques.

Ce travail s'articule autour de deux grandes parties :

- La première partie, la revue de la littérature, est consacrée à des généralités sur l'HTA, les plantes médicinales utilisées pour sa prise en charge, et la formulation des comprimés.
- La deuxième partie, qui est expérimentale, présente le matériel et les méthodes utilisés, les résultats et interprétations, puis les discussions.

Enfin, une conclusion suivie de quelques perspectives, mettront fin à ce travail.

PARTIE I :

REVUE DE LA
LITTÉRATURE

Chapitre 1 : GENERALITES SUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I. DESCRIPTION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension est définie comme étant une pression artérielle augmentée de manière chronique. La pression sanguine ou artérielle est la force motrice qui fait circuler le sang à travers tous les organes. De façon plus précise, la pression sanguine ou pression artérielle (PS) est le résultat du débit cardiaque (DC) multiplié par la résistance (RP) rencontrée à l'intérieur du système circulatoire ou résistance périphérique totale (déduit de la Loi de Poiseuille qui donne : $DC \text{ (Débit)} = PS \text{ (Pression artérielle)} / RP \text{ (Résistances périphériques)}$)

(17)

$$PS = DC \times RP$$

Cette force exercée par la circulation sanguine contre les vaisseaux sanguins est obtenue par la mesure de deux données. La première donnée, la plus haute, appelée tension sanguine systolique (TS) a lieu lorsque le cœur exerce sa force maximale de contraction, la systole. La deuxième donnée, la plus basse, appelée tension sanguine diastolique (TD) est la phase de relaxation et de dilatation du cœur entre deux contractions et durant laquelle le cœur se remplit de sang, la diastole. Ces données sont mesurées en millimètres de mercure (mmHg), soit la puissance à laquelle la circulation sanguine dans une artère pousse une colonne de mercure dans un tube, et elle est déterminée par un instrument appelé manomètre.

Selon l'OMS, l'hypertension artérielle se chiffre à une tension systolique (TS) supérieure ou égale à 160 mmHg et à une tension diastolique (TD) supérieure ou égale à 95 mmHg. La pression sanguine est optimale à moins de 120 systolique et à moins de 80 diastolique ou 120/80 **(40)**. Une pression sanguine se situant entre 120-139/80-89 augmente les risques de maladies (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral), tandis qu'une pression sanguine élevée est de 140/90 et plus.

En Côte d'Ivoire, le diagnostic d'hypertension artérielle est posé lorsque les chiffres tensionnels sont supérieurs à 140/90 **(47)**.

Il est important de souligner qu'une seule lecture élevée de la pression artérielle n'est pas suffisante pour prouver une hypertension. Des facteurs externes peuvent influencer le résultat et le fausser, soit la prise d'un gros repas ou de l'exercice effectué avant l'examen ou tout simplement l'anxiété à la simple vue «d'une blouse blanche». De plus, pour parler d'hypertension artérielle, les résultats doivent être élevés à au moins deux occasions différentes et à partir d'au moins deux lectures **(50)**.

II. TRAITEMENT ET STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE

Le choix d'un médicament anti hypertenseur dépend du type et de la cause de l'hypertension ainsi que du profil de santé de l'individu. De plus en plus de médecins encouragent fortement les personnes hypertensives à modifier leur style de vie plutôt que de prendre des médicaments **(51)**.

Les médications proposées sont multiples et comportent, **les diurétiques, les bêtabloquants, les antihypertenseurs centraux, les vasodilatateurs** et plus récemment **les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**.

II.1. Buts du traitement

L'approche thérapeutique actuelle de l'hypertension artérielle tend à répondre de façon simultanée aux objectifs suivants :

- Obtenir des chiffres tensionnels normaux. Tous les antihypertenseurs le permettent, dans une proportion de 50 à 70% des cas**(51)**;
- Réduire les modifications cardio-vasculaires favorisées par l'hypertension artérielle, c'est-à-dire protéger les organes cibles et prévenir ainsi l'apparition de l'artériosclérose accélérée ;
- Réduire les facteurs de risque éventuellement associés ;

- Présenter une bonne tolérance et une bonne observance ;
- Préserver au maximum la qualité de vie.

II.2. Traitements non médicamenteux (Règles hygiéno-diététiques)

Ces règles hygiéno-diététiques consistent généralement à faire un régime alimentaire, pratiquer une activité physique, réduire la quantité de boissons alcoolisées consommées et supprimer le tabac.

- Le régime alimentaire : la tendance actuelle est de recommander un régime évitant les excès de sodium, mais sans restriction excessive qui pourrait être nuisible. Des mesures diététiques peuvent être conseillées en vue d'obtenir une perte de poids et la correction d'un trouble métabolique.
- L'activité physique, les sports d'endurance sont susceptibles d'abaisser la pression artérielle. Néanmoins il est préférable d'éviter certains efforts physiques intenses chez les hypertendus sévères.
- La consommation de boissons alcoolisées : la réduction de cette consommation peut normaliser des hypertensions modérées ou faciliter le traitement des hypertensions artérielles plus importantes.
- Le tabac : sa suppression devrait toujours être effective chez l'hypertendu.

Pour des hypertensions artérielles modérées, les règles hygiéno-diététiques sont quelques fois suffisantes pour normaliser la tension artérielle. C'est lorsque ces règles s'avèrent insuffisantes qu'il est associé un traitement médicamenteux **(51)**.

II.3. Traitements médicamenteux

- a) Les diurétiques** : utilisés depuis de très nombreuses années, mais beaucoup moins actuellement.

Leur action consiste à stimuler l'excrétion d'eau et du sel par les reins.

L'inhibition de la réabsorption du sodium peut avoir lieu en différents points du néphron :

- Anse de Henlé : on parle de diurétiques de l'anse et de diurétiques thiazidiques (exemples : Furosémide, Hydrochlorothiazide)
- Tube distal : on parle de diurétiques antikaliurétiques ou épargneurs de potassium (exemple : Spironolactone).

Les diurétiques ont un certain nombre **d'effets indésirables** bien connus : déshydratation ou insuffisance rénale fonctionnelle, troubles du rythme cardiaque liés à une déplétion potassique, troubles sexuels, néphrotoxicité de certaines substances (en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminosides...)

b) Les bêtabloquants : ils agissent en bloquant les bêta-récepteurs de l'hormone de stress, l'adrénaline, qui agit comme un stimulant cardiaque.

Exemple : Propanolol, Atenolol.

Ils sont **contre-indiqués** en cas de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, d'insuffisance cardiaque patente, ou d'asthme.

Les **effets indésirables** peuvent être :

- Cardiaques : bradycardie, insuffisance cardiaque ;
- Périphériques : troubles circulatoires des extrémités, manifestations asthmatiformes, impuissance, insomnie avec les bêtabloquants liposolubles, modifications des signes de l'hypoglycémie chez les diabétiques traités ;
- Biologiques : perturbations du métabolisme lipidique.

c) Les antihypertenseurs centraux : Ils agissent en stimulant les récepteurs alpha-adrénergiques bulbaires, ce qui entraîne une baisse du tonus sympathique périphérique.

Ils sont essentiellement représentés par la Méthyldopa et la Clonidine.

Leurs **effets indésirables** sont bien connus : sudation, somnolence, impuissance, constipation, rarement anémie hémolytique.

Leur **contre-indication** essentielle est représentée par les états dépressifs graves.

d) Les vasodilatateurs : ce sont les plus logiques des traitements antihypertenseurs.

Leur mode d'action est varié, et ils appartiennent à plusieurs classes différentes.

L'augmentation de la fréquence et du débit cardiaque et la rétention hydro sodée limitent l'efficacité des vasodilatateurs classiques et obligent souvent à associer les bêtabloquants et/ou des diurétiques.

On distingue trois (3) types de vasodilatateurs :

- **Les vasodilatateurs classiques**, avec la Dihydralazine qui est un vasodilatateur artériolaire entraînant une baisse des résistances périphériques totales, la Prazosine qui est un alpha bloquant hautement spécifique des récepteurs alpha-1-post synaptiques, le Minoxidil qui lui, est un vasodilatateur extrêmement puissant et l'Urapidil, vasodilatateur qui n'entraîne ni tachycardie réflexe, ni rétention hydro-sodée et qui agit également au niveau central sur les récepteurs sérotoninergiques.

- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** : ils répondent plus volontiers aux objectifs actuels du traitement de l'hypertension artérielle, à savoir, effet favorable sur la structure cardiovasculaire, sur la fonction rénale et ils s'avèrent dépourvus d'effets secondaires métaboliques. Ils agissent principalement en bloquant le système rénine-angiotensine. Ils entraînent de ce fait une vasodilatation et une diminution de la sécrétion de l'aldostérone. Les IEC abaissent donc la pression artérielle par l'intermédiaire d'une augmentation de calibre de l'artériole, obtenue par l'action directe sur le vaisseau. Outre la remarquable efficacité dans de nombreux types d'HTA, ils ont de nombreux avantages :
 - Pas de tachycardie réflexe ni de rétention hydro-sodée ;
 - Flux sanguins cérébral, coronaire et rénal préservés ;

- Action bénéfique sur la compliance artérielle dont la diminution est très précoce au cours de l'HTA et impliquée dans le développement de l'athérosclérose accélérée des gros vaisseaux ;

Les principaux représentants utilisés dans le domaine thérapeutique sont le CAPTOPRIL, l'ENALAPRIL, le RAMIPRIL...

La plupart des IEC sont actifs en mono prise.

Leurs **effets indésirables** sont rares. Deux d'entre eux sont à connaître : la toux et les insuffisances rénales fonctionnelles réversibles.

- **Les inhibiteurs calciques ou antagonistes calciques (ICA)** : ils représentent un des progrès majeurs des dix dernières années.

Agissant par blocage de l'entrée de calcium dans les cellules musculaires des artères, ils entraînent ainsi une vasodilatation et donc une baisse de la pression artérielle. Ils bénéficient eux aussi d'avantages précieux :

- Pas de tachycardie en administration chronique ni de rétention hydro-sodée ;
- Maintien des flux sanguins régionaux ;
- Effet favorable sur la compliance artérielle ;
- Diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche ;
- Absence d'effet sur les lipides sanguins.

Les inhibiteurs calciques sont en fait une classe hétérogène. Certains d'entre eux ont un tropisme cardiaque et vasculaire (cas du Vérapamil et du Diltiazem).

Les **effets indésirables** des ICA sont relativement fréquents (céphalées, bouffées de chaleur, œdèmes périphériques par hyperperméabilité capillaire), mais semblent diminuer avec les formes à libération prolongée. Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal. La Nifédipine, employée par voie sublinguale est très utilisée dans les poussées hypertensives.

Ils peuvent être **contre-indiqués** en cas d'insuffisance cardiaque ou de troubles de la conduction. D'autres ont un tropisme essentiellement vasculaire, ce sont les dihydropyridines.

e) Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) : ils agissent de manière similaire aux IEC, mais sont mieux tolérés que ces derniers. Au lieu d'inhiber la production de l'aldostérone, ils l'empêchent d'agir sur les vaisseaux sanguins. Cela entraîne un relâchement de ces vaisseaux et une baisse de la tension artérielle.

Ces médicaments sont de plus en plus vendus dans le monde. Sept molécules dont le **Candesartan**, le **Valsartan** sont actuellement enregistrées.

Les principaux **effets indésirables** sont :

- Hypotension artérielle
- Insuffisance rénale fonctionnelle
- Hyperkaliémie

Ils sont **contre-indiqués** au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse.

f) Les associations médicamenteuses : la combinaison de plusieurs molécules ou médicaments des classes de médicaments mentionnés ci-dessus peut se faire. On peut soit utiliser des médicaments composés (intégrant des molécules de différentes classes) ou prendre plusieurs médicaments de chaque classe.

C'est souvent avec les traitements composés que les résultats sont les plus probants.

Les IEC et les bêtabloquants sont préférés chez le jeune, les diurétiques et les anticalciques chez le sujet âgé.

L'échec d'une monothérapie doit faire envisager une autre classe médicamenteuse avant la bithérapie (Bêtabloquants + Diurétiques, IEC + Diurétiques, Bêtabloquants + Anticalciques, Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II + Diurétiques). Le suivi est la seule garantie d'observance thérapeutique.

II.4. Stratégie de prise en charge selon la Société Européenne de Cardiologie(49)

II.4.1. Pré HTA(120-139/85-89 mm Hg)

- Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées à vie
- Un contrôle est réalisé tous les 6 mois.

II.4.2. HTA stade I (140-159/90-99 mm Hg)

- Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées
- Une réévaluation est faite à 1 mois :
 - HTA équilibrée : les mesures hygiéno-diététiques sont à vie
 - HTA non équilibrée : monothérapie par un **bêtabloquant** ou un **diurétique** en plus des mesures hygiéno-diététiques.
- Une nouvelle évaluation à 1 mois
 - HTA équilibrée : poursuivre le traitement et les mesures hygiéno-diététiques
 - HTA non équilibrée : s'assurer de l'effectivité des mesures hygiéno-diététiques et du traitement pendant 3 mois.
- Au bout de ces 3 mois
 - HTA équilibrée : poursuivre le traitement et les mesures hygiéno-diététiques
 - HTA non équilibrée : changement de la classe thérapeutique en ouvrant le choix aux **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** et aux **anticalciques**.
- Réévaluation après 3 mois
 - HTA équilibrée : poursuivre le traitement et les mesures hygiéno-diététiques
 - HTA non équilibrée : s'assurer que la classe thérapeutique choisie est donnée à dose optimale.

Une bithérapie est envisagée après un suivi total de 12 mois.

II.4.3. HTA stade II (160-179/100-109 mm Hg)

- Monothérapie par un **bêtabloquant** ou un **diurétique** en plus des mesures hygiéno-diététiques.

- Evaluation à 1 mois :
 - HTA équilibrée : poursuivre le traitement et les mesures hygiéno-diététiques.
 - HTA non équilibrée : s'assurer de l'effectivité des mesures hygiéno-diététiques et du traitement pendant 3 mois.
 - Au bout de ces 3 mois :
 - HTA équilibrée : poursuivre le traitement et les mesures hygiéno-diététiques.
 - HTA non équilibrée : changement de classe thérapeutique en ouvrant le choix aux **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** et aux **anticalciques**.
 - Evaluation après 2 mois :
 - HTA équilibrée : poursuivre le traitement et les mesures hygiéno-diététiques
 - HTA non équilibrée : bithérapie (ici après 6 mois de suivi au total).
- Après 12 mois si HTA non équilibrée, alors trithérapie et consultation spécialisée.

III. PHYTOTHERAPIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Différents remèdes préparés à partir de diverses plantes, existent partout en Afrique, et même ailleurs, pour soulager les patients hypertendus.

Quelques données sont répertoriées dans le tableau I.

Tableau I : PHYTOTHERAPIE ANTI HYPERTENSIVE

PLANTES	PARTIES UTILISEES TYPE D'EXTRACTION
<i>Musanga cecropiodes</i> (Urticaceae) (19)	Ecorces ; macération
<i>Trema guineensis</i> (Cannabaceae) (19)	Feuilles, racines ; décoction
<i>Allium sativum</i> (Liliaceae) (54)	Bulbe, gousse
<i>Allium cepa</i> (Liliaceae) (54)	
<i>Anacardium occidentale</i> (Anacardiaceae) (21 ; 6)	Ecorces ; décoction, macération
<i>Hibiscus sabdariffa</i> (Malvaceae) (6)	Fleurs, feuilles Décoction, infusion
<i>Mangifera indica</i> (Anacardiaceae) (6 ; 12)	Feuilles, écorces Décoction, infusion
<i>Rauwolfia vomitoria</i> (Apocynaceae) (6 ; 37)	Ecorces Infusion, décoction
<i>Alchornea cordifolia</i> (Schum. &Thonn.) (Euphorbiaiceae) (51 ; 27)	Feuilles ; décoction
<i>Persea americana</i> Mill. (Lauraceae) (51)	Feuilles ; décoction
<i>Combretum micranthum</i> (Combretaceae) (22)	Feuilles ; décoction
<i>Lonchocarpus sepium</i> (Jacq) (Fabaceae) (22)	Racines ; décoction
<i>Prosopis africana</i> (Mimosaceae) (22)	Ecorces ; décoction

De toutes les plantes médicinales évoquées et utilisées comme antihypertenseurs, *Persea americana* (Lauracées) fait partie des plantes qui se démarquent par leur répartition géographique, leur pérennité procurant un accès facile et une grande disponibilité tout au long de l'année en Côte d'Ivoire.

Dans le chapitre suivant, nous avons donc réuni l'essentiel des travaux scientifiques réalisés sur cette plante. Les résultats de ces travaux devraient confirmer le choix de *Persea americana* pour la mise au point d'un médicament.

Chapitre 2 : REVUE DE LA LITTERATURE SUR *Persea americana* Mill. (Lauraceae)

I. ORIGINE ET DESCRIPTION BOTANIQUE

L'avocatier ou *Persea americana*, est originaire d'une vaste zone géographique s'étendant des montagnes centrales et occidentales du Mexique, à travers le Guatemala jusqu'aux côtes pacifiques d'Amérique centrale. Il y a des preuves archéologiques de l'utilisation et de la sélection des pieds au Mexique pendant dix mille ans. Des noyaux trouvés dans des grottes de la vallée de Tehuacan (État de Puebla) montrent que durant cette période il y a eu une sélection progressive vers une augmentation de la taille des fruits ; ceci est indiqué par l'augmentation de la taille des noyaux des couches récentes par rapport à la taille de ceux des couches plus anciennes **(46)**.

L'avocatier est un arbre de taille moyenne qui peut atteindre quinze mètres de hauteur. Sa cime est ample et touffue, son tronc est recouvert d'une écorce grisâtre et crevassée **(46)(Figure 1)**.

Les **feuilles** alternées, de douze à vingt-cinq cm. de longueur, sont simples, ovales et de couleur vert foncé. Elles tombent tous les ans, mais après que l'arbre ait déjà formé son nouveau feuillage annuel ; l'arbre reste donc vert en permanence **(46)(Figure 2)**.

Ses **fleurs** mesurent cinq à dix mm. Elles sont de couleur blanche, vert-jaunâtre ou crème, souvent parfumées, petites (un cm de longueur), tomenteuses, avec des tépales de cinq mm de long, courtement pédonculées, et groupées par cent à trois cents en panicules terminales de vingt cm de longueur **(figure 2)**.

Le **fruit** en forme de poire est, d'un point de vue botanique, une baie de sept à vingt cm. de longueur, de couleur noire, violacée ou vert sombre, au péricarpe vert, jaune-vert, brunâtre ou noir mauve, lisse ou rugueux, et au mésocarpe vert-jaunâtre à jaunâtre, plus ou moins oléagineux, avec une grosse graine centrale, conique à globuleuse. Il pèse entre cent et mille grammes **(Figure 2)**.

L'avocatier est un arbre des forêts tropicales humides, qui généralement ne supporte pas le gel et l'humidité, l'hiver, et ne peut donc être cultivé que sous des climats tropicaux ou subtropicaux.

Certaines variétés d'origine mexicaine ont cependant été sélectionnées pour leur rusticité et leur capacité à résister à des gelées modérées, permettant ainsi la mise en place de cultures dans des régions comme la Corse ou l'Espagne.



Figure 1: *Persea americana* Mill. (Lauraceae): l'arbre (53)



Figure 2 : *Persea americana* Mill. (Lauraceae) : les feuilles, les fleurs et les fruits (53)

II. USAGES EN MEDECINE TRADITIONNELLE

Les racines, l'écorce, le fruit et les feuilles de *Persea americana* Mill. (Lauraceae) sont très utilisées en médecine traditionnelle pour traiter diverses affections.

Au Cameroun, la décoction de la plante est utilisée pour soulager la toux, pour traiter les maladies sexuellement transmissibles et la diarrhée (35).

Au Mexique, la plante est utilisée comme aphrodisiaque, emménagogue, pour prévenir les fausses couches et utilisée également dans le traitement des hémorragies entre les menstrues **(34)**.

Au Brésil et en Jamaïque, les feuilles sont utilisées pour le traitement des pressions sanguines élevées **(48)**.

Au Nigéria, plusieurs groupes ethniques utilisent les feuilles dans le traitement de l'hypertension artérielle **(2)**. La plante y est également utilisée comme anticonvulsivant **(38)**, antiviral **(20)**, anti-obésité **(14)**, antimicrobien et anti-myco-bactérien **(24)**, anti ulcère gastrique **(39)**. Les feuilles sont aussi utilisées pour faire baisser la glycémie et la cholestérolémie **(13)**.

En Côte d'Ivoire, le décocté de feuilles est utilisé aussi bien pour traiter le diabète que l'HTA **(51)**.

Au Bénin, les feuilles séchées sont mises à infuser et utilisées pour traiter l'HTA **(23)**.

III. ETUDES ANTERIEURES

Persea americana Mill. (Lauraceae) a fait l'objet de nombreuses études phyto-chimiques, de toxicité et d'études pharmaco-thérapeutiques.

Du point de vue des études phyto-chimiques, la composition des extraits aqueux et méthanolique a été mise en évidence par différents auteurs.

J.O. Adeboye & coll. **(2)**, ainsi que O.O. Adeyemi & coll. **(3)**, ont travaillé sur l'extrait aqueux et s'accordent sur sa composition à base de flavonoïdes, d'alcaloïdes, de tanins et de saponines. Antia B.S. et coll. ont révélé la présence de saponines, tanins, flavonoïdes, phlobatanins, alcaloïdes et polysaccharides **(20)**.

Quant à l'extrait méthanolique, J.O. Adeboye et coll. **(2)** y ont trouvé des alcaloïdes, des coumarines et des glucosides triterpéniques.

Du point de vue des études de toxicité et d'innocuité, Adeboye & coll. **(2)** ont montré dans leurs études que tous les rats traités avec 50 – 200mg/kg d'extrait aqueux de *Persea*

americana ont présenté des changements de comportement incluant étirement et prostration. Ces effets observés 4-7 mn après l'administration intra-péritonéale de l'extrait, étaient dose-dépendants. Aucun décès n'a été enregistré dans les 24h. Seulement l'un des rats traités avec 200mg/kg est mort le troisième jour. Aucun autre auteur n'a fait mention de décès d'animaux au cours de ses travaux.

Du point de vue des études pharmacologiques :

- Etudes à visée anti hypertensive **(43), (2), (26), (55)**.

Owolabi et coll. **(43)** ont procédé par une méthode invasive sur l'aorte isolée de rat. Les extraits de feuilles ont permis de réduire la vasoconstriction par inhibition de l'influx de calcium à travers les canaux calciques.

Adeboye et coll. **(2)** ont montré que les constituants des feuilles de *Persea americana* administrés par voie intraveineuse, induisent une baisse marquée de 2-3 minutes en moyenne de la pression artérielle. La courte durée a été attribuée à un métabolisme rapide. Hauhouot et coll. **(26)** quant à eux, ont évalué l'activité hypotensive chez le lapin, mais également la tolérance biologique du décocté de feuilles sèches de *Persea americana*. Ils ont observé que le produit n'a aucune incidence sur le rein, le foie, l'os et le pancréas endocrine ; qu'il entraîne une baisse significative de la kaliémie et de la cholestérolémie, et une augmentation de la cholestérolémie, tout comme Yapo et coll. **(55)**.

- Etude à visée anti inflammatoire et analgésique **(3)**

Ces activités ont été mises en évidence par Adeyemi & coll. **(3)**. Ils ont procédé par comparaison de l'activité de *Persea americana* à celles de l'Acide Acétyl Salicylique (AAS) et de la Morphine, et constaté que:

- o 1600mg/kg d'extrait de *Persea americana* produisent les mêmes effets que 10mg/kg d'AAS ;
- o 800mg/kg d'extrait de *Persea americana* produisent les mêmes effets que 2mg/kg de Morphine.

- Etude à visée antifongique **(16)**

Carman et coll. ont démontré cette activité antifongique par la mise en évidence du persin, composé antifongique dont la formule est (Z, Z)-2-hydroxy-4-oxohénicos-12-acétate 15-diène-1-yl.

- Etudes à visée antiulcéreuse**(8), (38)**

Bamidele & coll. **(8)** ont démontré une activité antiulcéreuse en constatant qu'à la dose de 200mg/kg, l'extrait de *Persea americana* réduit l'ulcération induite par l'Indométacine ou par le mélange Ethanol/Acide Chlorhydrique (HCl). À la même dose, l'extrait réduit également l'acidité gastrique.

L'étude de cette même activité par Oluwole et coll. **(38)**, a montré que les extraits aqueux et méthanolique n'étaient pas assez puissants pour réduire la sécrétion d'acide gastrique chez le rat, mais pouvaient inhiber la sécrétion acide stimulée par l'histamine, probablement par inhibition des récepteurs H2.

- Etude à visée anti-obésité **(14)**

Les résultats de l'étude menée par Brai B.I.C. et coll. **(14)** ont montré que l'extrait de feuilles de *Persea americana* augmente le catabolisme des lipides accumulés dans le tissu adipeux entraînant une diminution du gain moyen de poids corporel ; cela soulève la question de savoir si des concentrations plus élevées de l'extrait de feuilles réduiraient les niveaux de gras dans l'obésité et les maladies du foie, d'où l'action anti-obésité qu'on lui prête.

- Etude à visée antivirale

L'étude de De Almeida et coll. **(20)** a révélé qu'une perfusion de *Persea americana* laisse fortement inhibée le virus de l'herpès simplex de type 1 et de l'adénovirus de type 3.

Les résultats obtenus sur *Persea americana* ont démontré son intérêt médical **(2)** et son innocuité **(26)** à des doses usuelles et actives. Ses propriétés, ajoutées à sa culture aisée, à sa pérennité et sa disponibilité tout au long de l'année **(46)** font d'elle, une plante médicinale idéale à être transformée en une forme médicamenteuse.

Chapitre 3 : FORMULATIONS A BASE DE PLANTES

A partir des plantes, il est réalisé soit des formes primaires soit des formes élaborées. Généralement pour obtenir des formes élaborées, il faut passer par une étape d'extraction, dont il existe diverses méthodes.

I. PROCÉDES D'EXTRACTION (1)

Il existe divers procédés d'extraction fonction de la température du solvant et du temps de contact solvant-drogue. Ainsi, nous distinguons :

➤ La macération

La drogue est en contact avec le solvant à température ambiante.

➤ La digestion

La drogue est en contact avec le solvant à une température inférieure au point d'ébullition mais supérieure à la température ambiante.

➤ La décoction

La drogue est en contact avec le solvant à la température d'ébullition.

➤ L'infusion

La drogue est mise en contact avec le solvant à ébullition. On laisse refroidir la suspension.

➤ La lixiviation ou élution

Le solvant passe à travers la charge de solide.

➤ La percolation

Le solvant coule sur et à travers la charge de solide.

II. MISE AU POINT DES FORMES PRIMAIRES (1)

Les formes végétales primaires sont des compositions résultant de la transformation de la drogue généralement sèche, quelques fois stabilisée, et constituant l'un des moyens les plus simples et les plus rationnels possibles, d'administrer aux patients le potentiel actif de la drogue, qui doit être maintenu constant.

Elles existent sous différentes formes : liquide, pâteuse, solide.

Certaines s'administrent directement tel quel, cependant d'autres entrent dans la composition de formes galéniques plus élaborées (comprimés, suppositoires...).

Ce sont :

- Les espèces : drogues sèches divisées en fragments grossiers pour constituer des produits dont l'utilisation nécessitera une extraction préalable.

Lorsque l'extraction se fait avec de l'eau, on obtient soit des infusions, des décoctions ou des tisanes.

Ces espèces peuvent être commercialisées en vrac.

- Les poudres : elles doivent être caractérisées par l'origine, le nom du végétal et la granulométrie. On distingue :
 - Les poudres de plantes séchées
 - Les poudres de plantes titrées, qui sont réservées aux végétaux ayant une activité thérapeutique très marquée, et qui sont très toxiques. La quantité de substance active doit être établie avec exactitude.

Les poudres sont obtenues techniquement par deux opérations spécifiques : le broyage et le tamisage.

Il existe différentes catégories de poudres (grossière, demi fine, fine, très fine, extra fine).

Elles peuvent être utilisées tel quel ou sont des formes intermédiaires pour réaliser des formes finies.

- Les teintures : préparations alcooliques, liquides, résultant d'un traitement extractif exercé par l'alcool éthylique sur des drogues sèches.

Il existe une codification de ces teintures qui consiste à établir une correspondance entre la quantité de drogue et la quantité de teinture obtenue. Ainsi la pharmacopée française distingue :

- Les teintures au 1/5^e : une partie de drogue pour cinq parties de teinture obtenue

- Les teintures au 1/10^e (teinture héroïque) : une partie de drogue pour dix parties de teinture.

➤ Les alcoolatures : teintures particulières obtenues par extraction à partir d'une drogue fraîche ou stabilisée.

Ils sont généralement utilisés comme aromatisants dans des formes plus complexes.

➤ Les alcoolats : solutions extractives résultant d'une double opération (la macération qui permet l'extraction des substances actives, et la distillation pour récupérer les PA extraits en les séparant de l'alcool) effectuée sur des plantes fraîches ou sèches.

Ils sont généralement réservés aux substances actives aromatiques ou utilisés comme aromatisants.

➤ Les extraits : préparations obtenues en concentrant jusqu'à un degré déterminé, des solutés qui résultent d'un traitement extractif exercé sur des drogues végétales sèches par un solvant approprié.

Les solvants les plus utilisés sont l'eau, l'éthanol, l'éther, le glycol.

On distingue :

- Les extraits secs, qui sont des produits pulvérulents pour lesquels la presque totalité du solvant a été éliminée. Ils sont classiquement formulés en gélules ou en comprimés.
- Les extraits fluides, qui sont des solutions concentrées résultant d'une opération de macération ou de lixiviation suivie d'une concentration. Ils sont fluides, soit parce qu'ils contiennent toujours une certaine quantité de solvant, soit parce qu'ils renferment une substance lipophile qui leur donne cette consistance. Ils sont souvent mis dans les solutés buvables, les sirops et dans de nombreuses formes à usage externe.

- Les eaux distillées aromatiques : encore appelées eaux florales ou hydrolats, elles sont obtenues par entraînement à la vapeur d'eau des constituants volatiles. Elles sont de conservation difficile du fait de leur caractère aqueux.

Elles sont généralement utilisées comme aromatisant. Elles peuvent avoir un rôle thérapeutique (exemple de l'eau de laurier cerise, utilisé comme digestif). Elles doivent être conservées dans un lieu frais, à l'abri de la lumière, dans des flacons de verre coloré, pendant une courte durée, à cause de moisissures qui peuvent contaminer la préparation.

- Les huiles essentielles : encore appelées essences, ce sont des produits de compositions assez complexes qui renferment des substances volatiles. Les constituants actifs peuvent être plus ou moins modifiés au cours de la préparation.

Elles sont généralement obtenues par une distillation à la vapeur d'eau.

On leur attribue une toxicité non négligeable et une mauvaise tolérance après administration par voie orale.

Par voie interne, les essences peuvent être utilisées en solution alcoolique, sous forme de mellites ou de capsules molles.

Par voie externe, les essences peuvent être utilisées en solution alcoolique, sous forme de pommade, de crème, de gel ou d'émulsion.

- Les cigarettes : formes végétales se présentant sous forme de baguette, de consistance solide et très utilisées dans les cures de sevrage du tabac.
- Les mellites : préparations de consistance liquide contenant une quantité importante de miel qui joue là, le rôle d'édulcorant naturel.
- Les sirops : formes liquides renfermant une proportion importante de sucre, compris généralement entre 45 et 60%.

Les sirops de substance végétale sont obtenus en incorporant dans un sirop simple de sucre, la substance végétale pouvant se présenter sous forme d'extrait, de teinture, d'essence ou d'alcoolat.

- Les oenolés : préparations de consistance liquide dont le solvant est du vin.
- Les macérâts glycélinés : formes de consistance liquide issues de la macération dans de la glycérine. Les matières premières végétales servant à préparer les macérâts glycélinés sont généralement des tissus jeunes ou des bourgeons.

III. MISE AU POINT DES FORMES ELABOREES

Il s'agit de comprimés **(32)**, de gélules, de granulés pour suspension, de formes parentérales, de pommades **(11)** ou encore de crèmes **(5)**.

L'élaboration de formes améliorées à base de plantes est un processus minutieux nécessitant la connaissance des propriétés physico-chimiques, texturales et comportementales de la substance active principalement, et secondairement des autres substances adjuvants entrant dans la formule.

Les différentes étapes de ce processus sont les suivantes :

- **Etape 1** : la pré-formulation

Les objectifs de cette étape sont les suivants :

- Caractériser l'extrait (substance active) sur le plan physico-chimique (solubilité, pH, humidité, polymorphisme, etc.) et comportemental (aptitude à l'écoulement, tassement) ;
- Choisir la forme galénique en fonction de l'objectif thérapeutique et des propriétés de la substance active ;
- Choisir les excipients ;
- Choisir la méthode de préparation.

A l'issue de cette étape, une formulation qualitative pourra être proposée, et elle évoluera ensuite vers une formulation quantitative.

➤ **Etape 2 : la formulation (52)**

Elle prend place tout au long du processus de recherche et développement de formes pharmaceutiques et consiste à :

- Déterminer quantitativement et qualitativement la substance active et les excipients en fonction de la forme galénique et des opérations pharmaceutiques y conduisant ;
- Etudier le procédé de fabrication, son changement d'échelle et la production des premiers lots industriels.

La formulation utilise de nombreuses données nécessaires aux choix des excipients qu'elle est en charge de réaliser :

- Les données issues des études de pré-formulation réalisées sur la substance active ;
- Les données issues des études de caractérisation physique et technologique des excipients ;
- Les données issues des observations réalisées au cours de la mise en œuvre.

La forme « comprimé » ayant été retenue, le chapitre suivant portera sur son mode de réalisation.

Chapitre 4 : LES COMPRIMÉS

I. DEFINITION

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils ont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules **(31)**.

Ils sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale, néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau (comprimés dits effervescents par exemple). D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou de permettre l'absorption directe du médicament (comprimés sublinguaux). Certains comprimés peuvent être placés dans une autre cavité naturelle de l'organisme ou encore être introduits sous la peau (comprimés d'implantation). D'autres comprimés sont adaptés à la préparation de solutions injectables ou non **(31)**.

II. FORMULATION

II.1. Principe

Le principe de la fabrication **(31)** est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe. Il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer entre deux poinçons. Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières.

Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assurent un remplissage précis et rapide de la chambre de compression, et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable. Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif.

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois la présence d'adjuvants, et un traitement spécial, la granulation, pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont :

- Une cohésion suffisante entre les grains,
- Et un délitement facile.

II.2. Excipients

Les adjuvants ou excipients sont des substances ou mélanges de substances inactives par elles mêmes sur la maladie, mais qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament. Ils peuvent jouer un rôle important dans la libération du PA et modifier son activité thérapeutique **(7)**.

Ils ont pour rôles de :

- Faciliter l'administration des PA ;
- Améliorer l'efficacité du PA ;
- Assurer la stabilité et la conservation du médicament jusqu'à la limite d'utilisation fixée.

Leur but est de transporter le médicament jusqu'au lieu d'absorption par l'organisme.

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent :

II.2.1. Diluants

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant, neutralité, acidité ou alcalinité... Ils peuvent être extrêmement divers : amidons, lactose, sels minéraux...

II.2.2. Liants ou agglutinants

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent pas l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique. En solution, ils sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces. Ils sont tout aussi diversifiés : gommes arabique et adragante, méthylcellulose et carboxyméthylcellulose, gélatine, amidons (très utilisés sous forme d'empois mais aussi à l'état sec)...

II.2.3. Lubrifiants

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication :

- Amélioration de la fluidité du grain donc remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant). Exemple : talc, amidons, poudres de silice...
- Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti-adhérent). Exemple : stéarate de magnésium (ou calcium, zinc, aluminium), acide stéarique...
- Réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir anti-friction). Exemple : stéarate de magnésium (ou calcium, zinc, aluminium), acide stéarique...

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux comprimés.

En général le lubrifiant est ajouté au grain juste avant la compression sous forme de poudre très fine qui se répartit à la surface des particules. La quantité de lubrifiant est assez faible : 0,5 à 2% du grain habituellement.

II.2.4. Délitants ou désagréants

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs.

Le choix des adjuvants est un problème assez complexe. Les adjuvants n'ont pas exactement les mêmes propriétés et il faut les choisir souvent par tâtonnement en tenant compte des incompatibilités possibles et du mode d'administration désiré (comprimés solubles ou non, à sucer, à avaler ou à croquer...).

Le choix de la proportion d'adjuvants à utiliser demande de nombreux essais et pour chacun de ceux-ci, il est nécessaire de faire des contrôles de dureté, de délitement, d'effritement etc. Un excès de l'un d'entre eux a toujours des inconvénients : un peu trop de liant retarde le délitement, trop de lubrifiant rend le comprimé plus friable, etc.

III. PROCÉDES DE FABRICATION

Trois différentes méthodes peuvent être utilisées pour produire des comprimés. Ces méthodes sont:

- La compression directe ;
- La compression après granulation humide ;
- La compression après granulation sèche.

III.1. Compression directe

C'est le procédé par lequel les comprimés sont fabriqués directement à partir d'un mélange de poudre sans modification des caractéristiques physiques, grâce à des adjuvants spéciaux (amidons modifiés, dérivés de la cellulose, silice spécialement préparée...). Tous les constituants doivent alors être de granulométrie bien déterminée et de densités voisines. Les poudres utilisées doivent posséder un écoulement rapide et uniforme permettant d'avoir un comprimé ayant une dureté et une friabilité adéquates.

Cette technique de compression est intéressante, mais son utilisation par rapport à la granulation est peu importante car il existe très peu de substances qui peuvent être comprimées directement à cause des problèmes de stabilité et de compressibilité.

Elle s'effectue dans une chambre de compression dont le volume est adapté à la dose médicamenteuse. La chambre de compression est limitée latéralement par les parois de la matrice et aux deux extrémités par des surfaces mobiles appelées poinçons et dont le mouvement vertical assure la compression.

Dans la pratique, la méthode n'est utilisable que si la proportion de PA est assez faible.

III.2. Granulation et compression

La granulation est le mode de préparation des comprimés le plus utilisé ; son but est de transformer une poudre (principe actif + excipient) en agrégats solides plus ou moins denses appelés grains.

Il existe deux méthodes de granulation : la granulation par voie humide et la granulation par voie sèche.

III.2.1. Granulation par voie humide

Les différentes étapes sont les suivantes :

- Mélanger principe actif et excipient dans un mélangeur,
- Humecter le mélange avec un liquide de mouillage additionné ou non d'un liant. Le liquide de mouillage ne doit dissoudre que légèrement la poudre, pour cela on utilise souvent l'eau,
- Procéder à la granulation proprement dite. Pour cela, la pâte est contrainte à passer à travers une surface perforée (granulateur rotatif) ou une grille calibrée (granulateur oscillant).
- Sécher les grains dans une étuve ou dans un lit d'air fluidisé $T^{\circ}=30$ à 60°C
- Tamiser à travers les mailles d'une colonne de tamis.
- Passer à la compression.

III.2.2. Granulation par voie sèche

Elle est utilisée lorsque le principe actif est thermosensible, hydrolysable ou très soluble dans le liquide de mouillage. Les différentes étapes sont les suivantes :

- Mélanger principe actif et excipient,
- Ajouter le liant sous forme de poudre sèche,

- Procéder à un compactage ou pré-compression qui est une compression à l'aide de presses (presses à comprimer, presses à cylindres),
- Broyer les briquettes ou plaques obtenues,
- Tamiser les grains résultant de cette opération de broyage.

Ce procédé est plus long, cher et utilisé en dernier recours.

IV. CONTROLES DE QUALITE (31)

Comme pour toutes les formes pharmaceutiques, les contrôles sont à effectuer sur les matières premières, sur les phases intermédiaires en cours de fabrication et sur les produits finis.

IV.1. Contrôles des matières premières

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants, il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières, en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré.

IV.2. Contrôles en cours de fabrication

Ils sont réalisés sur le mélange pulvérulent pour évaluer l'**homogénéité** du mélange et les propriétés d'**écoulement**, ainsi que l'**aptitude au tassement**.

- L'aptitude au tassement a pour but de voir si la poudre est apte à se rassembler, à se réorganiser dans les matrices de compression. Elle se mesure à l'aide d'une éprouvette graduée en verre de 250 ml. Il s'agit d'étudier la densification des matériaux pulvérulents, placés dans une éprouvette, sous l'effet de chutes successives et normalisées.

100g de poudre sont versés dans l'éprouvette. La séquence adoptée pour le nombre de chutes est la suivante : 0, 10, 500. L'essai est réalisé cinq fois. Les volumes sont notés V_0 (volume vrac), V_{10} (après 10 coups), V_{500} (après 500 coups).

La différence $V_{10}-V_{500}$ est calculée, et une différence supérieure à 20 ml est significative d'un mauvais écoulement et donc d'une phase de tassement importante pendant le cycle de compression.

- L'aptitude à l'écoulement : son but est de voir le comportement de la poudre, de la trémie d'alimentation à la chambre de compression, en passant par le sabot distributeur. Le temps obtenu doit être inférieur à 10 secondes. Cet essai nécessite l'emploi d'un entonnoir normalisé, d'une potence et d'un chronomètre. Il consiste à chronométrer le passage (t) de 100g de poudre à travers un entonnoir normalisé.
- L'**analyse granulométrique** des grains obtenus : le matériel utilisé à cet effet est composé d'une tamiseuse, de tamis avec différentes ouvertures de mailles et d'une balance de précision.

IV.3. Contrôle des comprimés finis

Ces essais sont effectués sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés terminés. En général, ils sont faits avant le conditionnement des comprimés.

- **Uniformité de masse** : Il est réalisé sur 20 comprimés et consiste à peser individuellement 20 comprimés du lot prélevés au hasard, et à déterminer les paramètres suivants :
 - la masse moyenne : M_{moy}
 - l'écart-type (**S**)
 - l'intervalle de confiance (**IC**) de la masse moyenne au risque $\alpha = 0,05$.

Pour se faire, une balance de précision est utilisée.

La masse individuelle de 2 au plus, des 20 comprimés, peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau; mais la masse d'aucun comprimé ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Tableau II: NORMES D'UNIFORMITE DE MASSES DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE POUR LES COMPRIMES NON ENROBES ET PELLICULES

FORME PHARMACEUTIQUE	MASSE MOYENNE M_{moy}	ECARTS LIMITES EN POURCENTAGE DE LA MASSE MOYENNE
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	$M_{moy} \leq 80\text{mg}$	10
	$80\text{mg} < M_{moy} < 250\text{mg}$	7,5
	$M_{moy} \geq 250\text{mg}$	5

L'appareil utilisé pour cet essai est une balance de précision.

- **Uniformité de teneur** : cet essai est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.
Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les comprimés dont la teneur en substance active est inférieure à 2mg ou dans lesquels la substance active représente moins de 2% de la masse totale satisfont à cet essai.
- **Friabilité** ou résistance à l'effritement : ce test est réalisé sur un lot de 10 comprimés, à l'aide d'un friabilisateur; appareil composé d'un cylindre transparent muni de chicane et actionné par un moteur. Le mode opératoire suivant doit être respecté :
 - Dépoussiérer soigneusement puis peser simultanément les 10 comprimés (soit m_i la masse initiale).
 - Introduire cet échantillon dans le tambour puis réaliser 100 rotations à raison de 20 rotations/min pendant 5 min.
 - Dépoussiérer les comprimés comme précédemment puis peser de nouveau (soit m_f la masse finale).
 - Calculer l'indice de friabilité I :
$$I = \frac{(m_i - m_f)}{m_i}$$

La perte de masse maximale considérée comme acceptable est de 1%.

- **Dureté** ou résistance à la rupture : cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

L'appareil de SCHLEUNIGER est utilisé. Il est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre ; la surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens de déplacement. Il est décrit par la Pharmacopée européenne.

Le contrôle de cet aspect s'effectue sur 10 comprimés selon le mode opératoire suivant :

- Placer le comprimé entre les mâchoires de l'appareil.
- Déclencher l'appareil : les mâchoires viennent serrer le comprimé jusqu'à la rupture.
- Noter la valeur indiquée par l'appareil (en kilo Pascal (kP)).

Avant chaque détermination, il faut éliminer tout débris de comprimé sur les mâchoires.

Les résultats sont exprimés en donnant la valeur moyenne, les valeurs minimale et maximale des forces mesurées. Toutes ces valeurs sont exprimées en Newtons (1kP = 9,80665 N).

Les comprimés doivent avoir une dureté suffisante (soit > 40 N).

- **Essai de désagrégation ou délitement:** il est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales décrites dans la pharmacopée.

L'appareillage permettant d'effectuer cet essai est composé d'un panier porte-tubes, d'un vase cylindrique destiné à contenir le liquide d'immersion, d'un système thermostatique permettant de maintenir le liquide à une température comprise entre 35-39°C, et d'un dispositif servant à imprimer au panier porte-tubes un mouvement vertical. Il se fait sur 6 comprimés.

L'essai est satisfaisant si les 6 échantillons sont désagréés en moins de 15 minutes pour les comprimés nus.

- **Essai de dissolution:** il vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales aux exigences de dissolution.

Ce test utilise divers appareils décrits par la Pharmacopée européenne (appareil à panier, appareil à palette, appareil à pistons, cellule à flux continu).

Les drogues végétales et préparations à base de drogues végétales présentes dans la forme « comprimé » ne sont pas soumises aux dispositions de ce paragraphe.

PARTIE II :

ETUDE
EXPERIMENTALE

Chapitre 1 : MATERIEL ET METHODES

Cette étude débutée le 23 Juillet 2012, a été effectuée conjointement au département de Pharmacie Galénique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (SPB) de l'Université Félix Houphouët-Boigny, au Laboratoire National de la Santé Publique (Zone 3), au Centre National de Recherches Agronomiques (Bingerville et Port-Bouet) et au Centre Suisse des Recherches Scientifiques (Adiopodoumé). Elle a pris fin le 17 Novembre 2013.

I. MATERIEL

I.1. Matières premières et réactifs

- Substances actives : feuilles de *Persea americana* ;
- Eau distillée ;
- Méthanol LR (référence 67-56-1) ;
- Amidon d'igname (variété Klenglè) préparé au laboratoire de galénique de l'UFR SPB ;
- Stéarate de magnésium(référence: C.P.F. n° D 16359);
- Talc(référence 991476H);
- Méthyl cellulose (référence WX8A060682ZY) ;
- Gomme arabique(référence 9000-01-5) ;
- Silice (référence 7631-86-9) ;
- Propanol R (référence 67-63-0) ;
- Ethanolà 70°C.

I.2. Appareillage

- **Extraction et contrôle des extraits**

Le matériel utilisé est composé de :

- Une balance de précision SARTORIUS type BP6100 n°60706671 (Allemagne), à affichage digital au 10^e ;

- Une plaque chauffante;
- Un évaporateur rotatif type HEIDOLPH HB Control;
- Un lyophilisateur de marque Telstar;
- Un entonnoir normalisé;
- Une éprouvette graduée en plastique de 250 ml ;
- Un bain marie MEMMERT type Rostfret n°790141 (Suisse)
- Un chromatographe en phase gazeuse.

- **Formulation et contrôles**

- Un chromatographe en phase gazeuse *Dionex ASE200* ;
- Un pHmètre Toledo ;
- Une balance de précision SARTORIUS type BP6100 à affichage digital ;
- Un portier et un pilon ;
- Une colonne de tamis modèle AFNOR de type PROLABO (France) et de différentes ouvertures de mailles (0.710 mm ; 0.315 mm ; 0.200 mm ; 0.150 mm ; 0.125 mm);
- Une balance de précision SARTORIUS de type BP221S n°12109830 (Allemagne) à affichage digital au 10.000^e ;
- Un mélangeur à bras TURBULA TA3R ;
- Une comprimeuse à fonctionnement alternatif de chez FORGERAIS type OA n°44138400 (France) munie de deux poinçons ;
- Un duromètre SCHLEUNIGER type 2E/205 (Suisse)(**annexe 1**) ;
- Un friabilisateur ERWEKA type TA3R n°4387 (Allemagne) (**annexe 2**);
- Un délitest PHARMATEST type PTZ n°6027 (Allemagne)(**annexe 3**).

II. METHODES

II.1. Cueillette et identification botanique

Les feuilles de *Persea americana* ont été cueillies et mises à sécher pendant 20 jours à l'air ambiant. La cueillette a été faite par le botaniste du Centre Suisse de Recherches Scientifiques, dans un champ de manioc se trouvant dans une forêt dégradée du CNRA (Centre National de Recherches et d'Agronomie) route de la ville de Dabou, Km17.

II.2. Préparation des extraits

Cette extraction fait appel à une méthode reproductible dans les conditions de travail au laboratoire et réalisable en milieu industriel (2).

Les différentes étapes étaient les suivantes :

- Séchage des feuilles ;
- Broyage et réduction en poudre fine ;
- Macération de 100g de poudre avec 4 litres de solvant (eau distillée, méthanol) pendant 60h avec l'eau distillée et 12h avec le méthanol, avec agitation à l'aide d'un barreau aimanté ;
- Filtration sur coton hydrophile, afin de recueillir le filtrat ;
- Séchage de ce filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif ou d'un lyophilisateur, pour donner l'extrait actif de la plante.

II.3. Caractérisation des extraits

II.3.1. Détermination de la teneur en méthanol (45)

La chromatographie en phase gazeuse a été utilisée.

Principe de la méthode : cette technique permet la séparation des molécules d'un mélange éventuellement très complexe de nature très diverses. Elle s'applique principalement aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition. Le mélange à analyser est vaporisé à l'entrée d'une *colonne*, qui renferme une substance active solide ou liquide appelée *phase stationnaire*, puis il est transporté à travers celle-ci à l'aide d'un *gaz porteur* (ou *gaz vecteur*). Les différentes molécules du mélange vont se séparer et sortir de la colonne les unes après les autres après un certain laps de temps qui est fonction de l'affinité de la phase stationnaire avec ces molécules.

Les différentes étapes étaient les suivantes :

Etape 1 : Préparation des différentes solutions :

- La solution d'étalon interne, qui contient 2.5% V/V de Propanol R dans l'éthanol R1.

- La solution à examiner (a) : à un certain volume du distillat, ajouter 2.0 ml de solution d'étalon interne. Ajuster la teneur en éthanol à 10.0 pour cent V/V en complétant à 50 ml avec de l'eau R ou en ajoutant de l'éthanol R1.
- La solution à examiner (b) : ajuster la teneur en éthanol d'un certain volume du distillat à 10.0 pour cent V/V en complétant à 50 ml avec de l'eau ou en ajoutant de l'éthanol R1.
- La solution témoin (a) : préparer 50 ml d'une solution contenant 2.0 ml de solution d'étalon interne, 3.0 ml d'éthanol R1, 0.05 ml pour cent V/V de 2-propanol R et du méthanol anhydre R en quantité suffisante pour obtenir au total 0.05 pour cent V/V de méthanol compte tenu de la teneur en méthanol de l'éthanol R1.
- La solution témoin (b) : préparer une solution d'éthanol R1 à 10.0 pour cent V/V contenant 0.0025 pour cent V/V de méthanol R et 0.0025 pour cent V/V de 2-propanol R.

Etape 2 : Préparation de la colonne. Dans la colonne, de dimensions l=30 m, et diamètre = 0.53mm, placer de la silice fondue. La phase stationnaire est le poly[(cyanopropyl)(phényl)][diméthyl]siloxane R ; avec une épaisseur du film de 3 µm.

Etape 3 : Détermination des différents paramètres de l'essai :

- Le gaz vecteur est l'hélium pour chromatographie R.
- Le débit est de 2 ml/min.
- Le rapport de division est de 1:10
- La température est définie en fonction des parties du dispositif : pour la colonne, dans les intervalles de temps respectifs de 0-5 min et 5-15 min, les températures sont de 35° et de 35-85°, tandis que dans la chambre à injection et le détecteur, elles sont de 250°.

La détection se fait par ionisation de flammes.

Les teneurs en méthanol sont calculées par rapport à l'échantillon initial.

II.3.2. Détermination de la teneur en eau (4)

Réalisée uniquement sur les extraits aqueux, elle a été déterminée selon la méthode décrite par l'AFNOR (1986). Le principe de cette méthode repose sur la perte de poids de l'échantillon à 105°C pendant un temps permettant une élimination de l'eau et des matières volatiles. Une prise d'essai de 1g est pesée dans une capsule en verre préalablement tarée. La capsule contenant l'échantillon est introduite à l'étuve réglée à 105°C pendant une heure. Elle est ensuite retirée et pesée après refroidissement au dessiccateur. La teneur en eau (Te) est exprimée en pourcentage de masse comme suit :

$$Te = (m_2 - m_3) \times 100 / (m_2 - m_1)$$

Avec :

m_1 = masse du verre de montre

m_2 = masse verre de montre + extrait avant passage à l'étuve

m_3 = masse verre de montre + extrait après séchage à l'étuve

II.3.3. Détermination du pH

Le pH a été mesuré électroniquement au moyen d'un pH-mètre à lecture directe de type METLER TOLEDO, en utilisant une électrode de verre et de référence au chlorure de potassium-calomel à saturation. Le pH-mètre a été étalonné avec des solutions tampon de phtalate et de phosphate selon les instructions fournies par le fabricant et les électrodes ont été longuement rincées. L'électrode a ensuite été séchée et plongée dans un bécher contenant une solution à 10% d'extrait, de manière à ce qu'elle baigne bien dans la solution. Enfin, nous avons branché l'appareil sur l'échelle de lecture et avons noté le pH à 0,001 unité près.

II.3.4. Solubilité dans l'eau

Elle a été déterminée par la méthode des ajouts successifs.

Des volumes d'eau ont été ajoutés successivement à environ 0,1 g d'échantillon, à température ambiante, dans un flacon gradué de 10 ml fermé par un bouchon en verre.

Après chaque ajout d'eau, le mélange était agité à l'aide d'un agitateur magnétique, pendant 10 minutes. L'aspect a ensuite été observé afin de vérifier si l'échantillon était complètement dissous. Si des parties non dissoutes de l'échantillon subsistaient après l'addition de 10 ml d'eau, l'essai se poursuivait dans un flacon gradué de 100 ml jusqu'à dissolution complète de la poudre.

II.4. Mise au point des formules de comprimés

Les réflexions sur l'HTA, maladie chronique, doivent donner lieu à la mise au point de formes permettant une administration facile, et donc une bonne observance thérapeutique. D'où le choix de la forme comprimé.

Les caractéristiques physico-chimiques des extraits ont été des facteurs déterminants pour le choix des excipients à utiliser pour la réalisation des comprimés.

La quantité d'extrait a été déterminée à partir des travaux de Adeboye et coll. **(2)**.

Les différentes étapes successives de la formulation ont été les suivantes :

1. A partir de la dose active d'extrait déterminée sur l'animal, la dose unitaire par comprimé a été évaluée pour une administration biquotidienne d'un comprimé;
2. La quantité de diluant a été déterminée dans la proportion de 70-90% de la masse théorique du comprimé de sorte à obtenir une poudre homogène ;
3. Le mélange extrait et diluant a été évalué au niveau de ses propriétés d'écoulement et de tassement ; l'indice adimensionnel de Carr (C%) a été calculé pour apprécier la coulabilité et émettre une hypothèse sur la compressibilité des mélanges. Sa formule est la suivante :

$$\text{Indice de Carr } C\% = \frac{(p_{\text{tassée}} - p_{\text{vrac}}) \times 100}{p_{\text{tassée}}} = \frac{(V_{\text{vrac}} - V_{\text{tassée}}) \times 100}{V_{\text{vrac}}}$$

Avec :

ρ = masse volumique de la poudre

V = volume de la poudre

Classification:

C%	Coulabilité	Produits types
5 - 18	Très bonne	Granulé, sable sec...
18 – 22	Bonne	Poudres avec peu de fines
22 – 33	Médiocre	Poudres avec fines
33 – 38	Mauvaise	Poudres cohésives
>38	Très mauvaise	Poudres très cohésives

4. Selon les valeurs des paramètres d'écoulement et de tassement, le choix de la méthode de compression a été fait. Ce choix s'est porté sur la méthode de granulation par voie humide parce que les propriétés évaluées n'étaient pas optimales pour une compression directe et l'extrait actif supportait bien l'élévation de la température ;
5. La méthode de granulation humide étant choisie, nous avons fait la sélection des liants en donnant la priorité à ceux issus des matières premières locales et évalués par le laboratoire de galénique de l'UFR SPB dans des études antérieures. Ce choix constitue un facteur déterminant de la qualité du comprimé sur le plan de la dureté et du délitement. Le liant a été ajouté sous forme de solution et progressivement jusqu'à obtenir une masse à granuler. Cette étape de mouillage influe sur la compressibilité des grains ;
6. Les grains obtenus ont été séchés. Le mode de séchage et la température de séchage sont importants. En effet un séchage trop important provoque la pulvérisation des grains au cours de la compression. Une certaine humidité est nécessaire pour assurer une meilleure liaison des grains entre eux ;
7. Les grains séchés ont été calibrés pour retenir des grains de taille homogène. Un essai d'écoulement a aussi été réalisé pour vérifier la fluidité des grains et l'effet de la

granulation humide sur les propriétés d'écoulement et de tassement ; l'indice adimensionnel de Carr (C%) a également été calculé ;

8. Le choix d'un lubrifiant a été fait selon les propriétés des grains. Les grains s'écoulant bien, le choix s'est porté sur un lubrifiant anti adhérent. Le mélange grains et lubrifiant a été réalisé dans un mélangeur Turbula de façon à obtenir un produit homogène avec une répartition uniforme du lubrifiant. La masse théorique du comprimé a été calculée, pour la comparer à la masse réelle obtenue après compression. Elle se calcule comme suit :

$$\text{Masse théorique (m}_t\text{)} = \text{masse phase interne} + \text{masse phase externe}$$

Avec :

Masse phase interne = masse extrait + masse diluant + masse liant

Masse phase externe = masse lubrifiants + masse excipients ajoutés en phase externe.

9. Le mélange grains et lubrifiant a été immédiatement passé à la compression. Sur la machine à comprimer Forgerais, les interventions se sont faites sur le volume de la chambre de compression et sur la force du poinçon supérieur. L'intervention sur le volume de la chambre de compression a permis d'obtenir la masse théorique de comprimé renfermant la dose active calculée de l'extrait. Les variations de la force du poinçon supérieur ont permis de moduler la dureté des comprimés aux valeurs répondant aux normes de la Pharmacopée européenne.

De toutes les formulations réalisées, celle répondant à toutes les qualités exigées des comprimés a été retenue. La formule a ensuite été améliorée et a fait l'objet de contrôles galéniques.

II.5. Contrôle qualité des comprimés finis

Les contrôles réalisés sont ceux de la pharmacopée européenne 8^e édition (45). Il s'agit de :

- Examen macroscopique des comprimés à l'œil nu.
- Test d'uniformité de masse à l'aide d'une balance de précision SARTORIUS de type BP221S n°12109830 (Allemagne) à affichage digital au 10.000^e.
- Tests de dureté avec l'appareil de SCHLEUNIGER type 2E/205 (Suisse), et de friabilité avec le friabilisateur ERWEKA type TA3R n°4387 (Allemagne).
- Test de désagrégation à l'aide du PHARMATEST type PTW II (Allemagne).

Chapitre 2 : RESULTATS

I. CUEILLETTE ET IDENTIFICATION BOTANIQUE

Les feuilles ont bien été identifiées sur le plan botanique ; il s'agit effectivement des feuilles de *Persea americana* Mill. (Lauraceae).

II. PREPARATION DES EXTRAITS

Les aspects macroscopiques et les rendements des différents extraits sont présentés dans le tableau III:

Tableau III : ASPECTS MACROSCOPIQUES ET RENDEMENTS DES DIFFERENTS EXTRAITS

TYPES D'EXTRAITS	ASPECTS MACROSCOPIQUES	RENDEMENTS (R=m
Extrait méthanolique	Substance verdâtre et visqueuse, odeur agréable, saveur amère	R = 22 ± 0,4%
Extrait aqueux	Après lyophilisation Poudre marron foncé, odeur agréable, saveur amère	R = 18,55 ± 0,2%
	Après évaporation sous vide Cristaux marron foncé, odeur agréable, saveur amère	R = 17,27 ± 0,01%

L'extraction méthanolique a donné un meilleur rendement (22%) que les extractions aqueuses.

L'extrait aqueux obtenu après lyophilisation était sous forme pulvérulente contrairement aux autres extraits.

III. RESULTATS DE LA CARACTERISATION DES EXTRAITS

Les résultats des différents essais de caractérisation sont présentés dans le tableau IV

Tableau IV : RESULTATS DE LA CARACTERISATION DES EXTRAITS

TYPES D'EXTRAITS	TENEUR EN METHANOL	TENEUR EN EAU	pH	SOLUBILITE DANS L'EAU	
Extrait méthanolique	2253 ppm	-	4,5 ± 0,1	Suspension	
Extraits aqueux	Après lyophilisation	-	13,42 ± 0,01%	6,89 ± 0,05	Solution
	Après évaporation sous vide	-	19,95 ± 0,01%	6,73 ± 0,2	Solution

La teneur en méthanol dans les extraits méthanoliques, égale à 2253 ppm, était inférieure à la valeur de 3000 ppm donnée par la Pharmacopée Européenne (45) et définissant la limite tolérée par l'organisme.

L'extrait aqueux obtenu après la lyophilisation a présenté une teneur en eau (13,4%) significativement inférieure à celle de l'extrait aqueux après évaporation sous vide (19,9%). Avec les extraits aqueux, la solubilisation dans l'eau a donné des solutions ; tandis qu'avec l'extrait méthanolique une suspension a été obtenue.

Le pH des extraits aqueux (6,7 ± 0,2) n'était pas différent de celui de l'intestin, tandis que celui de l'extrait méthanolique (4,5 ± 0,1) était proche de celui de l'estomac.

A ce stade, nous aurions pu utiliser ces 3 types d'extraits pour la suite de nos travaux. Cependant, nous avons préféré continuer avec l'extrait méthanolique et l'extrait aqueux sec obtenu après évaporation sous vide, compte tenu du coût de la lyophilisation et de la disponibilité du lyophilisateur.

IV. FORMULATION DES COMPRIMES

Dans toutes les formules réalisées, les rôles des différents excipients utilisés étaient les suivants :

- Diluant : Amidon d'igname (variété Klênglê)
- Liants :
 - Empois d'amidon d'igname (variété Klênglê) 5%, 10%, 15%
 - Méthylcellulose 2%, 3%
 - Gomme arabique 3%, 5%
- Lubrifiants :
 - Agent d'écoulement : Talc
 - Anti collage, anti adhérent : Stéarate de magnésium.

IV.1. FORMULATIONS UNITAIRES A BASE DE L'EXTRAIT METHANOLIQUE

IV.1.1. Caractérisations comportementales de l'extrait des grains

A partir de l'extrait méthanolique d'aspect visqueux, un mélange a été réalisé avec le diluant pour donner une poudre. A partir de ce mélange, une granulation humide a été réalisée pour donner des grains. Les propriétés comportementales du mélange extrait et diluant et des grains obtenus sont présentées dans le tableau V.

Tableau V : CARACTERISATIONS COMPORTEMENTALES DE L'EXTRAIT METHANOLIQUE ET DE SES GRAINS

FORMULE	QUANTITES	MELANGE EXTRAIT + DILUANT		GRAINS	
		TEMPS D'ÉCOULEMENT (s)	TASSEMENT V ₀ - V ₅₀₀ (INDICE DE CARR C%)	TEMPS D'ÉCOULEMENT (s)	TASSEMENT V ₀ - V ₅₀₀ (INDICE DE CARR C%)
Extrait Amidon de klenglê Empois d'amidon de klenglê 5%	750 mg 1900 mg 62 mg	T = infini	V ₀ = 100 ml V ₅₀₀ = 58 ml (C = 42%)	T = infini	V ₀ = 160 ml V ₅₀₀ = 116 ml (C = 27,5 %)
Extrait Amidon de klenglê Méthylcellulose 2%	500 mg 300 mg 70 mg	T = infini	V ₀ = 65 ml V ₅₀₀ = 37 ml (C = 43%)	T = infini	V ₀ = 115 ml V ₅₀₀ = 92 ml (C = 20%)
Extrait Amidon de klenglê Empois d'amidon de klenglê 10%	500 mg 500 mg 120 mg	T = infini	V ₀ = 89 ml V ₅₀₀ = 58 ml (C = 34%)	T = infini	V ₀ = 135 ml V ₅₀₀ = 115 ml (C = 15%)

Les mélanges extrait méthanolique + diluant, ainsi que les grains obtenus à partir de ces mélanges, ont montré des temps d'écoulement infinis, supérieurs aux 10 secondes recommandées par la Pharmacopée Européenne.

Ces mélanges extrait méthanolique + diluant, avec des indices de Carr supérieurs à 33%, ont présenté une mauvaise coulabilité.

Cependant les grains obtenus à partir de ces mélanges ont présenté des indices de Carr de 15 à 27%, donc une coulabilité très moyenne et une compressibilité à peu près acceptable.

Les caractéristiques des grains obtenus vont justifier l'utilisation de lubrifiant comme agent d'écoulement.

IV.1.2. Essais de comprimabilité des grains

La comprimabilité est l'aptitude de la poudre ou de l'ensemble des grains à présenter de la cohésion sous l'influence d'une pression, donc à donner des comprimés répondant aux caractéristiques souhaitées.

Les grains obtenus à partir de l'extrait méthanolique étant compressibles, des essais de comprimabilité ont été effectués, en faisant varier la nature et la quantité de lubrifiants (sulfate de magnésium, talc).

Les variables ont également porté sur la pression exercée par la comprimeuse (13 N ; 13,5 N ; 14 N ; 14,5 N ; 15N). C'est la pression de 13 N qui nous a permis d'obtenir de bons paramètres au cours de la pré formulation ; cette valeur de pression a donc été retenue pour la suite des travaux.

Les diverses formules testées, sont répertoriées dans le tableau VI.

Tableau VI : FORMULATIONS UNITAIRES A BASE DE L'EXTRAIT METHANOLIQUE

FORMULES/COMPOSANTS	QUANTITES	OBSERVATIONS (n=3)
1 Extrait Amidon de klenglê Empois d'amidon de klenglê 5% Stéarate de magnésium	750 mg 1900 mg 62 mg 1%	Comprimés friables Friabilité= 2,6% (>1%)
2 Extrait Amidon de klenglê Empois d'amidon de klenglê 5% Stéarate de magnésium Talc	750 mg 1900 mg 62 mg 1% 1%	Dureté nulle D = 0 N
3 Extrait Amidon de klenglê Méthylcellulose 2% Talc	500 mg 300 mg 70 mg 1%	Dureté nulle D = 0 N
4 Extrait Amidon de klenglê Méthylcellulose 2% Talc Stéarate de magnésium	500 mg 300 mg 70 mg 1% 1%	Bonnedureté (73N>40N) Pas de délitement
5 Extrait Amidon de klenglê Méthylcellulose 2% Talc Stéarate de magnésium Amidon de klenglê	500 mg 300 mg 70 mg 1% 1% 10%	Bonne dureté (52N>40N) Mauvaise friabilité (3,05%> 1%) Bon délitement (t=40s< 15mn)
6 Extrait Amidon de klenglê Empois d'amidon de klenglê 10% Stéarate de magnésium Talc	500 mg 500 mg 120 mg 1% 1%	Faible dureté (27N< 40N) Mauvaise friabilité (3,1%> 1%) Pas de délitement
7 Extrait Amidon de klenglê Empois d'amidon de klenglê 10% Stéarate de magnésium Amidon de klenglê	500 mg 500 mg 120 mg 1% 10%	Faible dureté (23N< 40N) Friabilité acceptable (1,2%) Pas de délitement
8 Extrait Amidon de klenglê Empois d'amidon de klenglê 10% Stéarate de magnésium Talc Amidon de klenglê	500 mg 500 mg 120 mg 1% 1% 10%	Faible dureté (20N< 40N) Mauvaise friabilité (2%> 1%) Bon délitement (t=2'52mn< 15mn)

Aucune formule n'a permis d'obtenir des comprimés présentant des paramètres de dureté, de friabilité et de délitement conformes aux normes. Certains étaient friables, d'autres présentaient une mauvaise dureté, et d'autres encore ne se délitait pas.

IV.2. FORMULATIONS UNITAIRES A BASE DE L'EXTRAIT AQUEUX

IV.2.1. Caractérisations comportementales de l'extrait et des grains

Les essais d'écoulement et de tassement ont été effectués sur le mélange extrait aqueux + diluant, et sur les grains obtenus à partir de ce mélange.

Les résultats de ces essais sont présentés dans le tableau VII.

Tableau VII : CARACTERISATIONS COMPORTEMENTALES DE L'EXTRAIT AQUEUX ET DE SES GRAINS

FORMULE	QUANTITES	MELANGE EXTRAIT + DILUANT		GRAINS	
		TEMPS D'ÉCOULEMENT (s)	TASSEMENT V ₀ - V ₅₀₀ (INDICE DE CARR C%)	TEMPS D'ÉCOULEMENT (s)	TASSEMENT V ₀ - V ₅₀₀ (INDICE DE CARR C%)
Extrait Amidon de klenglê Empois d'amidon de klenglê 10%	500 mg 500 mg 310 mg	T = 5 s	V ₀ = 89 ml V ₅₀₀ = 75 ml (C=15,7%)	T = 3 s	V ₀ = 200 ml V ₅₀₀ = 175 ml (C=12,5%)
Extrait Amidon de klenglê Empois d'amidon de klenglê 15%	500 mg 500 mg 330 mg	T = 5 s	V ₀ = 89 ml V ₅₀₀ = 77 ml (C=13,5%)	T = 3 s	V ₀ = 205 ml V ₅₀₀ = 188 ml (C=8,3%)
Extrait Amidon de klenglê Gomme arabique 5%	500 mg 500 mg 150 mg	T = 5 s	V ₀ = 89 ml V ₅₀₀ = 69 ml (C=22,4%)	T = 4 s	V ₀ = 198 ml V ₅₀₀ = 179 ml (C=9,5%)
Extrait Amidon de klenglê Gomme arabique 3%	500 mg 500 mg 570 mg	T = 5 s	V ₀ = 89 ml V ₅₀₀ = 72 ml (C=19,1%)	T = 4 s	V ₀ = 210 ml V ₅₀₀ = 198 ml (C=5,7%)
Extrait Amidon de klenglê Méthylcellulose 3%	500 mg 500 mg 321,8 mg	T = 5 s	V ₀ = 89 ml V ₅₀₀ = 71 ml (C=20%)	T = 3 s	V ₀ = 207 ml V ₅₀₀ = 187 ml (C=9,6%)

Les mélanges extrait aqueux + diluant, ainsi que les grains obtenus à partir de ces mélanges, ont montré des temps d'écoulement inférieurs à 10 s (norme de la Pharmacopée).

Les valeurs de l'indice de Carr étaient comprises dans l'intervalle de 13,5% à 22,4% pour les mélanges extrait aqueux + diluant ; tandis qu'avec les grains obtenus à partir de ces mélanges, les indices de Carr étaient compris entre 8,3% et 12,5%, donc une diminution très significative.

Les grains obtenus présentant une très bonne coulabilité, devraient être aisément compressibles.

IV.2.2. Essais de comprimabilité des grains

Les grains obtenus à partir de l'extrait aqueux étaient compressibles, l'ajout d'un lubrifiant, agent d'écoulement n'a pas été nécessaire. Seul un lubrifiant anti friction, permettant de donner un bel aspect aux comprimés, a été ajouté.

La pression exercée par la comprimeuse a également subi des variations, pour enfin retenir celle de 13 N qui a permis d'obtenir de bons paramètres.

Les diverses formules testées sont répertoriées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : FORMULATIONS UNITAIRES A BASE DE L'EXTRAIT AQUEUX

FORMULES/COMPOSANTS	QUANTITES	OBSERVATIONS (n=3)
1 Extrait	500 mg	Dureté nulle (D= 0 N)
Amidon de klenglê	500 mg	
Empois d'amidon de klenglê 10%	310 mg	
Stéarate de magnésium	1%	
Talc	1%	
2 Extrait	500 mg	Faible dureté (22N>40N)
Amidon de klenglê	500 mg	Très mauvaise friabilité (6,7% > 1%)
Empois d'amidon de klenglê 15%	330 mg	Bon délitement (1 mn < 1 mn)
Talc	1%	
3 Extrait	500 mg	Bonne dureté (54N> 40N)
Amidon de klenglê	500 mg	Mauvaise friabilité (2,5%< 1%)
Gomme arabique 5%	150 mg	Mauvais délitement (temps infini)
Talc	1%	
4 Extrait	500 mg	Dureté faible (14N< 40N)
Amidon de klenglê	500 mg	Mauvaise friabilité (6,9%> 1%)
Gomme arabique 3%	570 mg	Pas de délitement
5 Extrait	500 mg	Mauvaise friabilité (6,2% > 1%)
Amidon de klenglê	500 mg	Bon délitement (t= 12 mn< 15mn)
Gomme arabique 3%	570 mg	
Amidon de klenglê	10%	
6 Extrait	500 mg	Bonne dureté (40N)
Amidon de klenglê	500 mg	Bonne friabilité (1,01%)
Méthylcellulose 3%	321.8 mg	Bon délitement (4'57mn< 15 mn)
Stéarate de magnésium	1%	

De toutes les formules réalisées, seule la formule 6 a présenté de bonnes propriétés galéniques et biogaléniques. C'est elle qui a donc été retenue pour la suite de nos travaux.

V. CONTROLES GALENIQUES DE LA FORMULE RETENUE

La formule unitaire retenue, ainsi que les quantités utilisées pour la fabrication des comprimés, se trouvent dans le tableau IX.

Tableau IX : FORMULE DEFINITIVE

FORMULE UNITAIRE		FORMULE POUR 60 COMPRIMES
Composants	Quantités	
Extrait	500,000 mg	30,000 g
Amidon de klenglê	500,000 mg	30,000 g
Méthylcellulose 3%	321,800 mg	19,308 g
Stéarate de magnésium	1,000%	1,000%

Masse théorique des comprimés $m_t = 1019,970\text{mg}$

VI.1. ANALYSE GRANULOMETRIQUE

Les résultats sont rapportés sur la figure 3.

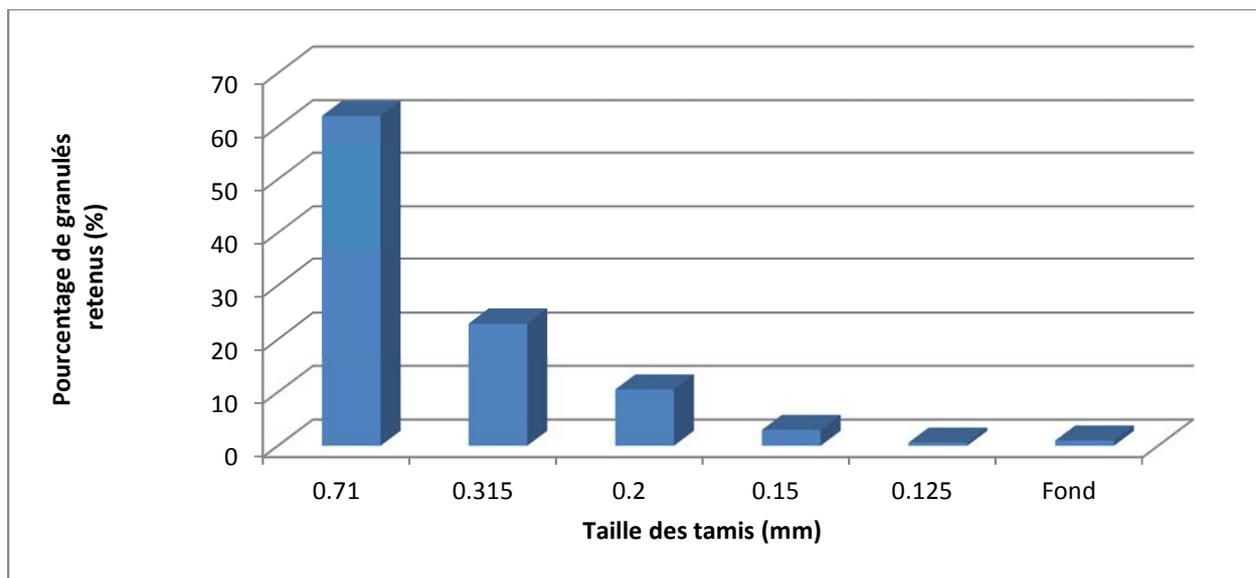


Figure3: Répartition des granulés en fonction de la taille des tamis.

Près de 60% des grains ont présenté une taille supérieure à 0,710 mm, cela a démontré une homogénéité de ces grains. Ces grains en proportion très importante ont été utilisés pour la réalisation de nos comprimés.

VI.2. CONTROLE DE L'UNIFORMITE DE MASSE

Tableau X: MASSES DES COMPRIMES n=20

N° DU COMPRIME	MASSE (EN mg)	RESULTATS
1	1056,0	<ul style="list-style-type: none">• Masse moyenne (M_{moy}): $M_{moy} = 1035,3$ mg• Ecart-type (S) : $S = 19,21$ mg• Intervalle de confiance ($IC_{0,05}$) : $IC_{0,05} = [983,6 - 1087,1]$ (mg)
2	1037,9	
3	1042,6	
4	1018,3	
5	1041,4	
6	1055,0	
7	1016,6	
8	1037,6	
9	1002,8	
10	1025,8	
11	1039,5	
12	1009,9	
13	1073,5	
14	1035,1	
15	1019,1	
16	1048,8	
17	1060,6	
18	1048,1	
19	1038,7	
20	999,3	

Aucune valeur ne sort de l'intervalle de confiance, le lot est donc conforme du point de vue de l'uniformité de masse.

En outre, la masse moyenne réelle (1035,3 mg) n'est pas significativement différente de la masse théorique calculée (1019,97 mg).

VI.3. CONTROLE DE LA DURETE

VI.3.1. Résistance à la rupture ou rupture de charge

Tableau XI: DURETES DES COMPRIMES n=10

N° DU COMPRIME	DURETE (EN N)	RESULTATS
1	41,2	<ul style="list-style-type: none">• Valeur minimale = 35,3 N• Valeur maximale = 54,9 N• Dureté moyenne (D_{moy}) : $D_{moy} = 43,1$ N
2	35,3	
3	45,1	
4	53,9	
5	38,2	
6	54,9	
7	39,2	
8	40,2	
9	47,1	
10	37,2	

Ce lot de comprimés a une dureté conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne, c'est-à-dire supérieure à 40 N **(45)**.

VI.3.2. Résistance à l'effritement ou friabilité

Tableau XII : INDICES DE FRIABILITE DES COMPRIMES n=10

Masse initiale m_i de 10 comprimés (en mg)	Masse finale m_f après effritement (en mg)	Indice de friabilité I (en %)
10353,1	10345,8	1,03

Le taux de friabilité n'est pas significativement différent de 1%. Il doit être amélioré pour répondre à la norme de la Pharmacopée Européenne **(45)**.

VI.4. CONTROLE BIOGALENIQUE : TEST DE DELITEMENT

Tableau XIII : TEMPS DE DELITEMENT DES COMPRIMES n=6

N° DU COMPRIME	TEMPS DE DESAGREGATION (mn)
1	3'24
2	2'08
3	4'51
4	2'58
5	5'10
6	5'43

Le délitement des 6 comprimés s'est fait en moins de 15 mn, donc conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne **(45)**.

DISCUSSION

L'objectif de ce travail a consisté en la mise au point d'une formule de comprimés de qualité pharmaceutique à partir des extraits de feuilles de *Persea americana* Mill. (Lauraceae).

Après la caractérisation des extraits, méthanolique et aqueux, nous avons réalisé diverses formulations de comprimés, associant ces extraits et les excipients à des proportions diverses.

Une formule a été retenue et les essais galéniques et bio-galéniques recommandés par la Pharmacopée Européenne **(45)** ont été effectués.

1. Caractérisation des extraits et choix du type d'extrait

Au niveau des extractions, l'extraction méthanolique a donné de meilleurs résultats, car le temps d'extraction était plus court et le rendement meilleur.

En effet le rendement de 22% obtenu avec le méthanol était supérieur à celui obtenu avec l'eau (17.91%). Ce résultat va à l'encontre de celui des travaux de J.O. Adeboye & coll. **(2)** qui ont obtenu un meilleur rendement avec l'eau (17.45%) qu'avec le méthanol(15.3%). Cette différence pourrait être due à l'utilisation du pétrole par Adeboye dans l'extraction méthanolique. Cependant, les rendements des extractions aqueuses sont sensiblement égaux.

Au niveau de la caractérisation, les extraits méthanoliques, du fait de la toxicité du méthanol, solvant à effet nocif qui ne devrait pas se retrouver dans les médicaments, ont présenté un désavantage par rapport aux extraits aqueux.

De plus, l'aspect collant de ces extraits, dénote de la présence de substances lipophiles, entraînant les difficultés de délitement observées. Ce caractère collant a été justifié dans certaines études, notamment celle de J.O. Adeboye & coll. **(2)**.

Le pH des extraits est également un facteur important dans le choix de la forme galénique. Celui de l'extrait aqueux, voisin de celui de l'intestin, est en faveur d'une absorption au niveau de l'épithélium intestinal. Le choix d'une formulation de comprimés à partir de cet extrait aqueux est donc adapté.

La dose d'extrait utilisée (50 mg/kg), a été déterminée par Adeboye et coll. **(2)**. C'est à cette dose qu'ils ont observé une baisse significative de la tension artérielle.

Yapo et coll. (55) ont montré que chez le malade hypertendu, soumis à un traitement par le décocté de feuilles sèches de *Persea americana*, à la dose de 4 mg/kg/j, une régularisation de la tension artérielle de 20/16 à 14/9 a été observée.

2. La formulation des comprimés

Au niveau de la formulation, le premier choix des excipients de base a porté sur le diluant, l'amidon d'igname, *Dioscorea cayenensis-rotundata* (variété Klenglê). Il a été choisi parce que de nombreux travaux ont démontré ses propriétés comme diluant et liant dans la formulation des comprimés (32). Comparativement à ces travaux qui ont réalisé des comprimés avec comme diluants divers types d'amidons et comme principe actif le paracétamol, l'amidon de klenglê a confirmé ses propriétés de diluant dans nos formules de comprimés.

L'aspect collant des extraits méthanoliques, du fait de la présence de substances lipophiles extraites par le méthanol, a nécessité l'utilisation de diluant pour le rendre pulvérulent.

Les études comportementales du mélange extrait méthanolique + diluant comparativement aux grains obtenus après granulation humide à partir des mélanges ont montré l'influence de cette granulation sur la coulabilité. En effet, du mélange extrait méthanolique + diluant aux grains, l'indice de Carr est passé de 40 % à 20% donc une baisse très significative de 20%. Cependant le temps d'écoulement n'a pas changé. Pour ces extraits, la granulation humide a donc amélioré la coulabilité, mais non l'écoulement.

Cette coulabilité assez moyenne et le temps d'écoulement infini ont nécessité l'utilisation d'un lubrifiant comme agent d'écoulement. Les comprimés obtenus à partir des ces mélanges n'ont pas présenté de bonnes propriétés de dureté, de friabilité et de délitement. Malgré le changement de délitant, nous n'avons pu résoudre ce problème de désagrégation des extraits méthanoliques. Cela pourrait s'expliquer par la présence de certaines substances lipophiles dans ces extraits.

Cependant avec les extraits aqueux, les études comportementales et les essais de comprimabilité ont donné de meilleurs résultats. En effet, les temps d'écoulement du mélange extrait aqueux+diluant et des grains étaient respectivement de 5 et 4 secondes, nettement inférieurs à 10 secondes (norme de la Pharmacopée Européenne 45).

L'influence de la granulation a été aussi significative au niveau de la coulabilité. En effet l'indice de Carr est passé de 20% à 7% du mélange extrait aqueux+diluant aux grains obtenus. Cela a représenté une baisse de 13%. La granulation humide a donc conféré une excellente coulabilité aux mélanges, et par conséquent une bonne compressibilité.

Les difficultés ont été observées pour obtenir une parfaite cohésion des grains au cours de la compression. Ainsi dans le choix du liant, différents excipients ont été utilisés avant de retenir celui qui a permis une très bonne cohésion des grains. Notre choix s'était d'abord porté sur l'empois d'amidon de Klénglê qui a donné de mauvais résultats du fait de son faible pouvoir liant ; c'est avec la méthyl cellulose que nous avons obtenu une bonne cohésion des particules en raison de son fort pouvoir liant. Cela confirme certains travaux qui ont conclu que l'utilisation de l'amidon d'igname comme diluant est plus avantageuse qu'une utilisation comme liant **(32)**.

3. Sélection de la formulation

L'ajout d'un délitant en phase externe n'a pas été nécessaire compte tenu des bonnes propriétés de délitement observées.

La masse moyenne réelle des comprimés obtenus n'a pas montré de différence significative avec la masse théorique calculée. Partant de ce fait, l'hypothèse selon laquelle la quantité d'extrait dans chaque comprimé serait égale à 500 mg, peut être émise.

Il apparaît au vu de ces résultats, que *Persea americana* peut être mis sous forme de comprimés de qualité pharmaceutique (une uniformité de masses conforme, une dureté moyenne à 4,4kP, un indice de friabilité à 1,03%, et des temps de délitement tous inférieurs à 15 mn)

CONCLUSION

L'hypertension artérielle étant une maladie prioritaire, sa prise en charge occupe une place importante dans les recherches entreprises ces dernières années.

Les populations se tournent davantage vers les plantes à activité thérapeutique, que vers la médecine moderne avec les molécules qu'elle propose.

Pour contribuer à l'utilisation efficiente de ces ressources naturelles, notre travail s'est proposé de mettre au point des comprimés à base d'une plante réputée anti hypertensive chez les tradi praticiens : *Persea americana* Mill. (Lauraceae).

Une fois l'extraction effectuée, les propriétés des extraits évaluées après caractérisation, ont permis de faire le choix approprié d'excipients.

Des études de pré formulation et de formulation ont montré que :

- L'extrait aqueux est plus indiqué pour une formulation que l'extrait méthanolique;
- La granulation humide améliore la compressibilité et la comprimabilité des mélanges de poudre ;
- La méthylcellulose est meilleur liant que l'empois d'amidon ;
- Les comprimés à base de l'extrait aqueux répondaient aux normes de la Pharmacopée européenne du point de vue de leur uniformité de masse, leurs duretés, leur délitement ;
- L'indice de friabilité est à améliorer.

Ces études nous ont permis de sélectionner la formulation la plus adaptée, en l'occurrence celle contenant 500mg de l'extrait aqueux, 500mg de l'amidon d'igname (variété Klenglê) comme diluant, 321.8mg de Méthyl cellulose comme liant, et 1% de Stéarate de Magnésium comme lubrifiant.

PERSPECTIVES

Les perspectives qui découlent de nos résultats sont les suivantes :

- Faire une formulation de comprimés avec l'extrait aqueux obtenu après lyophilisation ;
- Evaluer la stabilité et la conservation des comprimés mis au point ;
- Evaluer par des études pré cliniques, la tolérance des comprimés ;
- Evaluer par des études cliniques, l'activité anti hypertensive des comprimés.

Les résultats obtenus à l'issue de ces études, devraient nous permettre d'introduire notre formulation dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de l'HTA.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ADAMSA M., BERSET C., KESSLER M., et coll.

Medicinal herbs for the treatment of rheumatic disorders — A survey of European herbals from the 16th and 17th century. *Journal of Ethnopharmacology*, 2008.

2. ADEBOYE J.O., FAJONYOMI M.O., MAKINDE J. et coll.

A preliminary study on the hypotensive activity of *Persea americana* leaf extracts in anaesthetized normotensive rats. *Fitoterapia*. 1999; 70(1): 15-20.

3. ADEYEMI O.O., OKPO S.O., OGUNTI O.O.

Analgesic and anti-inflammatory effects of the aqueous extract of leaves of *Persea americana* Mill (Lauraceae). *Fitoterapia*. 2002; 73(5): 375-380.

4. AFNOR (1986) Paris

Recueil de normes françaises. Volume 2. 3^e édition. Paris : AFNOR, 1986. 286-430p.

5. AGNIMEL L. H.

Valorisation de la pharmacopée traditionnelle : étude de deux plantes et formulation d'une crème cicatrisante à partir d'extrait aqueux de plantes fraîches de *Baphia nitida* (Papilionaceae).

Th. Doct. Pharm. : Abidjan. Université de Cocody, 2004, n°992, 125p.

6. AKENDENGUE B., BAJIN BA NDOB I.

Plantes anti hypertensives d'Afrique Centrale, 15^e colloque sur la pharmacopée et la médecine traditionnelles africaines ; Libreville ; 01-04 Décembre 2008.

7. ALLO O., BLANC P., DALMASSO M-A.

Pharmacie galénique BP 2^e édition, collection Porphyre.

8. BAMIDELE V. O., ISMAILA K. A., AYODELE O. S.

Anti-ulcer effects of aqueous extract of *Persea americana* Mill. (Avocado) leaves in rats, *Comp. Bio. Nat.* Vol.3-effects, safety & clinical evaluation.

Department of Physiology, Faculty of Basic Medical Sciences College of Health Sciences, University of Ilorin, P. M. B. 1515, Ilorin, Nigeria.

9. BELEMTOUGRI R.G., MOUNANGA C.N., OUEDRAOGO Y. et coll.

Effet de l'extrait aqueux total de *Lantana camara* L. (Verbenaceae) sur la pression artérielle sanguine chez le lapin. *eRevue Med. Pharm. Afr.* 2001 ; 15 : 1-13.

10. BERTRAND E.

Hypertension artérielle in les particularités de la pathologie cardiovasculaire en région tropicale. Laboratoire SQUEBB. *The Lancet.* vol. 377, 12 février 2011, 1992.

11. BIYITI L.F., TAMZE V., NNANGA N. et coll.

Formulation d'une pommade antibactérienne à base d'un extrait éthanolique des écorces du tronc de *Tabernaemontana crassa* Benth, Cameroun.

Pharmacopée et médecine traditionnelle africaines, Revue des communautés scientifiques de l'espace CAMES. 2012 ; 16.

12. BLACHER J., HALIME J.M., HANON O. et coll.

Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte
<www.sfhta.org> (consulté le 29 Mars 2014).

13. BOUROBOU B. H. P., SOUZA A., RONDI M. L.

Plantes anti hypertensives utilisées par les populations Punu du Sud Gabon, 15^e colloque sur la pharmacopée et la médecine traditionnelles africaines ; Libreville ; 01-04 Décembre 2008.

14. BRAI B.I.C., ODETOLA A. A. AND P. U. AGOMO

Hypoglycemic and Hypocholesterolemic Potential of *Persea americana* leaf extracts
Journal of Medicinal Food. June 1, 2007, 10(2): 356-360.

15. BRAI B.I.C., ODETOLA A. A. AND P. U. AGOMO

Effects of *Persea americana* leaf extracts on body weight and liver lipids in rats fed hyperlipidaemic diet.

African Journal of Biotechnology Vol. 6 (8), pp. 1007-1011, 16 April 2007.

16. BRECKENRIDGE A.

Problèmes rencontrés dans le traitement de l'HTA en Afrique in l'hypertension en Afrique aujourd'hui. SIDEM Editeur, Paris. 1982. 253-254.

17. CARMAN R. M., HANDLEY P. N.

Antifungal diene in leaves of various avocado cultivars.

Phytochemistry. 1999; 50(8): 1329-1331.

18. CHOLLEY B., PAYEN D.

Retour veineux. Physiologie et implication Clinique (Loi de Poiseuille). Les essentiels.

Elsevier Masson : 2006. P 339-340.

19. COHEN G.

Méthodologie des choix du galéniste : vers une optimisation de la formule.

Roussel-Uclaf, Romainville. S.T.P. PHARMA 6 (hors série), 1990. P 20-23.

20. DIAFOUKA A. A., LEJOLY J.

Actes du 2^e colloque européen d'Ethnopharmacologie et de la 11^e Conférence Internationale d'Ethno Médecine. Plantes hypotensives utilisées en médecine traditionnelle à Brazzaville (Congo), Heidelberg. 24-27 Mars 1993. P 275-279.

21. DE ALMEIDA A.P., MIRANDA M.M.F.S., SIMON I.C. et coll.

Flavonol monoglycosides isolated from the antiviral fractions of *Persea americana* (Lauraceae) leaf infusion. PTR. Phytotherapy research 1998, vol. 12, n°8, pp. 562-567.

22. FALL A. B. K.

Contribution à l'étude de l'action anti hypertensive de l'*Anacardium occidentale* à propos d'une expérimentation clinique menée dans le CHU de Dakar.

ThPharm : Dakar, Université Cheick Anta Diop, 1987, 67.

23. FALL A.B.K, THIOUNE M., THIOUNE O. et coll.

Traitement de l'hypertension artérielle par des tradi praticiens de la région de Thiès (Sénégal) : plantes et formes d'administration.

ScienceLib Editions Mersenne : Volume 5, N° 130804 ISSN 2111-4706, Aout 2013.

24. GBADAMASSI M.

Quelques aspects et essai de revalorisation de la médecine traditionnelle en république populaire du Bénin, 1988.

25. GOMEZ-FLORESR. et coll.

Antimicrobial Activity of *Persea americana* Mill (Lauraceae) (Avocado) and *Gymnosperma glutinosum* (Spreng.) Less (Asteraceae) Leaf Extracts and Active Fractions Against *Mycobacterium tuberculosis*.

American-Eurasian Journal of Scientific Research 3 (2): 188-194, 2008.

26. GOUDOU C.R.

Journée mondiale de l'hypertension artérielle, Mai 2013.

<www.sante.gouv.ci> (consulté le 15 Décembre 2013).

27. HAUHOUOT M. C., SEMEUN G., SIMAGA D. et coll.

Evaluation de l'activité hypotensive et de la tolérance biologique du décocté de feuilles sèches de *Persea americana* chez le lapin.

Afrique Biomédicale, Volume 3, numéro 4, 1999.

28. <<http://medecinedafrique21.emonsite.com/pages/etude-scientifique-des-plantes.html>> (consulté le 22/02/2013).

29. KERHARO J. et ADAM J.G.

La pharmacopée sénégalaise traditionnelle. Plantes médicinales et toxiques. Paris: Edition Vigot Frères, 1974.1011 p.

30. KOUAKOU K. L., ABO KOUAKOU J-C., TRAORE F. et coll.

Effet antihypertensif de BpF, une fraction d'extrait aqueux de feuilles de *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) chez le lapin. *Sciences & Nature*. 2008 ; 5(1): 29–37.

31. KOURILSKY O., LAMRIBEN L.

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte.
Impact Internat. Nov.1990, p.251-262.

32. LE HIR A.

Abrégés Pharmacie galénique. Bonne pratique de fabrication des médicaments.
8^e édition. Paris : Masson, 2006. P 251-268.

33. LIA G.J.A.

Etude galénique et biogalénique de comprimés d'amidons de klenglé (*Dioscorea cayenensis-rotundata*) (Dioscoreaceae), de patate douce (*Ipomea batatas*) (Convolvulaceae) versus une spécialité et son générique à base de paracétamol dosé à 500 mg.

Th. Doct. Pharm : Abidjan. Université Félix Houphouët-Boigny 2007, n°1112, 153p.

34. MENARD J. et STRASSER T.

Importance de l'HTA en Afrique : place relative de l'HTA dans les problèmes de santé publique et programme de lutte. In hypertension en Afrique aujourd'hui. SIDEM Editeur ; Paris, 1982. 255 pages.

35. MITCHELL W. J., BREYER-BRANDWIJK M. G.

The medicinal and poisonous plants of southern and eastern Africa.
Drug Res. 1962; 18: 122.

36. MPONDO M. E., DIBONG D. S., PRISO R. J. et coll.

Etat de la médecine traditionnelle dans le système de santé des populations rurales et urbaines de Douala (Cameroun).

Journal of Applied Biosciences. 2012 ; 55 : 4036-4045.

37. N'GUESSAN A.H.O., DAGO DELIKO C.E., AKHANOVNA J. et coll.

Teneurs en composés phénoliques de 10 plantes médicinales employées dans la tradithérapie de l'hypertension artérielle, une pathologie émergente en Côte d'Ivoire. *Revue de génie industriel*, 2012, 6, 55-61.

38. ODUGBEMI T.

A Textbook of Medicinal Plants from Nigeria.
University of Lagos Press, 2008. Chapter 2: Medicinal plants from Nigeria: an overview. P 9-18.

39. OJEWOLE J. A. O. et AMABEOKU G.

Anticonvulsant effect of *Persea americana* Mill (Lauraceae) (Avocado) leaf aqueous extract in mice. *Phytotherapy Research*. 2006; 20(8): 696 – 700.

40. OLUWOLE F.S. et coll.

Effects of aqueous and methanolic extracts of *Persea americana* leaf (Avocado Pear) On Gastric Acid Secretion in Male Albino Rats
European Journal of Scientific Research ISSN 1450-216X Vol.61 No.4 (2011), pp.474-481.

41. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Aide-mémoire Tension artérielle élevée (hypertension), 2013.

42. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Résolution AFR/RC50/R3. 31 Aout 2000.

43. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

<www.who.int/topics/fr/>(consulté le 15 Avril 2012).

44. OWOLABI M. A., JAJA S. I., COKER H.A.B.

Vasorelaxant action of aqueous extract of the leaves of *Persea Americana* on isolated thoracic rat aorta. *Fitoterapia*. 2005; 76(6): 567-573.

45. PETIT LAROUSSE DE LA MEDECINE.

Paris : Larousse-Bordas, 1997. P 446-447.

46. PHARMACOPEE EUROPEENNE 6.0

47. PLANTES & BOTANIQUE.

Lauraceae : le genre *Persea*. *Persea* Miller, Gard. Dict. Abr., ed.4(1030). 1754

48. PROGRAMME NATIONAL DE PREVENTION DES MALADIES NON TRANSMISSIBLES

<www.preventionci.net> (consulté le 17 Décembre 2013).

49. RIBEIRO A.R., FIUZA DE MELO MMR, DE BARROS F. et coll.

Acute antihypertensive effect unconscious rats produced by some medical plants used in the states of Sao Paulo. *Journal of Ethnopharmacology*. 1986 ; 15(3):261 -269.

50. SOCIETE EUROPEENNE DE CARDIOLOGIE.

Prise en charge de l'hypertension artérielle. La pression artérielle, mesure, variation, interprétations. Recommandation 97.

51. SOCIETE FRANÇAISE D'HYPERTENSION ARTERIELLE

<www.sfhta.org> ; Novembre 2011.

52. TRA BI F. H., IRIE G. M., N'GAMAN K. C. C. et coll.

Etudes de quelques plantes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'HTA et du diabète : deux maladies émergentes en CI. *Sciences & Nature*. 2008 ; 5(1) : 39-48.

53. TRAORE M. (Photographies prises le 01/04/2014)

54. VEILLARD M.

La formulation ou le choix des excipients, Rhône – Poulenc, Antony in S.T.P. Pharma 6 (hors série). 1990. P 29-36.

55. WHERLE P.

Pharmacie galénique. Formulation et technologie pharmaceutique. Maloine. 2007.

56. <www.phytomania.com> (consulté le 22/02/2013, 17h52mn).

57. YAPO A.E., SIMAGA D., CORALLO A. et coll.

A propos d'une préparation médicamenteuse traditionnelle à activité anti hypertensive. Journées médicales de Dakar (Communication), 1994.

ANNEXES



Annexe1 : Duromètre de SCHLEUNIGER type 2E/205

[Photothèque laboratoire de galénique]



Annexe2 : Friabilisateur ERWEKA type TA3R n°43873

[Photothèque laboratoire de galénique]



Annexe3 : Délitest Pharmatest PTZ

RESUME

Les feuilles de *Persea americana* Mill. (Lauraceae) sont traditionnellement réputées pour traiter l'hypertension artérielle.

A partir de ces feuilles, deux types d'extraction ont été réalisés : une extraction aqueuse avec un rendement de 17,91% et une extraction méthanolique avec un rendement de 22%.

L'extrait aqueux se présentait sous forme de poudre ou de cristaux marron pulvérisables, en fonction du type de séchage (évaporation sous vide ou lyophilisation), tandis que l'extrait méthanolique se présentait sous forme d'une substance pâteuse et verdâtre.

L'extrait méthanolique n'a pas donné de bonnes formulations alors que l'extrait aqueux a permis d'obtenir une formule de comprimés de composition suivante :

- 500,0 mg d'extrait actif
- 500,0 mg d'amidon d'igname (variété Klênglê) comme diluant,
- 321,8 mg de solution de méthyl cellulose à 3% comme liant,
- 1% de stéarate de magnésium comme lubrifiant agent d'écoulement.

Les résultats de contrôles galéniques et bio galéniques effectués sur ces comprimés ont permis de dire qu'ils présentaient des caractéristiques de qualité pharmaceutique selon les données de la Pharmacopée Européenne (bonne uniformité de masse, bonnes dureté et friabilités, et bon délitement).

Mots clés : *Persea americana* – Hypertension artérielle – Comprimés – Contrôles galéniques et bio galéniques – Pharmacopée Européenne.