

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEM
FACULTY OF MEDICINE
Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Formulation et contrôle d'un émulsion à base
d'extrait de *Marrubium vulgare*.**

Présenté par :

BENALI Sanâ

BOUCHAM Fatima Zahra

Soutenu le : **04 juillet 2022**

Les membres de jury :

Président

- Pr. ABOUREJEL Nesrine Maitre de conférences A en Toxicologie

Membres :

- Dr ABBAD Sarra Maitre de conférences B en génie pharmaceutique
- Dr. BABA AHMED Sihem Maitre assistante en Pharmacognosie

Encadrant :

- Pr. SELKA Mohammed Adil Maitre de conférences classe A en Pharmacognosie

Co-encadrant

- Dr GUENDOOUZ Souheyla Maitre assistante en pharmacie galénique

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Alhamdulillah, nous remercions d'abord Allah Qui nous a donné la force et le courage de continuer et qui nous a éclairé le chemin tout le long de notre vie.

Nous tenons à remercier chaleureusement notre encadrant **Pr. SELKA Mohammed Adil**, maître de conférences A en Pharmacognosie au département de pharmacie, faculté de médecine, université de Tlemcen, pour avoir accepté de nous encadrer, pour le temps qu'il nous a consacré pour nous avoir apporté les outils méthodologiques indispensables à la conduite de ce mémoire, et aussi pour ses bénéfiques conseils et explications. Puisse ce modeste travail être à la hauteur de vos attentes.

Notre respect et nos vifs remerciements à **Dr GUENDOZ Souhila**, maître assistante en pharmacie galénique au département de pharmacie, faculté de médecine, université de Tlemcen, pour avoir accepté de nous co-encadrer et cela malgré vos multiples occupations, pour votre gentillesse, votre aide et vos suggestions durant la rédaction de ce mémoire. Que dieu vous bénisse !

Nos sincères remerciements à **Dr ABOUREJEL Nesrine**, maître de conférences A en toxicologie au département de pharmacie, faculté de médecine, université de Tlemcen, pour avoir accepté de présider ce jury afin d'évaluer notre travail. Recevez ici, toute notre gratitude et toute notre sincère reconnaissance pour votre disponibilité. Que Dieu vous bénisse !

Nos sincères remerciements à **Dr ABBAD Sarra**, maître de conférences B en génie-pharmaceutique au département de pharmacie, faculté de médecine, université de Tlemcen, pour avoir bien voulu examiner et juger ce modeste travail, et pour la qualité du savoir que vous nous avez transmis, soyez assuré de nos gratitude et haute considération.

Nous remercions **Dr BABA AHMED Sihem**, maître assistante en pharmacognosie au département de pharmacie, faculté de médecine, université de Tlemcen, d'avoir accepté d'évaluer notre travail, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre mémoire et d'être un honorable membre de jury. Veuillez accepter, nos sincères remerciements et notre profond respect.

Notre remerciement s'adresse également à **Dr. Bouselham**, chef de service au laboratoire de microbiologie, CHU Tlemcen, et à **Mme SELKA Nihel**, analyste au BIOLAB EXPERTISE, laboratoire d'analyse de la qualité et de la conformité, pour leurs contributions dans la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A mes chères parents **RAIS MILOUDA ET BOUCHAM ABDELMADJID**

Aucun mot ne pourrait exprimer mes sentiments, mon respect, mon amour, ma gratitude pour vous, et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être.

Durant tout mon cursus vous m'as poussé toujours pour être meilleur. Je vous remercie pour votre amour et votre confiance, pour tout le soutien que vous me portez depuis mon enfance, pour tous les sacrifices déployés pour assurer mon éducation dans les meilleures conditions et pour votre énorme support pendant la rédaction de mon mémoire.

Que ce mémoire soit au niveau de vos attentes, et qu'il soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens.

Puisse Dieu leur accorder santé, bonheur et longue de vie afin que je puisse un jour combler de joie leurs vieux jours.

A la mémoire de **mes grands-pères**

Que Dieu vous réserve une place parmi les meilleurs au paradis. Je suis sûr que si vous étiez entre nous maintenant, vous seriez fier de moi.

A mes grands-mères

Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Merci pour tout et prions Dieu pour qu'il vous laisse encore des années à nos côtés.

A mes sœurs **IKRAM, MARWA ET AMIRA**

Aucune amour n'est plus beau, plus grand, plus sincère que celui d'une sœur.

Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de vous avoir comme sœurs.

Merci pour votre soutien et votre encouragement, merci d'être toujours là pour moi.

A mes tantes, mes oncles, mes cousins et mes cousines

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'accompagnaient durant mon chemin d'étude.

A mes chères amies **BENALI SANÂ, SARA GHOMDI ET DJEFEL NADJET**

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mes pensées et mes sentiments, vous êtes pour moi des sœurs pas des amies.

Merci de m'offrir le support dont j'ai besoin quand ça ne va pas, merci pour la confiance et les confidences qu'on s'échange, merci pour tous les moments que vous avez partagés avec moi.

BOUCHAM FATIMA ZAHRA

Je dédie ce modeste travail :

A mes bien aimés papa Benali Ali et maman Allam Latifa,

Pour leur patience, leur sacrifice et pour tous les efforts, leur amour, leur soutien et leurs encouragements qui m'ont épaulé pour que je puisse atteindre mes objectifs.

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai vous remercier comme il se doit. Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A ma chère sœur et sa petite famille,

Pour son soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A mes frères « Mohamed, Miloud et Abdelmouemine »,

Puisse Dieu vous donner la santé, le bonheur, le courage et surtout la réussite.

A ma chère binôme « Fatima Zahra »,

Pour son entente et sa sympathie, pour son indéfectible soutien et sa patience infinie.

A les plus adorables au monde « Nedjet et Sara »,

Pour toute l'ambiance dont vous m'avez entouré, pour toute la spontanéité et pour vos aides et supports dans les moments difficiles.

A toute ma famille,

A tous mes autres ami(e)s,

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

Benali Sanâ

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyriboNucléique

APG : classification phylogénétique

ATCC : American type culture collection.

CE50 : concentration inhibitrice de 50% des radicaux libres.

CI50 : concentration inhibitrice de 50% de la dénaturation des protéines.

CMI : concentration minimale inhibitrice.

DMSO : diméthylsulfoxyde.

DPPH : 2,2-Diphényl-picrylhydrazine.

EAG : équivalent d'acide gallique.

Emulsion H/E : émulsion huile dans l'eau.

Emulsion E/H : émulsion eau dans l'huile.

EQ : équivalent de catéchine.

FTIR : spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.

HEC : hydroxyde éthyle cellulose.

HLBc : balance hydrophile lipophile critique.

HPMC : hydroxypropylméthylcellulose.

LED : diode électroluminescente.

m/V : masse/volume.

NaCMC : carboxyméthylcellulose sodique.

PA : principe actif.

PBS : tampon phosphate salin.

pH : potentiel d'hydrogène.

rpm : tour par minute.

UFC : unité formant colonies.

UV-VIS : ultraviolet-visible.

Liste des figures

Figure 1 : Aspect générale du <i>Marrubium vulgare</i> L.....	5
Figure 2 : les différents types des émulsion simples.....	10
Figure 3 : Les instabilités des émulsions.	10
Figure 4: Schéma d'un tensioactif	13
Figure 5 : souches <i>Escherichia coli</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> revivifiées.....	31
Figure 6 : Appareil FTIR Agilent technologies	40
Figure 7 : Poudre de feuille marrube blanc observée sous microscope optique	42
Figure 8 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.....	44
Figure 9: Courbe d'étalonnage de la catéchine (flavonoïdes).	44
Figure 10: Courbe d'étalonnage de la catéchine (tanins).	44
Figure 11: Courbe des pourcentages d'inhibition du DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de feuilles de marrube blanc.....	45
Figure 12 : Courbe des pourcentages d'inhibition du DPPH en fonction de la concentration en acide ascorbique.....	45
Figure 13: Valeurs de CE50 pour <i>marrubium vulgare</i> et l'acide ascorbique.....	46
Figure 14: Courbe de la cinétique d'inhibition de la DPPH par l'extrait de marrube en fonction du temps.	46
Figure 15: Courbe des pourcentages d'inhibition de la dénaturation d'albumine en fonction des concentrations d'extrait de marrube blanc.	47
Figure 16: Courbe des pourcentages d'inhibition de la dénaturation d'albumine en fonction des concentrations du Diclofénac sodique.	47
Figure 17: valeurs du CI50 pour le Diclofenac sodique et le <i>Marrubium vulgare</i>	48
Figure 18: microplaque après incubation	49
Figure 19: L'aspect des formulations sans PA.....	50
Figure 20 : Détermination du sens d'émulsion	51
Figure 21 : Résultat de centrifugation des émulgels	52
Figure 22 : Variations du pH de l'émulgel avec et sans extrait du <i>Marrubium vulgare</i> à 8°C et 25°C en fonction du temps.	54
Figure 23 : Variations de la conductivité de l'émulgel avec et sans extrait du <i>Marrubium vulgare</i> à 8°C et 25°C durant 1 mois.....	54
Figure 24 : Observation sous microscope optique de l'émulgel F12 (Grossissement×100)...	55
Figure 25 : Courbe des pourcentages d'inhibition du DPPH en fonction de la concentration de l'émulgel sans extrait.	57
Figure 26 : Courbe des pourcentages d'inhibition du DPPH en fonction de la concentration de l'émulgel avec extrait.	57
Figure 27 : Valeurs de CE50 des émulgels sans et avec extrait.....	58
Figure 28 : Courbe des pourcentages d'inhibition de la dénaturation d'albumine en fonction des concentrations de l'émulgel avec PA.....	58
Figure 29 : Valeurs de CI50 des émulgels avec et sans extrait.	59
Figure 30 : Spectre FTIR de l'extrait sec et l'émulgel F12.....	60

Liste des tableaux

Tableau I : Classification botanique du <i>Marrubium vulgare</i> (APG IV)	4
Tableau II : Exemples d'extraits aux propriétés conservatrices présents sur le marché de la cosmétique	16
Tableau III: Caractéristiques des principaux agents antioxydants utilisés en cosmétologie..	17
Tableau IV : Composition des émulsions avec différents HLBm d'huile d'amande douce...	33
Tableau V : La composition des différentes formulations en vue d'optimiser la concentration en gomme xanthane.	35
Tableau VI : La composition des différentes formulations des emulgels à base d'extrait.	37
Tableau VII: Résultats des rendements d'extraction du <i>Marrubium vulgare</i>	43
Tableau VIII: Teneurs de l'extrait de feuilles de marrube blanc en polyphénols , flavonoïdes et tanins condensés.	43
Tableau IX : Indices de crémages de l'huile d'amande douce à différents HLBm	49
Tableau X : Aspect et séparation de phase des différentes formulations	51
Tableau XI : Résultats du suivi macroscopique de l'émulgel F12 à différentes températures.	53
Tableau XII : Résultats de l'analyse microbiologique.	56
Tableau XIII : Groupements fonctionnels des bandes des spectres FTIR de l'extrait sec et l'émulgel F12.	61

Table des matières

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Liste des abréviations	iv
Liste des figures	v
Liste des tableaux	vi
Tables de matières	vii
Introduction	1
Revue de la bibliographie	2
Chapitre I : Marrubium vulgare	3
1. Généralités sur <i>Marrubium vulgare L.</i>	4
1.1. Définition :	4
1.2. Taxonomie :	4
1.3. Répartition géographique de <i>Marrubium vulgare</i> :	4
2. Description botanique de <i>Marrubium vulgare</i> :	5
3. Composition chimique de <i>Marrubium vulgare</i> :	6
4. Actions pharmacologiques :	7
5. Emplois traditionnels du <i>Marrubium vulgare</i> :	7
5.1. Usage interne :	7
5.2. Usage externe :	8
Chapitre II : Emulsion	9
1. Définition :	10
2. Les instabilités des émulsions :	10
2.1. Les instabilités réversibles :	11
2.2. Les instabilités irréversibles :	12
3. Formulation des émulsions :	12
3.1. Les tensioactifs :	13
3.2. Méthodes de formulation :	13
4. Contrôle des émulsions :	14
5. Les additifs utilisés dans les produits cosmétiques :	15
5.1. Les conservateurs antimicrobiens :	15
5.2. Les antioxydants :	17
Chapitre III : Emulgel	18
1. Définition	19
2. Préparation d'un emulgel :	19
3. Contrôle de l'emulgel :	19

Partie pratique	21
Matériels et Méthodes	22
1. Matériel végétale :	23
2. Réactifs et appareillage :	23
3. Identification de la drogue :	23
3.1. Observation macroscopique	23
3.2. Observation microscopique	23
4. Préparation de l'extrait	24
4.1. Extraction par macération	24
4.2. Extraction par vortex	24
4.3. Calcul du rendement	24
5. Dosage des composés phénoliques	24
5.1. Dosage des polyphénols totaux	25
5.2. Dosage des flavonoides	26
5.3. Dosage des tanins condensés	27
6. Activité antioxydante	28
6.1. Capacité d'inhibition de la DPPH	28
6.2. Cinétique de l'inhibition de la DPPH	29
7. Activité antiinflammatoire	29
8. Activités antimicrobienne	30
9. Etude de la formulation	31
9.1. Choix de la forme galénique	31
9.2. Caractérisation du PA :	32
9.3. Choix des excipients	32
9.4. Méthodes	33
9.4.1. Détermination du HLBc de l'huile d'amande douce	33
9.4.2. Détermination de la proportion idéale de la gomme xanthane	34
9.4.3. Choix de la méthode de préparation :	35
9.5. Préparation de l'émulgel	36
9.6. Contrôle	37
9.7. Evaluation de l'activité antioxydante	39
9.8. Evaluation de l'activité anti inflammatoire	39
9.9. FTIR (Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier)	40
10. Limite de l'étude :	40
Résultats	41
Discussion.....	62
Conclusion.....	73
Références bibliographiques.....	76

A decorative banner with a central white box containing the word 'Introduction'. The banner has a blue outline and a grey shadow. The word 'Introduction' is written in a bold, black, serif font.

Introduction

Introduction

Les émulsions sont des colloïdes métastables constitués de deux liquides non miscibles, l'un étant dispersé dans l'autre, en présence d'agents tensioactifs (1).

Les émulgels sont des systèmes d'administration topique innovants qui peuvent être définis comme des émulsions gélifiées (2). L'incorporation de l'émulsion dans un hydrogel bioadhésif constitue un double système à libération contrôlée avec plusieurs propriétés avantageuses telles qu'être un support approprié pour les principes actifs hydrophiles et lipophiles, être non gras, non tachant, émollit, facile à étaler, à éliminer, et attrayant en apparence (3).

Pour assurer la sécurité sanitaire des utilisateurs des émulgels, on y incorpore comme tous produits dermo-pharmaceutiques, des conservateurs synthétiques antioxydants et antimicrobiens telle que les parabènes, le triclosan, ou encore le phénoxyéthanol. Cependant ces substances suscitent actuellement une grande problématique en raison de leurs effets toxiques indésirables à long terme, dont la cancérogénicité ; d'où la nécessité de les remplacer par des substances naturelles plus sûres (4).

De nos jours, la tendance actuelle de l'industrie cosméto-pharmaceutique est de formuler des produits qui soient en accord avec le confort du malade en remplaçant donc les produits chimiques et toxiques par des actifs naturels (5).

Marrubium vulgare est l'une des espèces médicinales les plus fréquemment citées et appliquées en médecine traditionnelle à des fins thérapeutiques. Elle est communément connue par le nom Marriouth ou Marrube blanc, c'est une plante spontanée très réponde dans la région méditerranéenne. Sur le plan chimique, *Marrubium vulgare* est riche en polyphénols, flavonoides, tanins, diterpènes et saponines (6). La plupart de ces composants se sont avérés agir comme des anti-inflammatoires, des antioxydants et des agents antimicrobiens (7-9).

L'objectif principal de cette étude était de formuler un émulgel à base de l'extrait de marrube blanc comme principe actif antioxydant, antimicrobien et anti-inflammatoire et ceci sans l'utilisation de conservateurs chimiques potentiellement toxiques.

L'objectif secondaire était de contrôler la drogue végétale et de vérifier la stabilité de l'émulgel et la persistance des activités biologiques de l'extrait dans ce dernier.



**Revue de la
bibliographie**



Chapitre I :
Marrubium
vulgare

1. Généralités sur *Marrubium vulgare* L. :

1.1. Définition :

Marrubium vulgare Linné est une plante herbacée vivace appartenant à la famille des lamiacées (10, 11), également connue sous le nom marrube blanc, marrube commun, grand bonhomme, Herbe vierge (12).

Il est connu sous d'autres noms régionaux dans différents pays tel que « meriout » en Algérie, « merriouat el kelb » ou « merrîwa » au Maroc, « maroubia » ou « oum el roubia » en Tunisie (13), white horehound en anglais (14) et marrobio en italien (12).

1.2. Taxonomie :

Le tableau suivant représente la taxonomie de *Marrubium vulgare* L. :

Tableau I : Classification botanique du *Marrubium vulgare* (APG IV) (15)

Nom français	Marrube blanc
Super-règne	Plantae
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Genre	<i>Marrubium</i>
Espèce	<i>Marrubium vulgare</i>

1.3. Répartition géographique de *Marrubium vulgare* :

La distribution géographique de *Marrubium vulgare* s'étend dans toute l'aire méditerranéenne : en Afrique du Nord, en Asie et dans presque toute l'Europe.

Le marrube blanc pousse généralement dans les endroits incultes et surtout dans les décombres et les haies (13).

2. Description botanique de *Marrubium vulgare* :

Le marrube blanc est une plante vivace de 30-80 cm d'hauteur, tomenteuse-blanchâtre, à odeur pénétrante.



Figure 1 : Aspect générale du *Marrubium vulgare* L (16).

- **Les tiges** : sont épaisses généralement ramifiées pour former une plante buissonnante arrondie; jusqu'à 100 cm de haut, 20-100 cm de large, elles sont quadrangulaires sauf en ancienne croissance subligneuse.
- **Les feuilles** : sont disposées de façon opposée le long de la tige, le limbe est largement ovale, suborbiculaire, ou subréniforme ; 1-4 cm ou jusqu'à 6 cm de long, 1-5 cm de large, aigu à tronqué au sommet, aigu à cordé à la base, fortement ondulé et rugueux, marges crénelées à dentées, pubescent et de couleur gris-vert au-dessus, cinéreux-lancéolé en dessous, nervures proéminentes sur la surface inférieure ; feuilles inférieures sur pédicelles égales au limbe ou plus courtes, feuilles supérieures subsessiles.

- **Les fleurs :** fleurs sessiles et groupées en verticilles axillaires denses, formant des épis interrompus le long de la tige .Le calice est tubulaire, 3-6 mm de long avec 5-10 nervures, court, à poils doux, muni de dix dents, chaque dent est dotée d'une petite épine/soie crochue, recourbées à maturité. La corolle est blanche à lavande pâle, tubulaire, bilabée, petite, 5-10 mm de long, le tube étant environ 2-4 m plus long que le calice ; la lèvre supérieure est dressée, entaillée médialement, réfléchi latéralement, la lèvre inférieure est étalée, trilobée avec le lobe central plus grand. Les fleurs sont disposées de manière parfaite. Le style est inclus dans le tube de la corolle. Les étamines sont disposées en quatre, la paire inférieure étant généralement plus grande. Les sacs d'anthères sont divergents.
- **Le fruit :** est un tétra-akène; chaque noix est composée de 1 à 2 graines, ovoïdes à oblongues de 1-2 mm de long, quelque peu triangulaires, obtuses ou tronquées à l'apex, quelque peu réticulé-rugueuses, brunes à noires (17).

3. Composition chimique de *Marrubium vulgare* :

La partie aérienne du marrube blanc contient plusieurs métabolites secondaires tels que :

- **Diterpène amers :** de la série des furanolabdanes, surtout composés de lactones : la marrubine principalement et son précurseur préfuranique, la prémarrubine, mais aussi le pérégrinol, le vulgarol, le marrubénol et le marrubiol (14).
- **Hétérosides flavonique et flavoniques :** du quercétol, de la lutéoline ou de l'apigénine, mais aussi des lactoylflavones (18).
- **Les composés azotés :** principalement la choline, la stachydrine, la bétonicine et l'acide caféique (19).
- **Tanins :** spécifiques des Lamiacés et dérivés de l'acide hydroxycinnamique (jusqu'à 7%) (acides chlorogénique, caféique, caféylquinique, mais absence d'acide rosmarinique) (20).
- **Huile essentielle :** la teneur en huile essentielle est très faible et sa composition chimique diffère d'une région à une autre ce qui a fait l'objet de nombreuses publications, de plus la littérature relève l'apparition de plusieurs chimiotypes (21-25).
- **Matières minérales :** sels de potassium et de fer.

4. Actions pharmacologiques :

Les propriétés thérapeutiques du *Marrubium vulgare* sont largement décrites et ses préparations médicales sont répandues dans le monde entier. Elles ont été associées à la marrubine, une lactone amère ainsi qu'aux polyphénols notamment les flavonoïdes et les tanins (7). Les principales activités pharmacologiques sont :

- ✓ Antioxydante (7, 17, 23, 26).
- ✓ Antimicrobienne (8, 25, 27, 28).
- ✓ Anti-inflammatoire (9).
- ✓ Analgésique (29).
- ✓ Antidiabétique et anti-dyslipédémique (10, 30).
- ✓ Anti-hypertensive et vasorelaxante (31, 32).
- ✓ Anti-œdémateuse (33).
- ✓ Hépatoprotectrice (34).

5. Emplois traditionnel du *Marrubium vulgare* :

Selon les enquêtes ethnobotaniques réalisées en Algérie, le marrube blanc est parmi les plantes les plus utilisées et vendues par les herboristes. Elle fut traditionnellement employée dans la fabrication de nombreux remèdes. Elle était largement utilisée dans le monde Maghrébin en usage interne et externe (35).

5.1. Usage interne :

- En Algérie, le Maroc et la Tunisie ; sous forme de décocté de la plante entière édulcoré avec du miel dans les maladies gastriques comme remède cholagogue, tonique et stimulant, traitement de la jaunisse et des hémorroïdes
- En Libye comme un fébrifuge
- Comme antidiabétique, anti hypertensif, antirhumatismal, dépuratif du lait maternel
- Les feuilles de cette plante sont utilisées sous forme de cataplasme sur le front en cas de migraines et de fièvre.
- Une fumigation aurait un intérêt thérapeutique en cas de fièvre typhoïde.

5.2. Usage externe :

- La plante entière était utilisée dans le pansement des plaies ou les gros abcès après leur incision, comme elle était employée hachée sur les abcès et les furoncles crevés pour aider leur cicatrisation.
- Les feuilles en application locale comme anti-hémorroïdaire.
- Traitement des otites, sous forme de décocté de la plante entière, au moyen de gouttes instillées dans les oreilles.
- La décoction des feuilles était utilisée comme un bain de bouche contre les caries dentaires et dans le traitement des brûlures.
- Les fleurs étaient utilisées contre les verrues.
- Les racines lavées et mélangées avec du «smen» étaient recommandées pour traiter le trachome en Tunisie (10, 12, 13, 19, 36).



**Chapitre II :
Emulsion**

1. Définition :

Une émulsion est un système de dispersion biphasique thermodynamiquement instable, constitué de deux liquides non miscibles dont l'un est dispersé en fines gouttelettes dans l'autre.

Toute émulsion simple est composée d'une phase lipophile, d'une phase hydrophile et d'un émulsifiant (37).

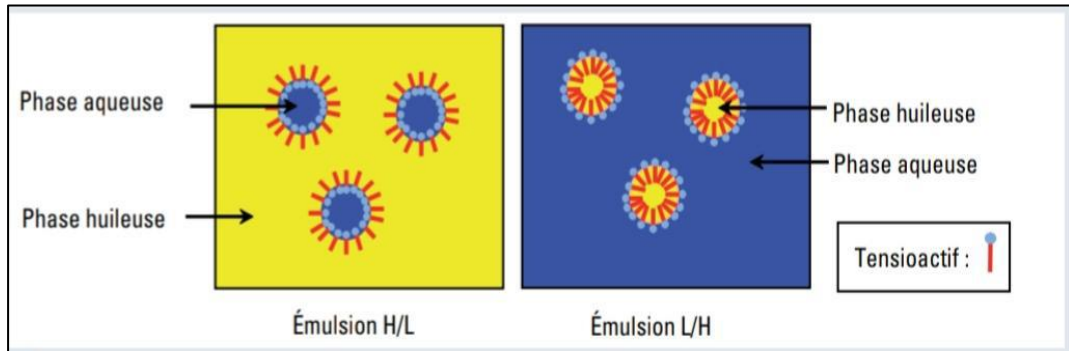


Figure 2: Les différents types des émulsions simples (38).

2. Les instabilités des émulsions :

Le problème de stabilité est l'un des plus importants et des plus complexes dans la chimie des colloïdes.

Deux types d'instabilité peuvent être considérés, selon leur nature réversible ou irréversible :

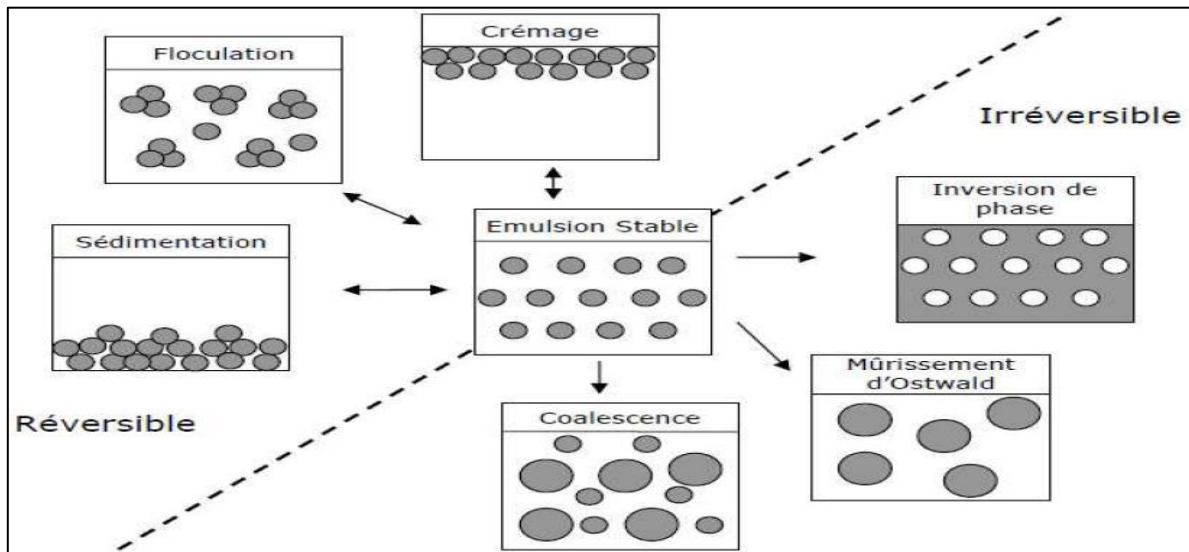


Figure 3 : Les instabilités des émulsions (39).

2.1. Les instabilités réversibles :

2.1.1. Crémage et sédimentation :

Il s'agit d'un déplacement vertical des particules selon un gradient de concentration. Il s'établit lorsque les forces externes gravitationnelles dépassent le mouvement thermique (mouvement brownien) des gouttelettes. C'est un phénomène réversible : l'interface existe toujours, il suffit d'agiter pour revenir à l'émulsion (40).

La vitesse de crémage ou de sédimentation est régie par la loi de STOCKES : (40)

$$V = \frac{2 r^2 (D_1 - D_2) g}{9\eta}$$

V : Vitesse de sédimentation ou de crémage

D₂ : Densité du liquide.

r : Rayon de la particule.

g : Accélération de la pesanteur.

D₁ : Densité de la particule.

η : Viscosité du liquide.

Pour limiter ce phénomène, on a plusieurs possibilités: (41)

- Ajouter un agent qui augmente la viscosité.
- Réduire la taille des gouttes de phase dispersée.
- Diminuer la différence de densité entre les deux phases.
- Eviter l'agrégation des gouttes.

2.1.2. Flocculation :

Ce processus se réfère à l'agrégation des gouttelettes sous forme de flocons mais chacune d'entre elles conserve son individualité (40).

La vitesse de flocculation peut être ralentie par : (42, 43)

- L'accélération des forces de répulsion entre les particules.
- Ralentissement des forces d'attraction (de type Van Der Waals).
- L'augmentation du potentiel zéta.
- L'augmentation de la viscosité de la phase dispersante.
- L'ajout d'un émulsifiant.

2.2. Les instabilités irréversibles :

2.2.1. Coalescence :

C'est un mécanisme, irréversible, résulte de la rupture du film interfacial entre les gouttes de la phase dispersée, ce qui entraîne la fusion de deux ou plusieurs gouttelettes pour former des gouttelettes plus grosses où les forces de van der Waals sont fortes et empêchent leur séparation.

Le cas limite de la coalescence est la séparation complète de l'émulsion en deux phases liquides distinctes (44).

2.2.2. Inversion de phase :

Il s'agit d'un processus par lequel il y aura une inversion entre la phase dispersée et la phase continue.

Par exemple, une émulsion H/E devient E/H, et inversement (40).

L'inversion de phase peut être provoquée par :

- Changement de proportion des deux phases.
- Augmentation de la température : température d'inversion de phase (TIP).
- Nature, Concentration et HLB des surfactifs, nature de la phase huileuse.

Cette dernière peut être maîtrisée en contrôlant la concentration de l'émulsion, la température, le type et la concentration de l'émulsifiant.

2.2.3. Murissement d'Ostwald ou diffusion moléculaire :

Cet effet résulte de la solubilité mutuelle de la phase dispersée dans la phase continue. Les petits globules se vident au profit des plus gros ce qui va entraîner une modification de la granulométrie de l'émulsion, donc à l'issue de l'étape d'émulsification, la population de gouttelettes n'est pas homogène en taille (45).

3. Formulation des émulsions:

Il existe des approches rationnelles pour formuler une émulsion. Les phases dispersées et les phases dispersantes sont souvent choisies en fonction des propriétés physico-chimiques souhaitées de l'émulsion, du contexte réglementaire, du coût et de l'aspect marketing. En revanche les agents de surfaces sont sélectionnés pour leur efficacité dans la stabilisation de l'émulsion à formuler (46).

3.1. Les Tensioactifs :

Les tensioactifs également appelés agents de surface : sont des molécules naturels ou synthétiques, amphiphiles ayant une tête polaire qui va interagir avec la phase hydrophile de l'émulsion et une queue non polaire qui s'oriente vers la partie lipophile.

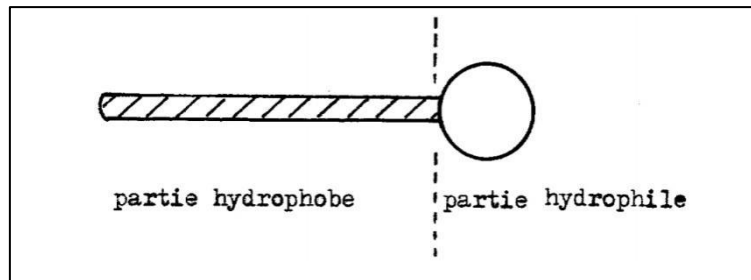


Figure 4: Schéma d'un tensioactif (40)

Dans les domaines de l'industrie cosmétique et pharmaceutique, ils sont principalement utilisés comme agents mouillants, nettoyants, moussants, solubilisants, épaississants et pour produire des émoullients.

En dehors de ces fonctions, ils sont utilisés fréquemment pour assurer la stabilité des systèmes thermodynamiquement instables tels que les émulsions. Cette stabilité est assurée par l'adsorption de ces agents de surface à l'interface de gouttelettes en créant un « film interfacial » ce qui va entraîner la réduction de la tension interfaciale entre la phase huileuse et aqueuse et la stabilisation des gouttelettes de l'émulsion (47, 48).

3.2. Méthodes de formulation :

Plusieurs méthodes sont utilisées actuellement pour faciliter le choix de l'émulsifiant lors de la formulation des émulsions :

3.2.1. Méthode basée sur HLB et HLB critique :

La balance hydrophile-lipophile d'un tensioactif ou HLB est un paramètre essentiel dans la formulation d'une émulsion car elle permet de sélectionner les tensioactifs appropriés pour avoir une émulsion stable (49).

Le HLB est une valeur caractéristique des tensioactifs, elle représente l'importance de la partie hydrophile par rapport à la partie lipophile (40).

Contrairement au HLB, le HLB critique (HLB_c) est une caractéristique des huiles. Selon Griffin (1949), c'est le HLB du surfactif ou du mélange de surfactifs qui donne avec l'huile en présence d'eau, le mélange le plus stable. C'est le **HLB optimal** pour la formulation (50).

Pour déterminer cette valeur, des mélanges de deux tensioactifs de valeurs de HLB différentes sont réalisés (l'un hydrophile et l'autre lipophile) en faisant varier progressivement les proportions des deux émulsionnants dont la valeur de HLB du mélange donnant la meilleure stabilité est la HLB optimale pour la formulation (51).

L'émulsion présentant les caractéristiques du HLB_c est caractérisé par :

- Des gouttelettes de faible granulométrie, individualisées, uniformément dispersées.
- Aspect laiteux.
- Stable à la centrifugation, ne présente aucune séparation de phase.
- pH stable, proche de pH cutané.
- Un faible indice de crémage.
- Une valeur élevée du potentiel zêta (52, 53).

La valeur HLB d'un mélange de tensioactifs est une grandeur additive, peut être calculée par la formule suivante : (54)

$$\text{HLB}_m = x \text{HLB}_a + (1-x) \text{HLB}_b$$

HLB_m : Valeur du HLB du mélange.

x : Pourcentage du surfactif lipophile.

HLB_a : HLB du surfactif lipophile.

1-x : Pourcentage du surfactif hydrophile.

HLB_b : HLB du surfactif hydrophile.

3.2.2. Méthode basée sur le Diagramme ternaire :

Cette méthode consiste à préparer des mélanges eau-tensioactif-huile, et déterminer les proportions de chaque constituant pour obtenir une émulsion stable (40).

4. Contrôle des émulsions :

4.1. Sens d'émulsion :

Le sens d'émulsion H/E ou E/H est déterminé par plusieurs méthodes. Les méthodes les plus utilisés sont : la mesure de la conductivité et la méthode des colorants.

4.2. Etude rhéologique :

Permet de quantifier la viscosité en fonction des contraintes de cisaillement appliquées.

4.3. Etudes de stabilité : il existe 2 types d'études :

- La stabilité à la centrifugation
- l'étude de stabilité en temps réel et en temps accéléré dans des étuves thermostatées.

4.4. Granulométrie de l'émulsion :

La détermination du diamètre moyen des globules et leur distribution se fait généralement à l'aide d'une échelle micrométrique ou par diffusion dynamique de la lumière. Plus les gouttes sont de faibles dimensions, plus l'émulsion est stable.

4.5. Détermination du pH :

Ce test permet de suivre la stabilité de l'émulsion dans le temps (43, 46).

5. Les additifs utilisés dans les produits cosmétiques :

5.1. Les conservateurs antimicrobiens :

Pour assurer la conservation et la stabilité des produits cosmétiques dans le temps, il est préférable d'utiliser des conservateurs cosmétiques. Ils permettent de protéger les préparations cosmétiques et pharmaceutiques contre le développement des germes bactériens et fongiques et la contamination pour les usagers (55).

Néanmoins, en raison de leurs effets toxicologiques indésirables à long terme, plusieurs conservateurs synthétiques ont été limités dans plusieurs pays (56). Citons les parabènes et le triclosan, qui sont les conservateurs les plus connus pour leur effet cancérigène et leur pouvoir de perturbateur endocrinien. Le formaldéhyde est connu comme allergène de la classe A avec des conséquences plus néfastes en cas d'un contact direct avec la peau. Le phénoxyéthanol est un conservateur très courant dans les produits cosmétiques, il peut provoquer de l'eczéma et de l'urticaire chez les personnes intolérants (4).

Cependant, il est nécessaire de souligner que la plupart des extraits végétaux développent des molécules antibactériennes et antifongiques pour la défense contre les attaques et le stress de l'environnement, avec un moindre risque pour le consommateur par rapport aux conservateurs de synthèse (57).

Quelques exemples d'extrait végétal aux propriétés conservatrices présents sur le marché de la cosmétique sont représentés dans le tableau (II).

Chapitre II : Emulsion

Tableau II : Exemples d'extraits végétaux aux propriétés conservatrices présents sur le marché de la cosmétique (57).

Extraits	Noms commerciaux	Actifs	Activité	Fournisseurs
Extrait de lichen (Barbe de Jupiter)	Lichen herbasol ® Extract PG	Acides usnique et vulpinique	Antimicrobienne	Cosmetochem International
<i>Asparagopsis armata</i> (Algue rouge)	Ysaline ®100 INCI* : <i>Asparagopsis armata</i> extract	Composés organiques hétéroalcoylés	Antimicrobienne (<i>C.albicans</i> , <i>E.coli</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>V.anguillarum</i> <i>E.gergiviae</i> , <i>S.aureus</i>)	Algues & Mer
<i>Podocarpus totara</i> (Bois de cœur recyclé)	Totarol TM INCI : <i>Podocarpus totara</i> Wood extract	Totarol (diterpène aromatique C20H30O)	Antimicrobienne (<i>S.aureus</i>) Anti oxydante	Essentially NZ
<i>Citrus grandis</i> (Pamplemousse, extrait de pépins)	P50 VTF-0373 INCI : <i>Citrus grandis</i> seed extract	Flavonoïdes Polyphénoliques	Antimicrobienne Anti fongique	Chemie Research Manufacturing Vege Tech Bio_Botanica
<i>Lonicera japonica</i> Extrait de chèvrefeuille du Japon (Bourgeons)	Plantservative W Sr , W Mr INCI : <i>Lonicera caprifolium</i> extract , <i>Lonicera japonica</i> extract	Lonicérine (alcaloïde indolique) Acide p-hydroxybenzoïque (parabène) naturel	Antimicrobienne	Campo
<i>Viola tricolor</i> Extrait de pensées sauvage	INCI : <i>Viola tricolor</i> extract	Flavonoïdes , saponines , acide salicylique , vitamine E	Antimicrobienne	Alban Muller International
<i>Pimpinella anisum</i> Extrait d'anis	INCI : <i>Pimpinella anisum</i> extract	Acide p-anisique	Antimicrobienne	Active Concepts LLC Alban Muller

5.2. Les antioxydants :

En cosmétologie, un anti oxydant peut être utilisé pour 2 raisons principales : (57)

- Protéger la formule de l'oxydation (surtout le rancissement du corps gras).
- Aider la peau de lutter contre le vieillissement par diminution des radicaux libres.

Ils peuvent être d'origine naturels (polyphénols , tocophérol , acide ascorbique ...) . Il existe aussi des antioxydants synthétiques, qui ne sont pas recommandés dans le cosmétique, tels que le BHT (butylhydroxytoluène) à cause de son effet cancérigène, et le BHA (butylhydroxyanisol) qui est considéré comme un allergène et un perturbateur hormonal (58).

Le tableau (III) résume les caractéristiques des principaux agents antioxydants utilisés en cosmétologie.

Tableau III: Caractéristiques des principaux agents antioxydants utilisés en cosmétologie (55)

Origine	Hydrophile		Lipophile	
	Agents	Concentrations usuelles (%)	Agents	Concentrations usuelles
Naturelle	Acide ascorbique	0,1 - 0,5	Tocophérols	0,25 – 0,75
	Métabisulfite ou bisulfite de sodium	0,1 – 1,5	Butylhydroxy-toluène	0.05 – 0.2
Synthétique	Propyl gallate	1	Butylhydroxy-anisol	0,02 – 0,05
	Agents complexants : EDTA et ses sels	0,25 – 0,75	Gallate d'octyle ou de dodécyle	0,5 – 1

A decorative banner with a central white rectangular box containing the chapter title. The banner has a blue outline and a grey shadow effect. The text is in a bold, black, serif font.

Chapitre III :
Emulgel

1. Définition :

Les émulgels sont des systèmes d'administration du PA par voie topique. Il s'agit des émulsions H/E ou E/H gélifiées par un agent gélifiant.

Parmi ces agents gélifiants les plus utilisés : l'Hydroxypropyl Methyl Cellulose (HPMC) et le carbopol (59).

Les émulgels ont plusieurs propriétés favorables par rapport à une émulsion comme le fait d'être thixotrope, facile à étaler, facile à enlever, non gras, non tachant, émoullent, une meilleure stabilité avec une libération contrôlée du PA (60).

2. Préparation d'un émulgel :

La préparation de l'émulgel comporte 3 étapes de base :

Etape 1 : formulation d'une émulsion qui peut être soit H/E ou E/H.

Etape 2 : formulation d'un gel de base par addition d'agent gélifiant et d'eau sous agitation constante.

Etape 3 : l'incorporation de l'émulsion préparée dans le gel de base sous agitation continue (61).

3. Contrôle de l'émulgel :

3.1. L'apparence physique :

L'émulgel est contrôlé visuellement afin de vérifier la couleur, la consistance, l'homogénéité et la séparation de phases (60).

3.2. Détermination du pH :

Le pH est déterminé par l'utilisation d'un pH mètre (60).

3.3. La taille des globules et leur distribution dans l'émulgel :

La taille des globules peut être déterminée par un microscope optique grossissement $\times 100$ (60).

3.4. Détermination de la teneur en PA :

Pour déterminer la teneur en PA dans l'émulgel, il suffit de diluer ce dernier dans un solvant approprié puis le filtré pour obtenir une solution claire qui sera dosée par la suite par HPLC ou à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible (60).

3.5. Etude rhéologique :

La viscosité de l'émulsion gélifiée est déterminée à l'aide d'un viscosimètre Brookfield (60).

3.6. Capacité d'étalement :

L'aptitude à l'étalement est un terme exprimé pour désigner l'étendue de la zone dans laquelle le PA s'étale facilement à la surface de la peau lorsqu'il est appliqué **(61)**.

3.7. Test d'irritation cutané :

Le modèle animal pour ce test est le rat. L'émulgel est appliqué sur la peau du rat et les changements cutanés indésirables sont vérifiés après une période de 24 h **(61)**.

3.8. Etude de la libération in vitro :

La libération in vitro est étudiée en utilisant la cellule de Franz (avec une région de diffusion de 3 cm² et un volume de cellule de 30 ml) **(61)**.



**Partie
pratique**



**Matériels et
Méthodes**