

Dédicace

Je dédie ce mémoire ;

A mes très chers parents,

Pour leur amour, leur sacrifice et leurs encouragements ;

Que Dieu vous garde en bonne santé et vous accorde une longue vie.

A ma très chère sœur «MERIEM »,

Que Dieu te protège pour nous et t'accorde une bonne santé et une
longue vie ;

A ma très chère sœur « NAWAL » et son époux « IDIR » ;

A mes frères « AMAR et AHMED » ;

Pour leur soutien et leur patience ;

A qui je souhaite un avenir plein de succès et de bonheur.

A mon adorable neveu « AYOUB » ;

A toute ma famille ;

A tous mes ami(e)s.

NABILA.

Dédicace

Au nom de Dieu le clément et le miséricordieux louange à **ALLAH** le tout puissant.

Je dédie ce modeste travail,

A la mémoire de mon père disparu trop tôt,

J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme, puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

A ma très chère mère,

Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes chers et adorables frères Ahmed et Nadir,

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A ma tendre sœur Radia,

Ton amour, tes encouragements et ton soutien m'ont guidée et aidée à percer le chemin du succès. Puisse Dieu te garder, te procure santé, joie et bonheur.

A ma nièce adorable, ma belle rose Alaa,

Je te souhaite une vie heureuse pleine de joie de bonheur et de succès.

A mon fiancé Idir,

Je te remercie pour ton soutien et tes intarissables encouragements. Je te souhaite une vie pleine de bonheur, santé et succès.

A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses,

A mes chers cousins cousines,

Je vous dédie ce travail en guise de mon grand respect pour vous avec tous mes souhaits de bonheur et de santé.

A ma grand-mère Dahbia,

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

A mes chères amies : Fatma Zohra, Nabila, Flora, Yasmine, Sylia, Myassa

En souvenir d'agréables moments passés en témoignage de notre amitié. Je vous exprime par ce travail mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

NASSIMA.

Dédicace

A ma très chère maman Ferroudja,

Tu m'as donnée la vie, m'as élevée, t'es battue pour moi. Je t'ai vu vivre tes rêves à travers les miens...mais tu m'as surtout aimée inconditionnellement. Tous les mots du monde ne suffisent pas pour décrire combien tu es importante, chère et précieuse. Maman ! Mon ange gardien, tu es l'épaule qui m'écoute, les mots qui me consolent, le regard qui me comprend, les pas qui m'accompagnent, les yeux qui me scintillent, les recettes qui me réconfortent, tu es la bienveillance attentionnée, l'enthousiasme contagieux, le soutien et l'encouragement constant, la tendresse inusitée et le bonheur dans toute son immensité.

Mon profond respect, ma gratitude, ma reconnaissance et mes sincères remerciements sont infinis pour toi. I LOVE YOU MY QUEEN!!

A mon très cher papa Saïd,

Mon Héro, depuis ma tendre enfance, tu es mon plus fort repère, les mains gardiennes qui me protègent, la voix sévère et douce à la fois qui me rassure, les yeux pétillants de malice qui me regardent et me fixent, avec un regard plein d'amour et de tendresse pour toujours ! Papa, tu es l'arbre nourricier, la sève de ton foyer, le chemin de sérénité, un abri dans lequel je trouve ma sécurité, le cadeau de la vie, un guide et un exemple d'un guerrier.

Tu m'as toujours enseigné la patience, la persévérance et la sagesse, tu m'as encouragée, soutenue, et en plus de tout ça, tu m'as aimée inconditionnellement. Je ne pourrai jamais trouver les mots pour exprimer combien tu influences et tu comptes pour moi. Tous mes remerciements, ma reconnaissance, mon profond respect et gratitude pour toi. I LOVE YOU MY KING!!

A mes deux frères Med Islam et Billal Cherif,

Vous êtes l'ambiance quotidienne, la folie, l'amour innocent. Je vous aime énormément, merci de faire partie de ma vie.

A ma grand-mère Setti Djedjega,

Tu es pour moi comme une deuxième maman, merci pour ta compréhension, ta sagesse, tes précieux conseils, tes orientations, ton sourire, ton grand amour. Tu es la bougie qui illumine notre vie, le soleil qui brille pour nous montrer le bon chemin. Je t'aime d'un amour éternel.

A l'esprit de ma grand-mère Setti Ouardia Lhaj,

Tu es et tu resteras toujours dans ma mémoire, mes pensées. Ta voix, ton regard, tes gestes, tes bisous, ta douceur... tes souvenirs sont gravés à jamais dans mon cœur. Dieu t'accueille dans son vaste paradis.

A mes grands-parents : Jeddi Saadi et Jeddi Chrif,

Dieu vous protège et vous garde pour moi. Tout mon amour pour vous.

A mes chers oncles : Meziane, Djalil, Redouane, Mahdi, Med chérif, Rachid, Mohand et tonton Rachid.

A mes chères tantes : Rfika, Roza, Zahra, Fatma et Malika.

A mes anges : Sarah, Meriem, Khadidja, Ines, Hayet, Neila, Tinhinane, Abdelmalek, Sami, Racim, Lydia, Chiema.

A toute ma famille.

A mes précieuses amies : Nassima, Nabila, Yasmine, Syla, Floura,

« Un ami, c'est quelqu'un qui te connaît tel que tu es, qui comprend qui tu as été, qui accepte ce que tu es devenu, et encore, qui te permet de te développer ». W. Shakespeare. Vous êtes un trésor.

FATMA-ZOHRÀ.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour

A la mémoire de ma chère grand-mère **ZAHIA** qui nous a quittés trop tôt. Puisse Dieu, le tout puissant, l'accueillir dans son infinie miséricorde.

A ma très chère mère Ouiza,

A mon très cher père Arezki,

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

Que ce travail traduise ma gratitude et mon affection.

A mes chères sœurs Nawel, Kanza, Amel et Syla,

Qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant mes années d'études. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes frères Mohand et Hicham,

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

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes adorables anges, Ines, Lina, Adam, Nélia, Thanina, Aris et Arizki.

A mes beaux-frères Smail, Nadir et Redouane

A ma belle-sœur Assia

A mes très chères quadri-nômes Fatma Zohra, Nabila et Nassima,

Je vous remercie pour tous.

A toutes les personnes qui m'ont aidée, soutenue ou encouragée au long de mes études.

FLOURA.

Remerciements

En préambule à ce travail nous tenons à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux pour tous les bienfaits, la force et le courage qu'il nous a accordé durant notre formation ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

A notre promotrice, encadreur du mémoire,

D^r S. IGUEBLELENE, maitre-assistante en pharmacie galénique à l'UMMTO,

Votre amour pour le travail bien fait, votre compétence et votre désir de valoriser la profession, nous ont guidées vers vous, pour solliciter votre encadrement.

Nous souhaitons vous remercier, avant tout, pour votre patience, simplicité, élégance, constante disponibilité qui nous ont énormément impressionnées, votre orientation, suivi permanent et surtout vos judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion. Votre dynamisme votre rigueur, vos qualités professionnelles et humaines qui nous servent d'exemples, ont suscité une grande admiration et un profond respect.

Veillez croire, chère promotrice à l'expression de notre véritable considération et entière gratitude.

Nous désirons aussi à remercier notre chère ***Co-promotrice D^r O. SEBAOUI, Maître de recherche classe B au CRTSE Alger***, pour le partage de ses connaissances, expériences dans ce domaine, tout en nous accordant son grand soutien, encouragements et une large indépendance dans l'exécution de l'étude pratique. ***D^r B. MOKRANI, maitre-assistant en botanique Médicale à l'UMMTO***, pour le temps consacré pour nous aider et guider. Veuillez accepter, dans ce travail l'assurance de notre profonde reconnaissance et notre profond respect.

A notre président de jury,

D^r B. MOKRANI

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury.

A notre examinatrice, membre de jury :

D^r M. S. KHELIF

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury. Veuillez trouver ici, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

Nous remercions également toute l'équipe et le personnel du :

Laboratoire de galénique UMMTO ;

Laboratoire de botanique UMMTO ;

Laboratoire d'hydro-bromatologie UMMTO ;

Laboratoire d'analytique UMMTO ;

Laboratoire d'agronomie : physicochimie UMMTO ;

Laboratoire de recherche UMMTO ;

Pour leur bienveillance et simplicité avec lesquelles ils nous ont accueillis, ils nous ont fourni les outils et les équipements nécessaires à la réussite de la partie expérimentale du travail présenté dans ce mémoire.

Nous voudrions exprimer notre reconnaissance envers les amis(e) et les collègues qui nous ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.

Enfin, à nos parents et nos familles pour leur soutien inconditionnel, leur confiance aveugle et leurs encouragements, à toute personne qui a contribué de loin ou de près au succès de ce travail, nous présentons nos chers remerciements, notre respect et notre gratitude.

Table des matières

Introduction.....	01
-------------------	----

PARTIE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : PEAU, BRÛLURES, CICATRISATION

I.1. La peau.....	03
I.1.1. Définition.....	03
I.1.2. Anatomie et physiologie de la peau.....	04
I.1.2.1. Epiderme.....	04
I.1.2.2. Film hydrolipidique.....	05
I.1.2.3. Derme.....	06
I.1.2.4. Hypoderme.....	06
I.1.3. Rôle de la peau.....	07
I.1.4. Facteurs influençant la pénétration cutanée.....	07
I.2. Brûlure.....	09
I.2.1. Définition.....	09
I.2.2. Classification des brûlures.....	09
I.2.3. Facteurs de gravité.....	12
I.3. Cicatrisation.....	15
I.3.1. Mécanisme de la cicatrisation normale.....	15
I.3.2. Facteurs influençant la cicatrisation.....	16

CHAPITRE II : LES FORMES SEMI SOLIDES À APPLICATION CUTANÉE

Introduction.....	18
II.1. Définition.....	18
II.2. Principales formes galéniques semi solide.....	18
II.2.1. Pommades.....	18
II.2.2. Pâtes.....	18

II.2.3. Gels.....	19
II.2.4. Emulsions.....	19
II.2.4.1. Définition.....	19
II.2.4.2. Différents systèmes.....	19
II.2.4.3. Différents types d'émulsion.....	20
II.2.4.4. Instabilités des émulsions.....	21
II.2.4.5. Caractères organoleptiques.....	24
II.2.4.6. Caractères physicochimiques.....	24
II.2.4.7. Formulation.....	27
II.2.4.7.1. Matières premières.....	28
II.2.4.7. 2. Méthodes de formulation.....	34
II.2.4.8. Fabrication.....	38
II.2.4.9. Contrôle pharmaco technique.....	43

Chapitre III : *Carthamus cearuleus* L.

Introduction.....	48
III.1.Genre <i>Carthamus</i>	48
III.2. Présentation botanique de l'espèce <i>Carthamus caeruleus</i> L.....	48
III.2.1. Description botanique.....	49
III.2.2. Noms communs.....	49
III.2.3. Nomenclature.....	50
III.2.4. Classification phylogénique(APG3).....	50
III.3. Habitat et distribution géographique.....	50
III.4. Utilisation en médecine traditionnelle.....	51
III.5. Composition chimique.....	51
III.6. Propriétés pharmacologiques de <i>Carthamus caeruleus</i> L.....	56

PARIE II : PARTIE EXPERIMENTALE

I. Objectifs.....	63
II. Type d'étude.....	63
III. Cadre de l'étude.....	63
IV. Identification de la plante " Mers'gouss".....	63
V. Matériels et méthodes.....	67
V.A. Matériels	67
V.A.1. Produits de la formulation.....	68
V.A.2. Produits de la caractérisation.....	70
V.A.3. Verreries.....	71
V.A.4. Equipements.....	71
V.B. Méthodologies.....	74
V.B.1. Préformulation.....	74
V.B.1.1. Essais préliminaires.....	74
V.B.1.1.1. Etapes de la préparation de la drogue de <i>Carthamus caeruleus</i> L.....	74
V.B.1.1.2. Détermination de la technique de conservation la plus rentable de la drogue de <i>Carthamus caeruleus</i> L.....	75
V.B.1.1.3. Optimisation du protocole de la préparation traditionnelle.....	76
V.B.1.1.4. Caractérisation physicochimique et organoleptique de la phase huileuse.....	82
V.B.2. Formulation.....	92
V.B.2.1. Etude de la formulation.....	9
V.B.2.2. Formulation de l'émulsion.....	94
V.B.2.3. Evaluation des émulsions.....	98
VI. Résultats et discussion.....	100
VI.1. Préformulation.....	100
VI.1.1. Technique de stockage la plus rentable.....	100
VI.1.2. Maitrise des conditions du travail.....	102
VI.1.2.1. Détermination des facteurs influents le procédé de préparation de la phase Aqueuse.....	102
VI.1.2.2. Caractérisation physicochimique des phases aqueuses préparées.....	109
VI.1.3. Caractérisation physicochimique de la phase huileuse.....	115
VI.2. Formulation.....	118

VI.2.1. Résultats de l'évaluation des émulsions préparées à différents HLB _m	119
VI.2.1.1. Etude macroscopique.....	119
VI.2.1.2. Stabilité à la centrifugation.....	121
VI.2.1.3. Sens des émulsions.....	125
VI.2.1.4. Etude microscopique.....	127
VI.2.1.5. pH.....	129
VI.2.2. Optimisation de la formule de préparation.....	130
VI.2.2.1. Etude macroscopique.....	131
VI.2.2.2. Etude microscopique.....	132
VI.2.2.3. Sens des émulsions.....	135
VI.2.2.4. pH.....	137
VI.2.2.5. Stabilité à la centrifugation.....	138
VI.2.3. Suivi de la stabilité.....	141
Conclusion et perspectives.....	143
Références Bibliographiques.....	146
Annexe.....	153
Résumé.....	158

Liste des abréviations

% : Pourcentage.

° : Degré.

°C : Degré Celsius.

µg : Microgramme.

µm : Micromètre.

A% : Acidité.

AG : Acide Gras.

ATBs : Antibiotiques.

CA : Codex Alimentarius.

CC : *Carthamus caeruleus* L.

CEE : Communauté Economique Européenne.

Cm : Centimètre.

Cm³ : Centimètre cube.

COI : Conseil Oléique International.

D : Gradient de vélocité.

d₂₀²⁰ : Densité Relative.

E/H/E : Eau/Huile /Eau.

E/H : Eau dans l'Huile.

ERO : Espèce Réactive d'Oxygène.

FAO : Food and Agriculture Organisation.

g : Gramme.

H/E/H : Huile/Eau/Huile.

H/E : Huile dans l'Eau.

H/L : Hydrophile/Lipophile.

H+: Proton.

HLB : Balance Hydrophile Lyophile.

HLBm : HLB du mélange.

HLD : Différence Hydrophile-Lipophile.

IA : Indice d'Acide.

IC50 : Concentration de l'Inhibiteur causant **50%** de l'inhibition.

IP : Indice de Peroxyde.

IS : Indice de Saponification.

Kg : kilogramme.

L/H : Lypophile /Hydrophile.

LD₅₀ : Dose Létale Médiane.

Le rapport L/S : Le rapport Liquide/Solide.

M : Masse Molaire.

m² : Mètre carré.

Méq : Milliéquivalent.

mg : Milligramme.

min : Minute.

ml : Millilitre.

mm² : Millimètre carré.

mmol : Milli mole.

N : Normalité.

n : Nombre d'instauration.

n : Viscosité dynamique.

nm : Nanomètre.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Principe Actif.

PEG : Polyéthylène Glycols.

pH : Potentiel d'Hydrogène.

PP : Phénolphtaléine.

R : Rapport entre les interactions des molécules de TA localisées à l'interface avec les molécules voisines d'huile et d'eau.

ROS : Reactive Oxygen Species.

s : Seconde.

T : Temps.

T °C : Température.

TA : Tensioactif.

TIP : Température d'Inversion de Phase.

Trs/min : Tours par Minute.

UV : Ultra-Violet.

X : Pourcentage du tensioactif lipophile.

γ : Tension Interfaciale.

λ : Longueur d'onde.

Liste des tableaux

Tableau I. Description simplifiée de l'aspect des brûlures en fonction de leurs profondeurs.....	14
Tableau II. Caractéristiques des différentes catégories d'émulsions.....	20
Tableau III. Récapitulatif des différents ingrédients de la phase huileuse.....	29
Tableau IV. Les différentes appellations de <i>Carthamus caeruleus</i> L.....	49
Tableau V. Le matériel de caractérisation.....	73
Tableau VI. Les quantités et les % des tensioactifs lipophile et hydrophile choisis (span80, tween80) et les valeurs de HLB _m résultantes.....	97
Tableau VII. Evolution de l'état des racines de <i>Carthamus caeruleus</i> L au réfrigérateur.....	100
Tableau VIII. Evolution de l'état des racines de <i>Carthamus caeruleus</i> L au cours du séchage à l'étuve.....	101
Tableau IX. Les essais préliminaires réalisés dans différentes conditions et les résultats obtenus.....	105
Tableau X. Les mesures de la densité des cinq préparations en fonctions du temps de conservation.....	110
Tableau XI. Les résultats du screening phytochimique.....	112
Tableau XII. La détermination de la teneur en polyphénols extraits dans chaque préparation (à 40 min et à 60 min).....	114
Tableau XIII. L'analyse sensorielle de la phase huileuse (huile d'olive)	115
Tableau XIV. Indice d'acide et l'acidité libre de la phase huileuse (huile d'olive)	116
Tableau XV. Indice de peroxyde de la phase huileuse (huile d'olive)	117

Tableau XVI. Les propriétés organoleptiques des préparations à différents HLB _m	120
Tableau XVII. Les résultats obtenus après centrifugation des 9 préparations à HLB _m différents.....	123
Tableau XVIII. Le résultat de coloration au « Bleu de Méthylène » pour les 9 préparations.....	126
Tableau XIX. Résultats de la dilution pour les préparations à différents HLB _m	127
Tableau XX. Etude microscopique des préparations (HLB ₇ =11.8 ; HLB ₉ =13.9).....	128
Tableau XXI. Etude microscopique des deux émulsions (HLB ₉ = 13.9 et HLB ₇ = 11.8) à différents temps d'homogénéisation.....	129
Tableau XXII. Etude microscopique de la 2 ^{ème} série de préparation à différents HLB _m	134
Tableau XXIII. Le sens des 9 émulsions par méthode du colorant « Bleu de Méthylène ».....	136
Tableau XXIV. Résultats de la dilution.....	137
Tableau XXV. Les valeurs du pH des émulsions à différents HLB _m de la 2 ^{ème} série de formulation.....	137
Tableau XXVI. Résultats de la centrifugation (3000 tr / min) pendant 5 min de la 2 ^{ème} série d'émulsions à différents HLB _m	140
Tableau XXVII. Les résultats du suivi de la stabilité des préparations à HLB _m 11.8 et 12.9 des deux gammes.....	141

Liste des figures

Figure 01 : Coupe transversale de la peau.....	03
Figure 02 : Coupe transversale de l'épiderme.....	04
Figure 03 : Brûlure thermique par retour de flamme.....	10
Figure 04 : Main électrique.....	10
Figure 05 : Brûlure par l'acide fluorhydrique.....	11
Figure 06 : Brûlure profonde par alcalins.....	11
Figure 07 : Irradiation aigue localisée après exposition accidentelle industrielle à une source gamma.....	12
Figure 08 : Différents degrés de brûlure.....	12
Figure 09 : Brûlure du premier degré du dos par chaleur radiée.....	13
Figure 10 : Brûlure du deuxième degré superficiel.....	13
Figure 11 : Brûlure de la face 2 ^{ème} degré profond.....	13
Figure 12 : Brûlure du 3 ^{ème} degré de la cuisse.....	14
Figure 13 : Phénomène de sédimentation et de crémage.....	21
Figure 14 : Phénomène de floculation.....	22
Figure 15 : Phénomène de coalescence.....	22
Figure 16 : Phénomène de murissement d'Ostwald.....	23
Figure 17 : Mécanisme d'inversion de phases.....	23
Figure 18 : Schéma récapitulatif des répartitions des charges à la surface d'une particule.....	27
Figure 19 : Schématisation classique d'un tensioactif.....	30
Figure 20 : Les principaux tensioactifs neutres et leurs caractéristiques physico-chimiques.....	32
Figure 21 : Les proportions des trois constituants pour chaque point d'un diagramme ternaire et les zones d'émulsion.....	37
Figure 22 : Exemples de systèmes d'agitation.....	40
Figure 23 : Principe de fonctionnement et un exemple d'un rotor-stator.....	41

Figure 24 : Principe de fonctionnement d'un moulin colloïdal.....	41
Figure 25 : Le principe de l'émulsification par membrane (charcosset et al).....	42
Figure 26 : Un sonificateur – homogénéiseur à ultrasons Omniruptor.....	43
Figure 27 : Les différentes parties de la plante <i>Carthamus caeruleus</i> L. [(a) : la tige feuillée, (b) : la plante avant la floraison, (c) : la fleur, (d) : la drogue].....	49
Figure 28 : Structure de base des flavonoïdes.....	52
Figure 29 : Structure des différentes classes de flavonoïdes.....	53
Figure 30 : Structure des acides hydroxy benzoïques et hydroxy cinnamiques.....	53
Figure 31 : Structure chimique des flavan-3-ols.....	54
Figure 32 : Structure des stilbènes.....	54
Figure 33 : Exemples de quelques lignines.....	55
Figure 34 : Déséquilibre entre les antioxydants et les prooxydant.....	57
Figure 35 : Inflorescence en capitule.....	64
Figure 36 : Fleur tubuleuse.....	65
Figure 37 : Feuille épineuse.....	65
Figure 38 : Involucre à bractées foliacées et épineuses.....	66
Figure 39 : <i>Carthamus caeruleus</i> L. avant et après floraison.....	67
Figure 40 : a/ Poudre du rhizome de <i>Carthamus caeruleus</i> L. b/ Rhizome de <i>Carthamus caeruleus</i> L. broyé.....	68
Figure 41 : Structure chimique du Span 80.....	69
Figure 42 : Structure chimique du Tween 80.....	70
Figure 43 : Homogénéisateur à hélice (RAYNERI).....	73
Figure 44 : Agitateur à turbine à pale inclinées (DLAB OS40-Pro).....	73

Figure 45 : La préparation des racines de <i>Carthamus caeruleus</i> L. (a/ la récolte ; b/ l'épluchage ; c/ le découpage).....	75
Figure 46 : Les deux méthodes de séchage des racines de CC (a : séchage à l'étuve ; b : séchage à l'air libre).....	76
Figure 47 : Schéma d'un montage à reflux.....	77
Figure 48 : Montage à reflux.....	77
Figure 49 : La détermination de la densité relative de la phase aqueuse.....	79
Figure 50 : La phase aqueuse.....	79
Figure 51 : Etapes de la préparation de la phase aqueuse ;(a/ broyage des racines séchées ; b/ tamisage de la poudre ; c/ le montage à reflux ; d/ filtration du mélange).....	82
Figure 52 : Détermination de la densité relative à l'aide d'un pycnomètre (50ml).....	84
Figure 53 : Détermination de la viscosité de l'huile d'olive à l'aide d'un viscosimètre à chute de bille (cole parmer STYLO tm VISCOSIMETRE 20-1000 CP).....	86
Figure 54 : La mesure du pH de la phase huileuse à l'aide de pH-mètre (METTLER TOLEDO FE20).....	88
Figure 55 : Détermination de l'indice de peroxyde de l'huile d'olive.....	92
Figure 56 : Diagramme de procédé de fabrication d'une émulsion.....	95
Figure 57 : La phase aqueuse gélifiée issue des racines fraîches, d'une couleur blanchâtre....	106
Figure 58 : La phase aqueuse gélifiée issue des racines séchées à l'air libre, d'une couleur beige.....	106
Figure 59 : La phase aqueuse non gélifiée issue des racines séchées à l'étuve, d'une couleur brunâtre qui tend vers le noir.....	106
Figure 60 : Les courbes de suivi de l'évolution de la densité des différentes préparations en fonction du temps.....	110
Figure 61 : Les préparations à différents HLB _m (s).....	120
Figure 62 : La phase aqueuse après centrifugation 3000 tr/min pendant 5 min.....	124
Figure 63 : L'étude microscopique des couches obtenues après centrifugation 3000 tr/min pendant 5 min de l'émulsion HLB ₉ = 13.9.....	124

Figure 64 : Une séparation de phase observée pour les émulsions à HLB_m inférieur à 7.5 après quelques heures de leur préparation.....	131
Figure 65 : Les différents types d'huile d'olive et les valeurs de leurs différents paramètres (FAO ; 2001 et CA ; 1989).....	157
Figure 66 : Les valeurs d'indice de peroxyde et d'acidité libre des différents types d'huile d'olive (COI ; 1981).....	157

INTRODUCTION

GÉNÉRALE

L'homme, en émergeant sur terre, a dû, au fil du temps, faire le choix des végétaux : ceux qui nourrissent, ceux qui soignent. Ce résultat d'une alchimie merveilleuse entre le ciel et la terre a fait des plantes médicinales une véritable pharmacie du Bon Dieu ; LA PHYTOTHERAPIE.

La phytothérapie, l'art d'utilisation des plantes, existe depuis la nuit des temps, et demeure une source de soins, surtout dans les pays en voie de développement ; elle est considérée comme médecine complémentaire voire alternative pour certains, moins nocive et iatrogène que les médicaments issus de l'industrie chimique, accessible, efficace et disponible. [1] [2]

L'Algérie, par la richesse et la diversité de sa flore, constitue un véritable réservoir phylogénétique, avec environ 4000 espèces et sous-espèces de plantes vasculaires.

Cependant, la flore médicinale algérienne reste méconnue jusqu'à nos jours, car sur les quelques milliers d'espèces végétales, seules 146 sont dénombrées comme médicinales. [3]

Dans certaines régions de l'Algérie, en Kabylie notamment, pour un grand nombre de la population, la médecine naturelle traditionnelle demeure le pilier des soins de santé. Ils font toujours appel aux plantes et/ou leurs divers extraits dans le traitement de nombreux maux quotidiens jusqu'à des pathologies plus délicates et chroniques telles que le cancer, les brûlures... [4]

Dans notre travail, la plante étudiée est connue dans le Nord algérien sous son nom vernaculaire «*Mers'gouss*» ou «*Taga lekhl*», et son rhizome est largement utilisé sous une forme semi- solide, particulièrement dans le traitement des brûlures cutanées. [4]

Cette préparation semi-solide traditionnelle, en plus de ses caractères organoleptiques : odeur et couleur désagréables, sa conservation est très limitée, en raison d'un durcissement qui s'installe après quelques jours de sa préparation, rendant son étalement sur les zones brûlées impossible, donc sa réutilisation.

Toutefois, les résultats satisfaisants obtenus lors de son utilisation sur des personnes brûlées [4], nous ont poussés, en tant qu'étudiants en pharmacie, à quitter le cadre artisanal, et plonger dans le cadre expérimental, cherchant à développer et optimiser une crème à l'échelle laboratoire à base de la préparation précédente, dont le but est d'améliorer sa présentation, sa stabilité et sa conservation.

Quelle est la démarche adoptée pour formuler cette crème, tout en remédiant à la conservation et aux caractères organoleptiques de la préparation artisanale à base de « *Mers'gouss* » ?

L'objectif principal de ce travail est : l'amélioration des caractères organoleptiques, l'amélioration de la conservation et de la stabilité d'une préparation artisanale semi-solide extraite d'une plante « *Mers'gouss* » utilisée dans le traitement des brûlures ; présentée sous une forme galénique semi-solide : crème.

D'autres objectifs secondaires ont été concrétisés :

- Identification botanique de la plante connue sous le nom vernaculaire «*Mers'gouss*» ou «*Taga lekhla*» ;
- Optimisation du protocole de la préparation de la forme artisanale à base de «*Mers'gouss*» et sa caractérisation ;
- Le choix et la sélection des matières premières et leurs caractérisations ;
- Détermination des conditions de la formulation et la formulation proprement dite.

Notre mémoire est structuré comme suite :

- Une première partie bibliographique comportant trois chapitres :
 - Le premier chapitre a été consacré pour des généralités sur la peau, les brûlures et la cicatrisation.
 - Le deuxième chapitre a abordé les formes semi solide, dont lequel nous avons traité profondément les émulsions : paramètres et méthodologies de formulation, instabilités, le contrôle et le suivi.
 - Le troisième chapitre a renfermé une présentation botanique et phytochimique de la famille des *Asteraceae* en général et en particulier du genre *Carthamus* et sur notre plante *Carthamus caeruleus* L.
 - Une deuxième partie expérimentale : une optimisation du protocole de la préparation artisanale considérée comme phase aqueuse, elle-même utilisée dans la formulation de notre émulsion en suivant la méthode des HLB à différents pourcentages.
 - La dernière partie de ce mémoire présente les résultats obtenus et leurs interprétations.
- Enfin, nous concluons notre travail avec quelques perspectives.



Chapitre I

COURS DE I

I.1. Peau

I.1.1. Définition [5], [6]

La peau est un tissu très vascularisé qui recouvre le corps humain dont la surface avoisine les 2 mètres carrés (m²) et dont le poids total correspond à 4 kilogrammes (kg) en moyenne, soit presque 16% de la masse totale de l'individu.

Elle est constituée de 3 couches superposées distinctes d'origine embryologique différentes : l'**épiderme** (d'origine ectodermique) qui est recouvert par le **film hydrolipidique de surface**, le **derme** et l'**hypoderme** (d'origine mésodermique).

On retrouve également au sein de la peau des annexes cutanées : les glandes sébacées accompagnant les follicules pileux et les glandes sudoripares. (**Figure 01**)

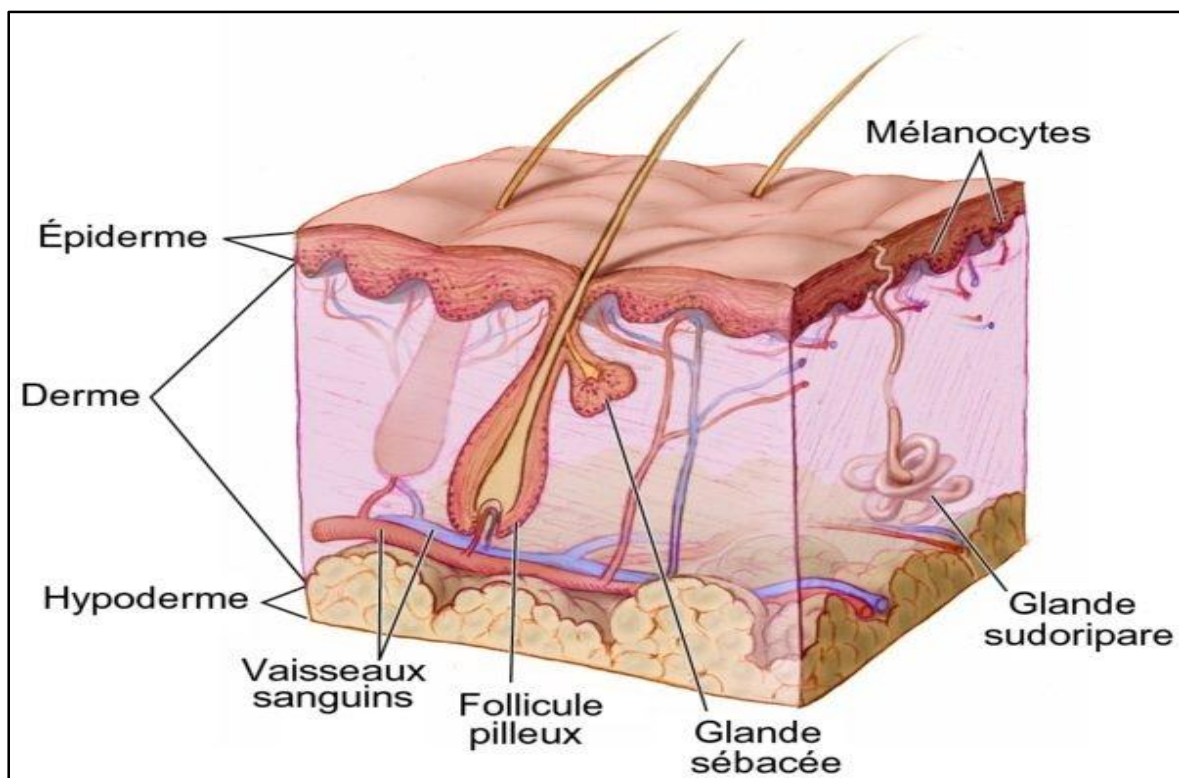


Figure 01: Coupe transversale de la peau. [11]

I.1.2. Anatomie et physiologie de la peau

I.1.2.1. Épiderme [7]

L'épiderme, est la couche la plus superficielle de la peau en renouvellement constant. C'est un épithélium stratifié, squameux et kératinisé. Il est dépourvu de vaisseaux sanguins et vaisseaux lymphatiques, de ce fait, les nutriments sont apportés par le derme sous-jacent, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres. Il est recouvert d'un film hydrolipidique, le sébum, produit par les glandes sébacées du derme et qui le protège des agressions extérieures.

Ce feuillet épidermique est composé de quatre types de cellules : (**Figure 02**)

- Les kératinocytes : ils constituent 90 à 95% des cellules épidermiques. Ils prolifèrent dans l'assise basale, puis se différencient progressivement pour former les différentes couches de l'épiderme en migrant depuis la profondeur vers la surface ;
- Les mélanocytes : ils synthétisent la mélanine, un pigment qui est responsable de la coloration de la peau, son rôle majeure est d'empêcher le développement des cancers cutanés en protégeant la peau contre les effets néfastes des UV ;
- Les cellules de Langerhans : ce sont des cellules présentatrices d'antigènes qui ont un rôle essentiel au cours des réactions immunologiques de la peau ;
- Les cellules de Merkel : ce sont des mécanorécepteurs qui participent à la sensation tactile.

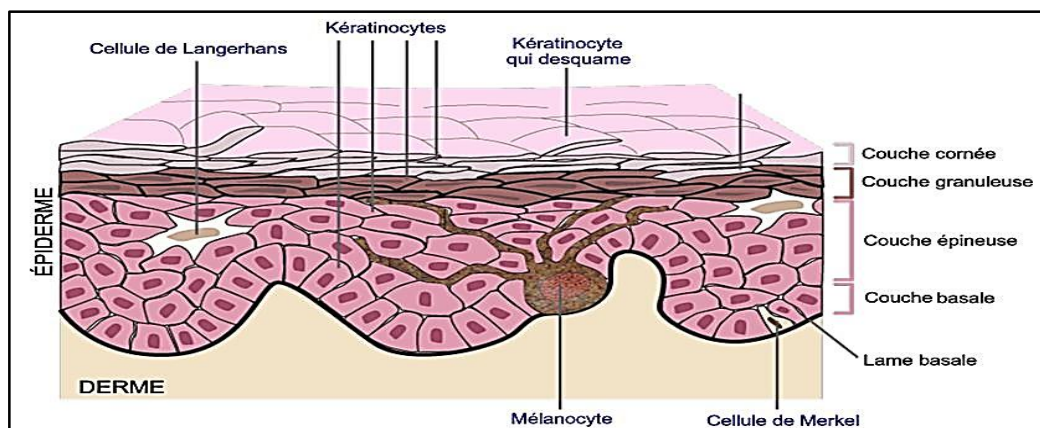


Figure 02 : Coupe transversale de l'épiderme.

(Anatomie fonctionnelle de la peau.Microbiologiemédicale.fr)

Différentes couches de l'épiderme [6]

Au cours du processus de kératinisation, les kératinocytes vont se transformer morphologiquement, fabriquer de la kératine et former quatre couches cellulaires spécifiques.

De la profondeur à la surface on distingue :

A. La couche basale ou stratum germinativum

Composée d'une seule assise cellulaire, c'est la couche la plus profonde de l'épiderme, au niveau de laquelle ont lieu des divisions cellulaires.

B. La couche de Malpighi ou stratum spinosum

Composée de 4 à 8 assises cellulaires superposées assurant la fonction d'imperméabilité de la peau et la fonction de barrière cutanée.

C. La couche granuleuse ou stratum granulosum

Composée de 3 à 4 assises cellulaires aplaties qui sont encore vivantes. À ce niveau il y a une agrégation de la kératine sous forme de granules.

D. La couche cornée ou stratum corneum

Composée de 15 à 20 couches de cellules complètement kératinisées qui ont perdu progressivement leurs noyaux et organites pour donner des cornéocytes.

On peut différencier trois sous-couches de la profondeur vers la surface (claire, compacte et desquamante)

I.1.2.2. Film hydrolipidique [6]

Il s'agit d'un film quasi continu qui recouvre la surface de l'épiderme et qui est formé de 2 parties :

- Une partie hydrosoluble : constituée d'eau, de sels minéraux et de substances organiques apportés par la sueur sécrétée par les glandes sudoripares ;
- Une partie lipophile : constituée de sébum sécrété par les glandes sébacées et de lipides épidermiques libérés suite à la desquamation de la couche cornée.

Ce film a pour rôle, de maintenir un pH acide compris entre 4,5 et 7, de développer une flore cutanée saprophyte protégeant l'organisme des pathogènes extérieurs et de conférer une certaine souplesse à la couche cornée. En revanche, ce film ne protège pas la peau des rayons ultraviolets (UV).

I.1.2.3. Derme [6]

Le derme est un tissu conjonctif fibreux et élastique très vascularisé, joue un rôle fondamental dans le développement et la croissance de l'épiderme et il permet la réparation des tissus endommagés.

Le derme est composé de deux parties :

- Le derme papillaire : à proximité de la jonction dermo-épidermique, il est riche en élastine, en fibres d'oxytalan conférant l'élasticité à la peau ;
- Le derme réticulaire : en profondeur, il renferme une grande proportion de fibres de collagène jouant un rôle essentiel dans la résistance de la peau.

On trouve également dans le derme des cellules migratrices telles que les macrophages, les lymphocytes et les granulocytes éosinophiles intervenant dans les processus cicatriciels et inflammatoires.

I.1.2.4. Hypoderme [6]

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche qui possède les mêmes constituants que le derme, auxquels s'ajoutent des adipocytes. Il constitue une véritable réserve de graisses qui pourront être stockées et libérées en fonction des besoins énergétiques du corps et possède également un pouvoir isolant thermique et mécanique pour l'organisme.

Ce tissu a une fonction endocrine puisqu'il synthétise et libère des hormones qui auront une action locale ou systémique sur divers organes.

I.1.3. Rôle de la peau [6]

La peau exerce diverses fonctions importantes :

- **Protection de l'organisme**

La peau protège le corps humain contre les micro-organismes du fait de la présence de cellules de Langerhans et de la structure de l'épithélium.

La mélanine agit comme un bouclier protégeant la peau contre les rayons UV, tandis que, le sébum et la kératine imperméabilisent la peau afin de limiter les pertes hydriques ;

- **Fonction d'information et la sensibilité**

Elle est assurée par des terminaisons nerveuses et des récepteurs spécialisés.

- **Thermorégulation**

La thermorégulation s'effectue grâce aux phénomènes de transpiration en cas de chaleur et de variation du débit sanguin dans les vaisseaux, afin d'augmenter ou de diminuer la température corporelle.

La peau possède donc une fonction d'excrétion de la sueur mais également d'absorption de substances hydrophiles ou lipophiles (médicaments, substances toxiques...).

- **Fonction métabolique**

La synthèse de vitamine D est effectuée au niveau de la peau, sous l'action des rayons UV.

- **Rôle émotionnel et social**

De nombreuses émotions sont exprimées par la peau, telle que la peur, le stress... et un rôle social, car il s'agit de la première image de soi que l'on soumet aux regards extérieurs.

I.1.4. Facteurs influençant la pénétration cutanée [8]

La pénétration d'une substance à travers la peau est dépendante de multiples paramètres :

- Etat de la peau : une altération de l'intégrité de la peau aura pour conséquence une augmentation de la pénétration ;

- Région d'application : la pénétration cutanée s'effectue selon un ordre décroissant dans les zones suivantes : plantes, paumes, front, dos de la main, scrotum et région rétro-auriculaires, creux axillaires et cuir chevelu, tronc, bras et jambes. Cette classification s'explique par l'épaisseur croissante de la couche cornée ;
- Epaisseur de la couche appliquée : le fait d'appliquer la crème, pommade ou gel en couche épaisse crée un effet occlusif qui accroît la vitesse d'absorption.
- Surface d'application : l'application d'une substance sur une plus grande surface cutanée contribue à en augmenter l'absorption ;
- L'hydratation de la peau : l'augmentation de l'hydratation de la couche cornée multiplie l'absorption cutanée par 10. On peut augmenter l'hydratation de l'épiderme par un apport externe ou en réalisant une occlusion ;
- Nature physico-chimique de la substance active : le passage des substances à travers la barrière cutanée se fait selon un mécanisme de diffusion passive (molécules peu encombrantes, non ionisées, lipophiles ayant à la fois une certaine hydrophilie) ;
- Véhicules : il permet l'optimisation et le contrôle de la libération à une vitesse suffisante pour fournir une dose thérapeutique suffisante de médicament. La nature physicochimique du véhicule influencera l'étendue de la migration de médicament sur la peau et peut exacerber cela en exerçant des changements sur la physiologie cutanée en générale et la fonction barrière cutanée. Le véhicule doit présenter le médicament d'une manière qui facilitera sa sortie rapide et contrôlé vers la peau [9] ;
- La forme galénique : la forme galénique est presque aussi importante que la nature du ou des véhicules. En effet, le choix d'une formulation n'a pas pour unique but d'augmenter la pénétration des substances actives jusqu'à leurs cibles mais d'optimiser l'efficacité de la thérapeutique en tenant compte de la pathologie ainsi que du mécanisme d'action de la substance active.

I.2. Brûlure

Les brûlures posent un problème mondial de santé publique, étant responsable, selon les estimations, de 180 000 décès par an. La majorité de celles-ci surviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire et près des deux tiers dans les régions OMS de l'Afrique et de l'Asie de Sud-Est. [10]

I.2.1. Définition [11]

La brûlure cutanée est définie comme étant une perte de substance partielle ou totale de la peau voire même des tissus sous-jacents, ayant, souvent dans le cas de brûlures graves, des conséquences majeures sur l'organisme d'ordre physique et /ou psychologique.

Les agents responsables des lésions peuvent être d'origine thermique, chimique, électrique ou radioactive.

I.2.2. Classification des brûlures [11]

Selon l'agent causal, les brûlures sont classées :

a. Brûlures thermiques

Sont les plus fréquentes et représentent 90% des brûlures voire plus. Elles sont définies par la triade suivante : nature de l'agent brûlant, température et le temps de contact (**Figure 03**).

Les origines possibles de ce type de brûlure sont :

- L'ébouillement par des vapeurs ou liquides brûlants ;
- Le contact avec des flammes ;
- Les explosions ;
- Le contact avec un solide brûlant ;
- Les gelures (lors d'exposition à des températures inférieures au point du gel de la peau saine) ;
- Flash électrique.



Figure 03 : Brûlure thermique par retour de flamme. [11]

b. Brûlures électriques

Elles représentent 5% à 7% des causes des brûlures ;

Lors de l'électrisation, le courant électrique traverse le corps entre un point d'entrée et un point de sortie, et en fonction du voltage les conséquences seront plus ou moins importantes (**Figure 04**).

On distingue :

- Les brûlures à basse tension : moins de 1000 Volts ; les accidents seront essentiellement domestiques ;
- Les brûlures à haute tension : plus de 1000 Volts ; les accidents du travail, on peut aussi parler des personnes foudroyées lors d'orages.



Figure 04 : Main électrique.

c. Brûlures chimiques

Représentent environ 2% des brûlures. Ces brûlures sont provoquées par des acides, des bases et des chélateurs projetés sur la peau lors d'accidents du travail en laboratoire, d'accidents domestiques ou d'agressions (**Figure 05 et 06**).

Les lésions sont presque toujours profondes, graves et sérieuses.



Figure 05 : Brûlure par l'acide fluorhydrique. [11]



Figure 06 : Brûlure profonde par alcalins. [11]

d. Brûlures par irradiations

Les accidents d'irradiation résultent le plus souvent d'accidents d'exposition industriels ; on retrouve aussi des accidents radiologiques ou des brûlures à la suite d'une radiothérapie (**Figure 07**).



Figure 07 : Irradiation aigue localisée après exposition accidentelle industrielle à une source gamma. [11]

I.2.3. Facteurs de gravité [11]

- Profondeur

Il existe quatre degrés de profondeur pour les brûlures :

- Le premier degré ;
- Le deuxième degré superficiel ;
- Le deuxième degré profond ;
- Le troisième degré.

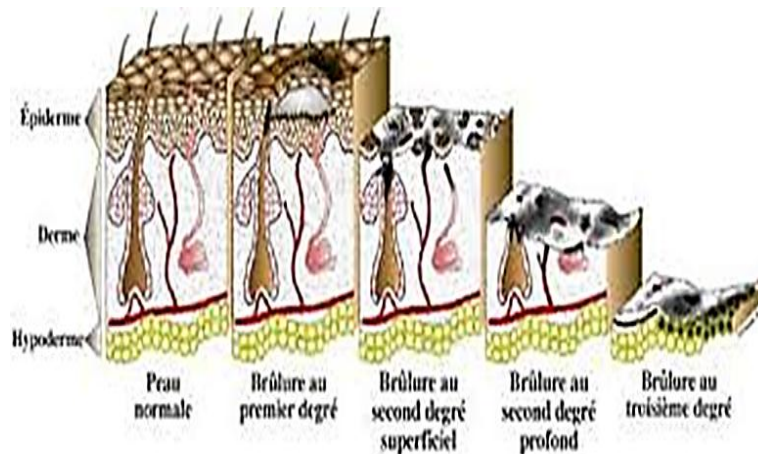





Figure 08 : Différents degrés de brûlure.

Profondeur	Histologie	Aspect clinique	Figures
1^{er} degré	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte superficielle de l'épiderme 	<ul style="list-style-type: none"> - Lésion érythémateuse douloureuse 	 <p>Figure 09 : Brûlure du premier degré du dos par chaleur radiée. [11]</p>
2^{ème} degré superficiel	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte totale de l'épiderme ; - Ecrêtement de la membrane basale ; - Atteinte du derme papillaire. 	<ul style="list-style-type: none"> - Phlyctène à paroi épaisse suintante ; fond rose /rouge ; douleurs intenses ; - Saignement et scarification. 	 <p>Figure 10 : Brûlure deuxième degré superficiel. [11]</p>
2^{ème} degré profond	<ul style="list-style-type: none"> - Destruction de l'épiderme excepté au niveau des follicules pileux ; - Destruction de la membrane basale plus ou moins complète avec atteinte du derme réticulaire. 	<ul style="list-style-type: none"> - Phlyctène inconstante à fond rouge brun ; quelques zones blanchâtres. 	 <p>Figure 11 : Brûlure de la face 2^{ème} degré profond. [11]</p>


<p>3^{ème} degré</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Destruction totale de l'épiderme ; - Destruction complète de la membrane basale ; - Atteinte profonde du derme et parfois de hypoderme. 	<ul style="list-style-type: none"> - Couleurs variables : du blanc au brun, parfois noir ; - Lésion sèche, cartonnée, aspect de cuir avec vaisseaux apparents sous la nécrose. 	 <p>Figure 12 : Brûlure de 3^{ème} degré de la cuisse. [11]</p>
-------------------------------------	---	--	--

Tableau I : Description simplifiée de l'aspect des brûlures en fonction de leurs profondeurs.

- **Surface brûlée**

Plus la brûlure est étendue plus le retentissement général est important.

Elle est exprimée en pourcentage de la surface corporelle totale et prend en compte toutes les brûlures, Sauf celles du premier degré ; appréciée par « la règle de 9 » de Wallace, permettant une estimation rapide mais approximative de la surface brûlée.

- **Localisation**

Le siège de la brûlure est important dans le but d'évaluer :

- Le pronostic vital ;
- fonctionnel ;
- esthétique.

- **Terrain**

- Age : les âges extrêmes de la vie sont un facteur aggravant ;
- Les pathologies sous-jacentes.

I.3. Cicatrisation

Le processus cicatriciel est un phénomène extrêmement complexe faisant intervenir de multiples acteurs : cellules circulantes, facteurs solubles et protéines matricielles. [12]

I.3.1. Mécanisme de la cicatrisation normale [12]

Ce mécanisme se déroule en trois phases qui s'interpénètrent :

- **La phase vasculaire et inflammatoire**

La lésion tissulaire entraîne la rupture des vaisseaux et l'extravasation des constituants du sang induisant à la formation d'un caillot de fibrine.

Les plaquettes qui envahissent le site de la plaie facilitent non seulement la formation de caillot de fibrine mais sécrètent également des cytokines pro-inflammatoires déclenchant le mécanisme de cicatrisation en recrutant des cellules (fibroblastes et les kératinocytes).

La vasodilatation et la perméabilité accrue des vaisseaux permettent la libération des polynucléaires neutrophiles et des macrophages qui assurent la détersion de la plaie, d'une part ; et d'autre part des cellules mésenchymateuses à l'origine des fibroblastes qui composent le tissu cicatriciel.

- **La phase de réparation tissulaire**

Le tissu de granulation est formé suite à la migration des fibroblastes, qui sont à l'origine de la matrice extracellulaire composée de collagène, fibronectine, de protéoglycane et de cellules endothéliales.

Les macrophages initient la formation de tissu de granulation en sécrétant des cytokines qui vont stimuler la multiplication des fibroblastes ; et favorisant l'angiogenèse par stimulation des cellules endothéliales.

Puis une phase de prolifération des cellules épidermiques, qui en rapprochant des bords de la plaie, perdent leurs noyaux et se chargent de kératine donnant des kératinocytes sous l'influence des facteurs de croissances épidermique ; on assiste au cours de cette phase ; à

l'adhésion et à la migration des kératinocytes, ainsi qu'à la reconstitution de la jonction dermo-épidermique.

- **La phase de maturation**

Elle est dominée par le remodelage de la matrice extracellulaire.

Cette phase peut persister jusqu'à 2ans après la fermeture de la plaie.

Le tissu de granulation se raréfie des fibroblastes, on est face à un tissu riche en collagène, mais désorganisé par rapport à un tissu sain ; et il est moins résistant et moins élastique. Par ailleurs ce tissu est pauvre en capillaire. Lorsque ce processus se prolonge sous l'effet de l'inflammation locale, on constate une transformation des fibroblastes en myofibroblastes dotés de propriétés contractiles, associé à l'augmentation de synthèse de collagène et de la matrice extracellulaire, conduisant à une plaie qui se rétracte et une cicatrice avec du relief.

Ce mécanisme prend fin au bout de plusieurs mois avec l'apoptose des fibroblastes, dont le mécanisme qui reste encore inconnu, mais s'il est déficient pourra aboutir à une cicatrice hypertrophique, voire colloïdale.

I.3.2. Facteurs influençant la cicatrisation [13]

L'évolution de la cicatrisation dépend de plusieurs facteurs, qui peuvent être intrinsèques ou extrinsèques

a. Facteurs intrinsèques

- Caractéristiques du traumatisme : le type du traumatisme, son étendue et sa profondeur conditionnent la qualité de la cicatrisation.
- Localisation de la plaie : les zones richement vascularisées sont mieux et rapidement cicatrisées.
- Hydratation de la plaie : la prolifération tissulaire et l'épithélialisation sont favorisées par l'environnement humide.

b. Facteurs extrinsèques

- Déficit nutritionnel : les protéines, les acides aminés, les lipides, les vitamines (Vit C, A, K, E), les minéraux et les oligoéléments sont nécessaires au déroulement de la cicatrisation.
Ce qui fait que les personnes cachectiques cicatrisent mal.
- Diabète : retard de cicatrisation est fréquente chez les diabétiques en raison de la modification de la fonction leucocytaire par l'hyperglycémie (diminution de la phagocytose et chimiotactisme).
- Médicaments : tels que les corticostéroïdes, les agents toxiques et les anticoagulantes anti-vitamines K.



Introduction

L'application cutanée des molécules pharmacologiquement actives n'est pas récente comme en témoigne l'*Unguentum hydrargyri cinereum*, utilisée dans l'antiquité pour le traitement de la syphilis. Les formes galéniques appliquées sur la peau sont diverses. Elles regroupent les pommades, pates, gels, les émulsions (les crèmes, laits ...), les dispositifs transdermiques... etc. [14]

II.1. Définition des formes semi-solides à application cutanée [15]

La Pharmacopée Européenne indique que les préparations semi-solides sont des préparations présentant un aspect homogène, destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses, formulée en vue d'une action locale ou transdermique de principe actif, ou d'une action émolliente ou protectrice.

II.2. Principales formes galéniques semi-solides

Les formes galéniques destinées à la voie cutanée sont extrêmement nombreuses, on distingue :

II.2.1. Pommades [15]

Sont des préparations composées d'un excipient monophasé dans lequel peuvent être dissoutes ou dispersées des substances liquides ou solides.

II.2.2. Pâtes [15]

Des préparations semi-solides contenant de fortes proportions de poudre (> à 50%) finement dispersées dans l'excipient.

On distingue deux types : pâte lipophile ou hydrophobe et pâte hydrophile.

II.2.3. Gels [15]

Préparations constituées par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés ; deux types sont distingués : Oléo gels (gels hydrophobes) et Hydrogels (gels hydrophiles).

II.2.4. Emulsions

II.2.4.1. Définition

« Les émulsions sont des systèmes dispersés de stabilité limitée ou thermodynamiquement instables formés de deux liquides non miscibles, l'un étant dispersé sous forme de globules de l'ordre du micron dans l'autre grâce à la présence de tensioactifs.

Les émulsions sont des préparations généralement liquides, destinées à être administrées telles quelles ou à être utilisées comme excipient.» **Pharmacopée Française 1987**

II.2.4.2. Différents systèmes

On distingue trois grandes catégories d'émulsion selon la dimension des gouttelettes présentes dans la phase dispersée : [16]

- **Les macro-émulsions** : ce sont des systèmes dispersés hors équilibre constitués de deux phases liquides non miscibles, le diamètre moyen de ses émulsions est supérieur ou égal à un micromètre. Sont instables à la sédimentation ou au crémage en tenant compte de la taille des gouttes et en fonction de la viscosité de la phase continue ; [17]
- **Les nano/mini émulsions** : ce sont les systèmes bis phasiques dont la taille des gouttelettes est comprise entre 20 et 200 nm. Elles sont transparentes ou translucides à l'œil, stables à la sédimentation ou au crémage ; [17]
- **Les microémulsions** : sont des systèmes monophasiques obtenus grâce à un émulsifiant permettant la coexistence des molécules de la phase aqueuse et de la phase huileuse. Elles sont thermodynamiquement stables. [17]

Les caractéristiques	Macro-émulsion	Nano-émulsion	Microémulsion
Apparence	Opaque	Transparent ou légèrement turbide	Transparent ou légèrement turbide
Stabilité	Thermodynamiquement instable	Thermodynamiquement instable mais cinétiquement stable	Thermodynamiquement stable
Durée de vie	Courte	Courte	longue
Taille des gouttelettes	Supérieur à 1 μ m	Entre 20 et 500 nm	Entre 10 et 100 nm
Energie nécessaire à la formation	Méthode à forte ou faible énergie	Méthode à forte ou faible énergie	Méthode à faible énergie (formation spontanée)
Cout pour la formation	Peu important	Important	Peu important
Pourcentage de tensioactif	Inférieur à 5%	Entre 5 et 10%	Supérieur à 10%

Tableau II : Caractéristiques des différentes catégories d'émulsions.

II.2.4.3. Différents types d'émulsion

Selon la dispersion de la phase aqueuse et la phase huileuse, on distingue :

- Les émulsions simples : sont composées d'une phase aqueuse, une phase huileuse et d'un émulsifiant. [17]
Elles sont appelées eau-dans-huile (E/H) quand des gouttelettes d'eau sont dispersées dans la phase huileuse, et huile-dans-eau (H/E) pour l'inverse.
- Les émulsions multiples : sont des émulsions dans lesquelles la phase dispersée renferme une autre phase dispersée (les émulsions d'émulsions). Ainsi, une émulsion

E/H/E ou H/E/H est un système dans lequel des globules d'eau sont dispersés dans des globules d'huile, ces derniers étant eux-mêmes dispersés dans une phase aqueuse. [18]

II.2.4.4. Instabilités des émulsions

Les émulsions sont des préparations thermodynamiquement instables.

Les instabilités sont des phénomènes existant pouvant conduire au déphasage des systèmes diphasiques, elles se manifestent par :

- Crémage (ou sédimentation)

C'est un phénomène réversible. Ce mécanisme résulte de la différence de densité entre la phase dispersée et la phase continue. [17]

On parle de crémage lorsque les particules de la phase dispersée déplacent vers le haut et de sédimentation lorsque ses particules se rassemblent à la partie inférieure (**Figure 13**). [18]

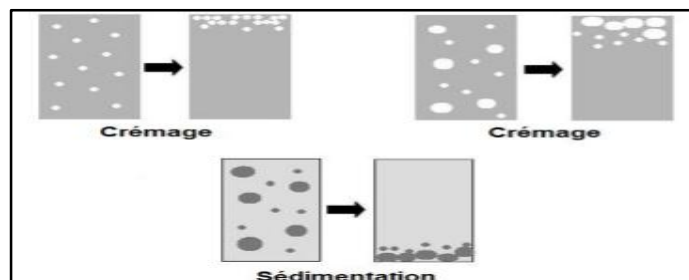


Figure 13 : Phénomène de sédimentation et de crémage. [17]

- Flocculation [18]

C'est une forme d'instabilité qui résulte d'agrégation d'un nombre plus ou moins grand des particules de la phase dispersée (**Figure 14**). Ses particules s'assemblent pour former un flocon mais chacune d'entre elles conserve son individualité. Ce phénomène n'est pas toujours facilement réversible.

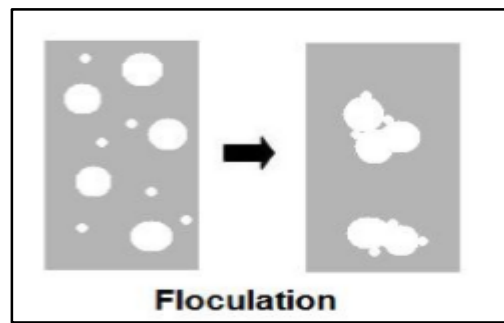


Figure 14 : Phénomène de floculation. [17]

- **Coalescence** [18]

C'est un phénomène qui est toujours irréversible, résulte de la fusion complète de plusieurs globules préalablement floculés, qui finissent par perdre leur individualité pour donner un seul et même globule (**Figure 15**). A la limite se traduit par la séparation de l'émulsion en deux couches.

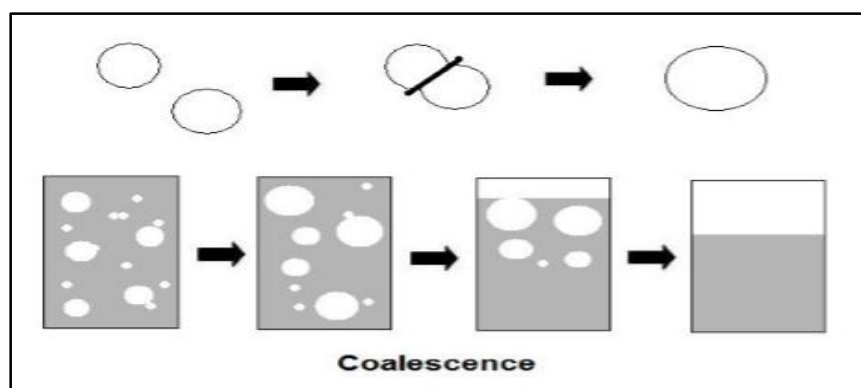


Figure 15 : Le phénomène de coalescence. [17]

- **Murissement d'Ostwald** [17]

C'est un phénomène irréversible, pendant lequel les plus petites gouttelettes en solution dans la phase continue se dissolvent et se déposent sur des gouttelettes plus grosses (**Figure 16**). Ces petites gouttes se vident au profit des grosses, et la granulométrie se modifie puisque les classes de faible taille disparaissent.

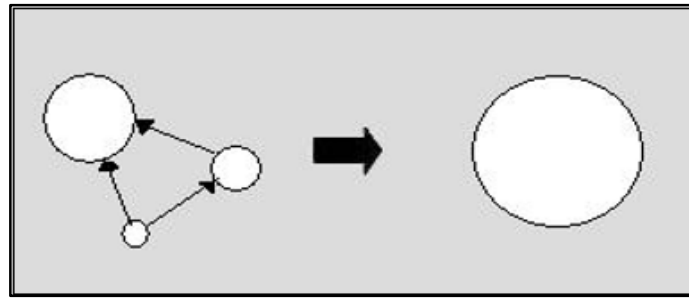


Figure 16 : Phénomène de murissement d'Ostwald. [17]

- **Inversion de phase [18]**

Forme d'instabilité qui se traduit par un brusque changement du sens de l'émulsion (une émulsion L/H devient H/L et, inversement, une émulsion H/L devient L/H) (**Figure 17**).

L'inversion de phase peut être provoquée par :

- Un changement de proportion des deux phases. Lorsque l'huile est ajoutée à une émulsion H/E, il se produit généralement, à partir d'une certaine concentration en huile, une inversion de phase conduisant à la formation d'une émulsion E/H ;
- Une augmentation de la température : une émulsion H/E soumise à une augmentation de température, pour une certaine valeur de celle-ci appelée température d'inversion de phase (TIP), peut devenir une émulsion E/H ;
- La nature, la concentration et le HLB des tensioactifs utilisés ainsi que la nature de la phase huileuse.

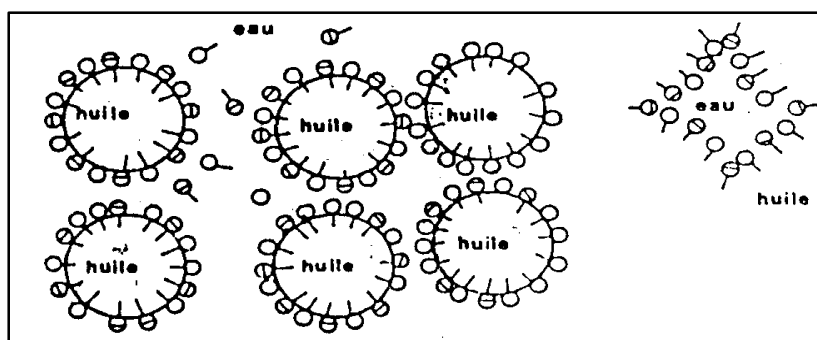


Figure 17 : Mécanisme d'inversion de phases. (Pr R. DENINE ; 2014. [18])

II.2.4.5. Caractères organoleptiques [19]

L'examen des caractéristiques macroscopiques constitue la première approche de la qualité de la préparation et doit faire l'objet d'une étude approfondie par le fabricant, afin de lui permettre l'observation de tout changement.

- Caractères visuels [19]

Différents facteurs doivent être examinés avec soins :

- L'aspect : brillant, satiné, mat, translucide, opalescent... ;
- La consistance : elle revêt différents qualificatifs (une rigidité, compacte ou filante ; une gélification ferme ou tremblante) ;
- L'homogénéité : elle est primordiale, et doit être vérifiée au niveau de : L'aspect (lisse, granuleux, grumeleux...); la couleur ; la présence ou l'absence de particules étrangères ou d'une exsudation.

- Caractères olfactifs [19]

On cite :

- Présence d'une odeur typique (PA, Excipients, parfum...) ;
- Absence d'odeur ;
- Odeur anormale ou une perte d'odeur (parfum), qui peut être un signe de dégradation.

- Caractères tactiles [19]

Après étalement sur le revers de la main, si la préparation n'est pas caustique il faut préciser :

- Le toucher : gras, collant, granuleux ou lisse, rugueux ;
- La sensation qui peut être chaude ou fraîche.

II.2.4.6. Caractères physicochimiques [17]

Les caractères des émulsions varient avec différents facteurs, notamment avec la nature et la proportion des deux phases, des émulsifiants ou des autres constituants, et avec la taille des globules dispersés. Ces préparations sont généralement liquides ; cependant il existe des

émulsions formées de globules dispersés dans un milieu plus ou moins consistant (certaines pommades, par exemple).

Elles ont le plus souvent un aspect laiteux. Elles peuvent présenter un reflet bleuté (effet Tyndall). Elles sont translucides lorsque la taille des globules est très faible.

Les globules d'une émulsion sont d'une taille sensiblement identique, celle-ci variant, selon l'émulsion, de 0,5 à 50 μm en général.

La stabilité des émulsions est telle que leur aspect macroscopique reste inchangé au cours de la conservation. Exceptionnellement, suivant la densité des phases, un léger crémage ou une faible sédimentation peut apparaître ; dans ce cas les émulsions doivent reprendre leur aspect initial après agitation manuelle.

a. Etudes rhéologique [20]

La rhéologie est la science qui étudie l'écoulement des fluides et la déformation des corps. Selon Newton, un liquide est constitué de lamelles ou de plans parallèles, juxtaposés les uns sur les autres. Une force appliquée (F) sur un plan A entraîne le déplacement de celui-ci avec une vitesse V_a . Dans son mouvement, le plan A entraîne le plan B juxtaposé, qui se déplace avec une vitesse V_b ($V_b < V_a$).

Le gradient de vitesse (D) est une constante définie par la mesure de la vitesse à laquelle les différentes couches se déplacent les unes par rapport aux autres : $D = dv/dx$; dv est la différence de vitesses entre deux plans juxtaposés ($V_a - V_b$) et dx la distance séparant les deux plans A et B.

Pour Newton, la force requise (F) pour neutraliser la différence de vitesses entre les différents plans est proportionnelle au gradient de vitesse. Le coefficient de proportionnalité (n) correspond à la viscosité du liquide, qui mesure en réalité la friction interne ou la résistance à l'écoulement du fluide : $\sim = F/S = n D$ où \sim est le taux ou contrainte de cisaillement et S la surface d'un plan.

- Les liquides répondant à la loi de Newton (liquides Newtoniens) sont caractérisés par une viscosité constante, quelle que soit l'intensité de la contrainte appliquée.
- Les liquides non newtoniens ont une viscosité qui varie avec la contrainte ; on distingue trois groupes : les liquides pseudo-plastiques, plastiques et thixotropes.

Les liquides plastiques ont le même comportement rhéologique que les liquides pseudos plastiques (viscosité diminue avec l'intensité de la contrainte), à la différence qu'il faut appliquer aux liquides plastiques, une certaine contrainte (« point de fluage») avant qu'ils ne s'écoulent. Pour ce qui concerne les liquides thixotropes, qui se caractérisent aussi par l'existence d'un point de fluage, la viscosité ne revient pas rapidement sa valeur initiale après l'arrêt de la contrainte, à cause de la restructuration lente du système.

La détermination des propriétés rhéologiques est essentielle car elle permet de suivre les variations inter-lots et l'évolution de la structure des préparations en fonction du temps. De même, elle permet de standardiser la consistance et les propriétés sensorielles des préparations cosmétiques.

b. Conductivité [17]

La conductivité d'une émulsion est celle de la phase continue, les émulsions H/E sont conductrices d'électricité, les émulsions E/H sont des isolants électriques.

La variation de conductivité est proportionnelle à la variation de proportion de la phase externe quand il s'agit d'une émulsion H/E. Elle ne varie quasiment pas pour des changements des proportions d'une émulsion E/H. Cela est dû au fait que la conductivité d'une phase huileuse est 100 à 1000 fois inférieure à celle d'une phase aqueuse.

c. Potentiel zêta [21]

Le potentiel zêta représente la charge électrique qu'une particule acquiert grâce au nuage d'ions qui l'entourent quand elle est en suspension ou en solution.

En effet, lorsque celle-ci est en mouvement dans un liquide, elle s'entoure d'ions organisés en une double couche électrique (**Figure 18**) :

- Une partie des ions s'accroche à la particule formant ainsi une couche d'ions adhérents dite couche dense ;
- L'autre partie des ions forme une couche non liée dite diffuse.

Le plan de cisaillement délimite ces deux couches. C'est la différence de potentiel entre le milieu de dispersion et le potentiel au plan de cisaillement qui définit le potentiel zêta, ce

potentiel représente la mesure de l'intensité de répulsion ou d'attraction électrostatique entre les particules.

Sa mesure apporte donc une compréhension des causes de dispersion, d'agrégation ou de floculation et une solution d'amélioration de dispersion, d'émulsions ou des suspensions.

Lorsque le potentiel zêta tend vers zéro, les forces inter partielles diminuent, les forces attractives deviennent prépondérantes et les particules s'agrègent et le système se déstabilise.

L'objectif est donc d'obtenir le potentiel zêta le plus élevé.

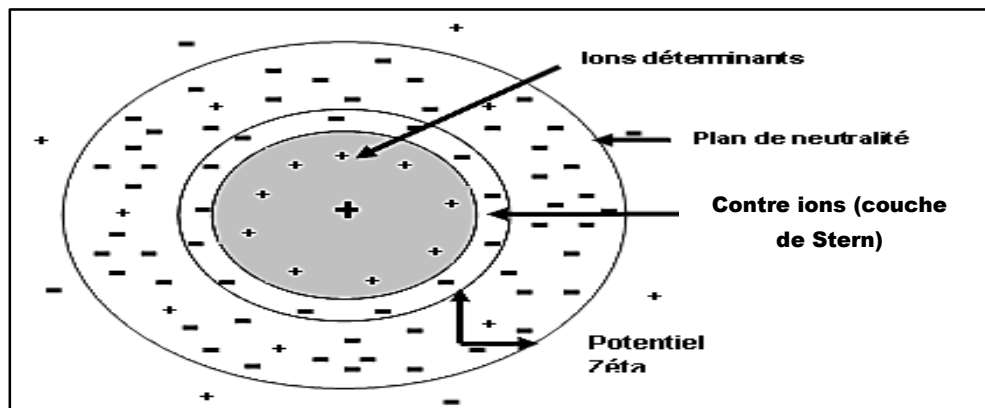


Figure 18 : Schéma récapitulatif des répartitions des charges à la surface d'une particule. (Pr R. DENINE ; 2014. [18])

d. Détermination du pH [22]

La valeur du pH est souvent importante pour la conservation et pour les incompatibilités. Cette détermination est effectuée avec des réactifs colorés ou des pH mètres soit directement sur l'émulsion, soit après agitation avec de l'eau distillée.

On peut avoir intérêt à ajouter des substances tampons pour éviter des variations de pH qui modifieraient les qualités de l'émulsion.

II.3.4.7. Formulation

Une émulsion est formée grâce à une homogénéisation de deux phases liquides non miscibles : une phase dispersée et une phase dispersante. Ce système est thermodynamiquement instable, mais il peut présenter une stabilité cinétique, parfois

considérable, en présence des particules amphiphiles localisées à l'interface des deux phases (la phase interfaciale). [23]

- **Phase dispersante [22]**

Encore appelée la phase externe ou la phase continue. Elle est formée, le plus souvent, du liquide présent en plus grande proportion, dans lequel le second liquide est dispersé sous forme de particules. Il y a possibilité de formation de plusieurs types d'émulsions selon la nature de liquide qui forme la phase dispersante.

- **Phase dispersée [22]**

Encore appelé phase interne ou la phase discontinue. Elle est constituée des particules du second liquide, dispersée sous forme de gouttelettes. Les particules dispersées sont le plus souvent sphériques et peuvent avoir différentes tailles.

- **Phase interfaciale**

Elle est formée d'un ou plusieurs agents émulsionnants. Ces corps sont appelés, selon les auteurs, émulsionnants, émulsifiants, émulsificateurs, émulseurs, émulsifs, amphiphiles... [22]

Les propriétés microscopiques (la répartition granulométrique, la morphologie) et macroscopiques (stabilité, viscosité, conductivité) des émulsions, dépendent de trois types de variables [24] :

- Les variables de formulation : (nature d'émulsionnant et de l'huile, la pression, la température...). [24]
- Les variables de composition : qui correspondent aux pourcentages relatifs des trois constituants principaux du système : la phase aqueuse, la phase huileuse et les émulsifiants ; [24]
- Les variables de procédés : (ordre d'incorporation des constituants, la vitesse d'agitation, le profil d'évolution de la température pendant l'émulsification....) [24]

II.2.4.7.1. Matières premières

Les matières premières ont, le plus souvent, une monographie à la pharmacopée, et elles doivent être conformes aux normes y figurant.

- Phase hydrophile [23]

La phase hydrophile ou la phase aqueuse contient l'eau et divers composants hydrosolubles. Les solutés de la phase aqueuse sont de nature diverse : ions minéraux, acides, bases, vitamines, glucides, protéines, etc.

- Phase lipophile [23]

La phase lipophile appelée également phase grasse, huileuse ou phase organique, comporte des huiles, des cires et des graisses (respectivement liquides, solides ou semi-solides à T°C ambiante) d'origine végétale, animale ou minérale, des substances synthétiques dérivées ou naturelles. La phase lipophile est généralement composée d'un mélange d'ingrédients.

ORIGINE	CIRES	GRAISSES	HUILES
Animale	Cire d'abeille ; Blanc de baleine	Lanoline	Huile de baleine, de foie et de requin
Végétale	Cire de carnauba	Beurre de cacao ; Beurre de karité	Huile d'arachide, d'olive, d'amande, de soja...
Minérale	Paraffine	Vaseline	Vaseline ; Paraffine
Synthétique	Ester gras.	Esters gras	Esters et alcools gras ; Huile de silicone

Tableau III : Récapitulatif des différents ingrédients de la phase huileuse.

- Tensioactifs [20]

Les émulsions doivent être stabilisées par des agents tensioactifs (ou surfactifs ou agents de surface ou encore émulsifs) qui sont des molécules amphiphiles (une partie hydrophile ou polaire et une partie hydrophobe ou apolaire) (**Figure 19**).

Les tensioactifs se placent en effet à l'interface des deux phases, de manière à ce que la partie la partie hydrophile se trouve dans la phase aqueuse et la partie hydrophobe dans la phase huileuse. Ils entraînent ainsi une forte diminution de la tension interfaciale (γ) et de l'énergie libre de surface. Par conséquent, la tendance naturelle à la séparation rapide des deux phases, dans le but de diminuer l'énergie libre du système, est fortement réduite.

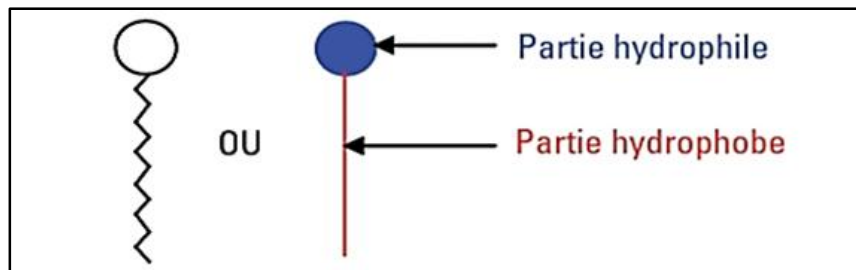


Figure 19 : Schématisation classique d'un tensioactif. (DOUMEIX olivier [23])

Classification des tensioactifs

Les tensioactifs sont souvent distingués en fonction de leur origine naturelle ou synthétique, de leur caractère ionique, ou de la valeur de leur balance hydrophilie / lipophilie (HLB).

- Selon l'origine [20]

Les tensioactifs naturels qu'on rencontre le plus dans la formulation des émulsions sont la lécithine, la caséine, les saponines et la lanoline. Les tensioactifs de synthèses, sont de loin les plus nombreux et les plus utilisés par l'industrie du cosmétique.

- Selon la nature chimique (caractère ionique) [20]

On distingue :

- Les tensioactifs ioniques : utilisés pour stabiliser les émulsions H/E, très hydrophiles car s'ionisant en milieu aqueux. Parmi ceux-ci, on distingue :
- Les tensioactifs anioniques tels que les savons (savons alcalins, métalliques, de bases organiques, d'acides di-terpéniques), les dérivés sulfatés (laurylsulfate de sodium, cétylsulfate de sodium), les dérivés sulfones (dioctylsulfosuccinate de sodium). Ils n'agissent qu'en milieu neutre ou alcalin et sont plus irritants pour la peau et les muqueuses bien que les sels de bases organiques soient mieux tolérés ;
- Les tensioactifs cationiques, actifs uniquement en milieu acide ou neutre, sont souvent utilisés comme antiseptiques, conditionneurs et substantifs à la kératine. Ce sont des sels d'ammoniums quaternaires (bromures de cetyltriméthylammonium) ou des sels d'amines (chlorhydrate d'octadécylamine) ;
- Les tensioactifs amphotères (dérivés de la bétaïne), sont cationiques en milieu acide et anioniques en milieu alcalin ;
- Les tensioactifs non ioniques ou neutres : beaucoup employés à cause de la compatibilité avec tous les PA, ils sont peu irritants, et ils sont caractérisés par leur HLB.

- Selon la valeur de HLB [20]

La valeur HLB, qui varie de 0 à 20, est en effet plus élevée ($HLB > 8$) lorsque la fraction hydrophile est importante, faible ($HLB < 8$) si la fraction lipophile est prédominante et moyenne ($HLB = 7$ à 8) lorsque les deux fractions ont la même importance. Elle est souvent utilisée pour classer les tensioactifs neutres :

- Les tensioactifs lipophiles, solubles dans la phase grasse et ayant des valeurs HLB comprise entre 0 et 8, sont essentiellement constitués par les esters de glycols et les esters de sorbitane ;
- Les tensioactifs à polarité intermédiaire (HLB est comprise entre 8 et 12) regroupent les esters d'acides gras et de polyoxyéthylène glycols (PEG) et les esters d'alcools gras et de PEG ;
- Les tensioactifs hydrophiles, de valeur HLB s'échelonnant de 12 à 20, sont solubles dans la phase aqueuse. On y retrouve les esters de sorbitane et de PEG, les esters d'acides gras et de PEG, les esters d'alcools gras et de PEG et les glycérides éthoxylés.

Nom chimique	Nom commercial	HLB	Aspect (25°C) et Solubilité dans l'huile
Esters de glycols et acides gras :			
Glycérol monostéarate	Cutina® GMS	3.8	
Propylèneglycol monostéarate		3.4	Sol ; S à chaud
Diéthylèneglycol monostéarate		4.7	
Esters de PEG et d'acides gras			
PEG (8) stéarate	Myrj 45®	11.1	
PEG (40) stéarate	Myrj 52®	16.9	Sol ; D à chaud
PEG (50) stéarate	Myrj 53®	17.9	
Esters de PEG et d'alcools gras			
PEG (2) stéaryl éther	Brij 72®	4.9	Sol ; S à chaud
PEG (2) oléyl éther	Brij 92®	4.9	Liq ; S
PEG (10) stéaryl éther	Brij 76®	12.4	Sol ; D à chaud
PEG (10) oléyl éther	Brij 96®	12.4	Liq ; D
PEG (20) stéaryl éther	Brij 78®	15.3	Pât ; D à chaud
PEG (20) oléyl éther	Brij 98®	15.3	Sol ; D à chaud
PEG (20) cétylistéaryl éther, Cétomacrogol	Emulgine B2®, Crémophor® O	16.1	Sol ; D à chaud
Esters de sorbitane			
Sorbitane trioléate	Span® 85	1.8	Liq ; S
Sorbitane tristéarate	Span® 65	2.1	Sol ; S à chaud
Sorbitane sesquioléate	Span® 83	3.7	Liq ; S
Sorbitane monooléate	Span® 80	4.3	Liq ; S
Sorbitane monostéarate	Span® 60	4.7	Sol ; S à chaud
Sorbitane monopalmitate	Span® 40	6.7	Sol ; S à chaud
Sorbitane monolaurate	Span® 20	8.6	Liq ; S
PEG (20) sorbitane trioléate	Tween® 85	11	Liq ; D à chaud
PEG (20) sorbitane tristéarate	Tween® 65	10.5	Sol ; D à chaud
PEG (20) sorbitane monooléate	Tween® 80	15	Liq ; D à chaud
PEG (20) sorbitane monostéarate	Tween® 60	14.9	Liq ; D à chaud
PEG (20) sorbitane monopalmitate	Tween® 40	15.6	Liq ; D à chaud
PEG (20) sorbitane monolaurate	20	16.7	Liq ; D à chaud
Glycérides étoxylés			
Hulle de ricin polyoxyéthylénée	Crémophor®EL	12-14	Liq ; D à chaud
Hulle de ricin polyoxyéthylénée	Crémophor®RH40	14-16	Pât ; D à chaud
Hulle de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée	Crémophor®RH60	15-17	Pât ; D à chaud

Figure 20 : Les principaux tensioactifs neutres et leurs caractéristiques physico-chimiques.

(S. L.TOÉ, MARTINE. N.T ; 2004. [20])

- Additifs

En fonction du type d'émulsion (alimentaire, cosmétique, pharmaceutique) des substances peuvent être ajoutées à l'une ou l'autre phase pour conférer au produit diverses propriétés (augmentation de la durée de conservation, modification du goût, de la texture, de l'aspect, maintien de l'humidité, etc.). [23]

Les additifs utilisés sont très variés. Ils se distribuent entre phase aqueuse et phase grasse suivant leur solubilité. Leur utilisation est soumise à une réglementation qui dépend du secteur industriel considéré. Les produits pharmaceutiques et les produits cosmétiques de soin comportent d'autre part au moins un principe actif (appelé actif ou ingrédient actif pour les cosmétiques) dans l'une ou l'autre phase de l'émulsion. [23]

On distingue :

- Les antioxydants : leur présence est obligatoire dans la formulation des émulsions contenant des corps gras insaturés qui, sous l'action de l'oxygène de l'air, s'oxydent et provoquent le rancissement et/ou la dénaturation de la préparation. Les principaux agents rencontrés sont : d'origine naturelle comme l'acide ascorbique, synthétique comme le méta-bisulfite ou bisulfite de sodium. [20]

- Les adjuvants : selon les caractéristiques organoleptiques (odeur, couleur) recherchées, les émulsions peuvent contenir des adjuvants, ajoutés par le formulateur à l'une de ses phases, en fonction de leur solubilité, parmi : [20]
 - Les colorants : l'intérêt de la coloration étant très faible, les émulsions pharmaceutiques colorées sont exceptionnelles. Les préparations sont, en effet, conditionnées, le plus souvent dans des tubes opaques. [22]
 - Les parfums : les parfums est quelquefois absent lorsque le produit médicamenteux est lui-même odorant (balsamique), le plus généralement simple : une huile essentielle (la lavande) ou une eau distillée aromatique officinale. [22]

- Les conservateurs [20] : ce sont des substances capables de s'opposer au développement des germes bactériens et fongiques qui peuvent se retrouver dans les préparations pharmaceutiques et cosmétiques.
Parmi les agents fréquemment rencontrés dans les préparations cosmétiques : les parabènes ou les sels sodiques des esters de l'acide parahydroxybenzoïque. En effet,

l'aqua consevans, très utilisé et très efficace dans la protection des préparations dermatologiques, est obtenu en dissolvant 1% de parabènes dans de l'eau purifiée.

- Les agents viscosifiants [20] : appelés aussi substances épaississantes, ils contribuent à la stabilisation des émulsions, en ralentissant la sédimentation ou le crémage des gouttelettes dispersées. Dans les émulsions H/E, on utilise surtout les polysides d'origine végétale (alginate, les celluloses et dérivés, les gommes, les pectines...) ou synthétique (hydroxypropylmethylcellulose,...) et les carbomères. Pour les émulsions E/H, les agents épaississants sont des huiles minérales telles la silice colloïdale.

II.2.4.7.2. Méthodes de formulation

La formulation des émulsions a suscité de nombreuses études durant le vingtième siècle, ce qui a conduit au développement de plusieurs concepts commençant par Bancroft en 1913 (règle de Bancroft), en passant par Griffin en 1949 avec la notion HLB, arrivant jusqu'à Winsor en 1954 (diagramme de Winsor R). [25]

A. Règle de Bancroft [17]

La règle de Bancroft relie la solubilité préférentielle du tensioactif vis-à-vis d'une des phases au sens de l'émulsion. La phase continue est celle dans laquelle le tensioactif est le plus soluble. Si la tension superficielle entre un liquide A et l'agent émulsionnant est plus faible que la tension de surface entre le liquide B et l'émulsionnant, le liquide A sera la phase externe et le liquide B sera la phase interne.

Pour quantifier cette affinité du tensioactif pour les phases de l'émulsion, on utilise les méthodes de la HLB ou de la HLD.

B. Méthode HLB (la méthode de Griffin) [17]

Pour formuler des émulsions stables, la méthode HLB est très utilisée. Elle est basée sur la classification des tensioactifs par hydrophilie croissante et sur l'utilisation de règles simples de calcul des propriétés des mélanges de tensioactifs.

La zone interraciale est le lieu d'interactions moléculaires dont les deux plus importantes sont :

- L'interaction pôle lipophile-phase grasse Eco ;
- L'interaction pôle hydrophile-phase polaire Ecw.

La méthode HLB simplifie ces interactions et ne s'intéresse qu'à la contribution du tensioactif, c'est-à-dire ne prend en compte que l'importance relative du pôle hydrophile et du pôle hydrophobe le constituant. La méthode HLB est donc basée sur cette compensation entre hydrophilie et lipophilie et associe à chaque tensioactif le rapport :

$$\frac{\text{masse du pôle hydrophile}}{\text{masse totale}}$$

Les tensioactifs sont souvent utilisés en mélange : la valeur HLB d'un mélange binaire se calcule en première approximation par la relation linéaire suivante :

$$\text{HLB}_{\text{mélange}} = \frac{m_1}{m_1 + m_2} \text{HLB}_1 + \frac{m_2}{m_1 + m_2} \text{HLB}_2$$

Avec :

m1 : masse du tensioactif 1 dans la formulation ;

m2 : masse du tensioactif 2 dans la formulation ;

HLB1 : valeur HLB du tensioactif 1 ;

HLB2 : valeur HLB du tensioactif 2.

Une échelle de valeurs HLB de 0 à 20 a ainsi été définie.

Dans le cas d'émulsion de type eau dans l'huile, on utilise des tensioactifs des faible HLB (HLB < 7). Pour des émulsions de type huile dans l'eau, on choisit des tensioactifs de plus forte HLB (HLB > ou = 8).

Pour augmenter l'intérêt pratique du HLB, une seconde notion est introduite pour décrire la nature de la phase huileuse : le HLB requis (critique). Le HLB requis est le HLB du tensioactif qui permet d'obtenir l'émulsion la plus stable pour un système donné. Pour estimer le HLB requis, on prépare plusieurs systèmes avec les mêmes phases aqueuses et huileuses mais différents tensioactifs. On réalise un balayage de HLB, et le HLB requis correspond à la stabilité maximale.

C. Comportement de phase- diagramme de Winsor (diagramme de ternaire)

Les deux principaux types d'émulsions, H/E et E/H, impliquent la présence de deux phases non-miscibles et sont donc associés au comportement diphasique à l'équilibre. [17]

Winsor a défini les relations entre le comportement de phase d'un mélange eau/huile/TA et la nature des différents composés (variable de formulation) dans un diagramme de phase selon la valeur de R. [17]

R est le rapport entre les interactions des molécules de TA localisées à l'interface avec les molécules voisines d'huile et d'eau respectivement. [17]

$$R = \frac{A_{sh}}{A_{se}}$$

Avec **A_{sh}** : interactions moléculaires TA/Huile par unité d'aire interfaciale ;

A_{se} : interactions moléculaire TA/Eau par unité d'aire interfaciale.

Les diagrammes ternaires sont des triangles équilatéraux, les sommets correspondant à l'huile, l'eau et au tensioactif. On détermine, par tâtonnements, la zone des émulsions stables pour des valeurs de chaque constituant (**Figure 21**). [18]

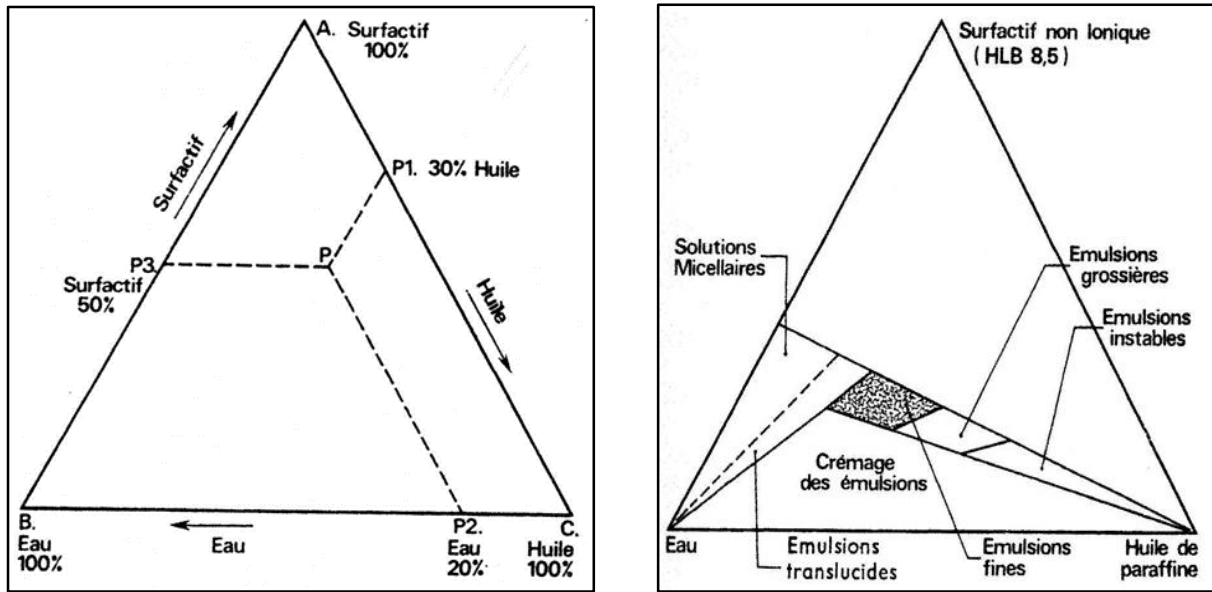


Figure 21 : Les proportions des trois constituants pour chaque point d'un diagramme ternaire et les zones d'émulsion. (Pr R.DENINE ; 2014. [18])

D. Préparation proprement dite [18]

Formule type d'une émulsion :

Huile.....20%

Surfactif1 }
 Surfactif 2 }5%

Eau déminéralisée.....100%

Selon leurs solubilité dans les deux phases de l'émulsion, les tensioactifs sont introduits, les deux, soit dans la phase lipophile, soit dans la phase hydrophile, soit chacun dans la phase dans laquelle il est le plus soluble. Les deux phases huileuse et aqueuse sont portées ensuite séparément à température de 70°C, elles sont dispersées l'une dans l'autre sous agitation mécanique, cette dernière se poursuit jusqu'à refroidissement complet de l'émulsion obtenue.

II.2.4.8. Fabrication

La fabrication des émulsions est connue depuis l'antiquité mais leur étude ne date que du début du 20^{ème} siècle. [26]

La préparation des émulsions pose de nombreux problèmes techniques, mais son principe est presque toujours le même. [22]

a) Mode d'introduction des tensioactifs [22]

Les tensioactifs peuvent être introduits de cinq manières différentes :

- Introduction des tensioactifs dans la phase aqueuse ;
- Introduction des tensioactifs dans la phase huileuse ;
- Introduction de chaque tensioactif dans son solvant préférentiel, c'est-à-dire, le tensioactif hydrophile dans l'eau, et le tensioactif lipophile dans l'huile ;
- Ajout alternatif aux tensioactifs, et par petites fractions, de la phase huileuse, puis de la phase aqueuse ;
- Préparation «in situ» des tensioactifs, par exemple, un acide gras dans l'huile, et une base dans l'eau.

b) Température de fabrication [22]

Nombreuses possibilités peuvent également être envisagées :

- Mélange des deux phases à la température ambiante ;
- Mélange des deux phases chauffées à une température comprise entre 50°C et 80°C ;
- L'une des phases est maintenue à température ordinaire, et l'autre est chauffée à une température comprise entre 50°C et 80°C.

Le choix de l'une de ces possibilités doit se faire avec une grande perspicacité : d'une part, l'élévation de la température influence la composition de la préparation (la perte de certains constituants volatils, la dégradation de substances sensibles à la chaleur), d'autre part, il est certain aussi que la présence de cires ou de substances cireuses, oblige, au contraire, à opérer à chaud.

Quoiqu'il en soit, la fabrication à des températures élevée a ces avantages, parmi, la favorisation de l'émulsification, en diminuant la tension interfaciale, et en augmentant la solubilisation d'une phase dans l'autre.

c) Mode d'introduction des phases [22]

Il en existe trois modes de préparations, on distingue :

- L'ajout progressif et sous agitation de la phase dispersée, dans la phase dispersante ;
- Introduction, au contraire, de la phase dispersante, dans la phase dispersée ;
- Ajout aux tensioactifs, par portions et alternativement, les deux phases à incorporer.

d) Mode de refroidissement et finition

Il est généralement admis que le refroidissement d'une émulsion doit être effectué lentement. [22]

La vitesse de refroidissement dépend de l'efficacité des échanges thermiques et donc du mobile d'agitation. La finition consiste à ajuster les propriétés de l'émulsion aux spécifications attendues par ajout d'additifs. [26]

e) Procédés d'émulsification- techniques et appareillage

L'énergie nécessaire à l'opération d'émulsification peut être apportée au système de différentes façons, ce qui entraîne l'existence de nombreux procédés.

1. Emulsification par agitation mécanique

- Disperseur [27]

Le but de ces appareils est de créer un bon cisaillement pour favoriser la rupture des gouttes. Mais son rôle ne se limite pas seulement à cela, il doit assurer aussi une bonne recirculation, afin de fournir une distribution de taille assez étroite. En règle générale, plus la dispersion sera

difficile à effectuer, plus le cisaillement devra être intense et nécessitera l'ajout d'un homogénéiseur.

En cas d'un fort cisaillement accompagné d'un bon débit de pompage, il est recommandé, l'utilisation des mobiles comme la turbine de type Rushton ou la turbine à pales inclinées. Lorsque la dispersion est facile à réaliser, l'utilisation des mobiles axiaux, comme les hélices est suffisante.

Les dilacérateurs associés à des mobiles créant une circulation comme des hélices, des ancres... sont des outils très cisailant réservés pour les cas difficiles.

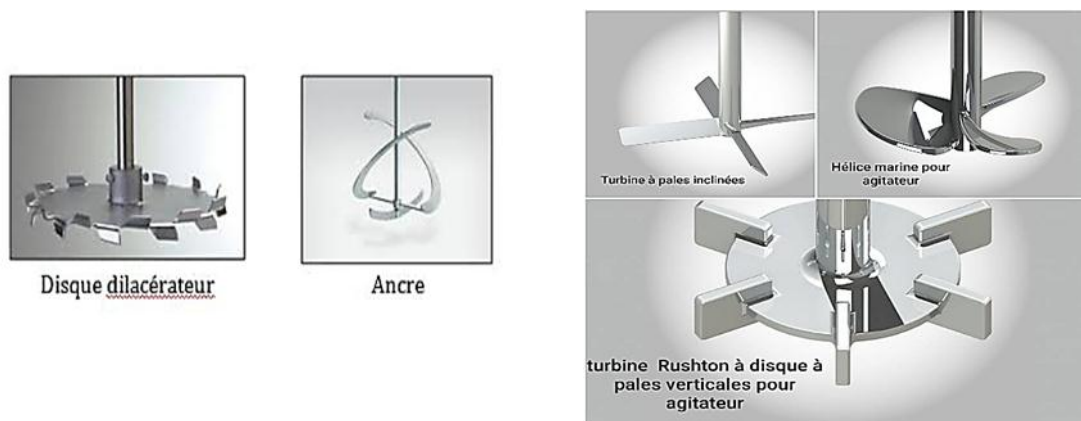


Figure 22 : Exemples de systèmes d'agitation.

- Homogénéiseurs [17]

L'homogénéisation des dispersions doit permettre de conférer au produit fini la granulométrie et la stabilité requises, au moyen d'outils à très fort taux de cisaillement, la taille des gouttes passant de l'ordre de 10 à 100 μm à une valeur inférieure au micromètre.

Une des technologies (celle utilisée dans notre étude) est le dispositif rotor-stator. C'est le système le plus couramment utilisé. Il est constitué d'un stator percé d'orifices ou de fentes plus ou moins serrées et d'un rotor tournant à grande vitesse (cf. **figure 23**). Le produit est aspiré dans la tête de travail, puis expulsé après avoir traversé les lames du rotor et du stator,

où il subit de très forts cisaillements du fait de l'entrefer entre le rotor et le stator (de l'ordre du millimètre ou moins) et de la vitesse très élevée.

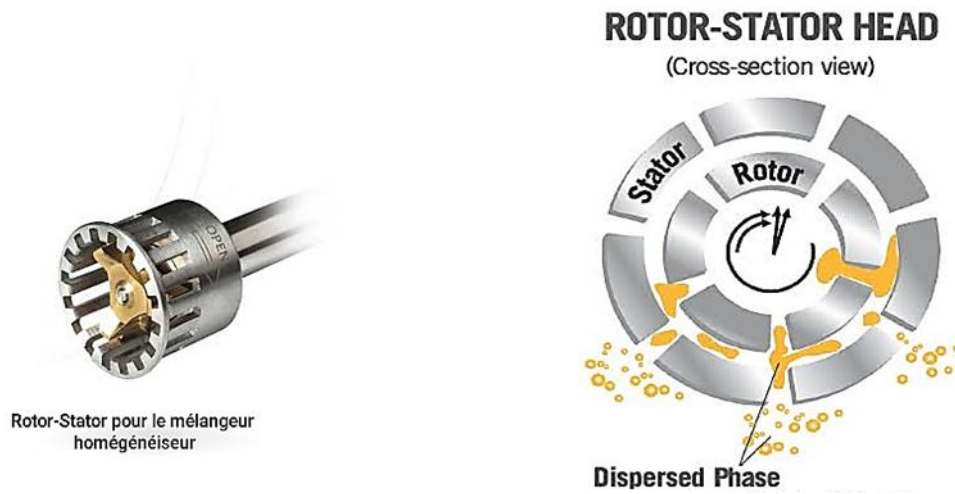


Figure 23 : Principe de fonctionnement et un exemple d'un rotor-stator.

Le second dispositif utilisé est le moulin colloïdal. Celui-ci, à la différence des rotors stators, dispose d'un entrefer progressif et variable.

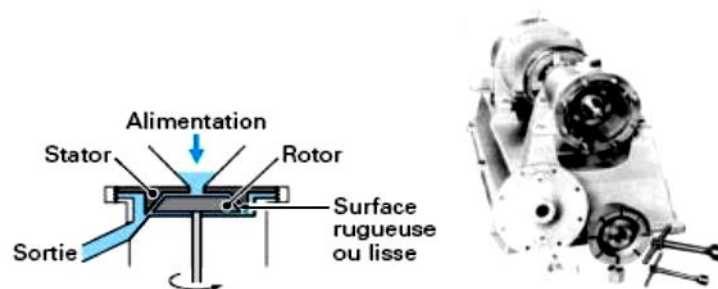


Figure 24 : Principe de fonctionnement d'un moulin colloïdal.

2. Emulsification par membrane [28]

L'émulsification membranaire consiste à forcer la phase dispersée à s'imprégner dans la phase continue à travers une membrane ayant une distribution uniforme de taille des pores. La phase dispersée est enfoncée perpendiculairement à la membrane tandis que la phase continue coule tangentiellement à la membrane (**Figure 25**).

Bien que facile, en principe, l'émulsification par membrane dépend de nombreux paramètres tels que les propriétés de membrane, les flux et la formulation influencent la distribution de la taille de l'émulsion.

Pour obtenir une émulsion mono dispersée, les pores de la membrane doivent eux-mêmes avoir une distribution de taille étroite.

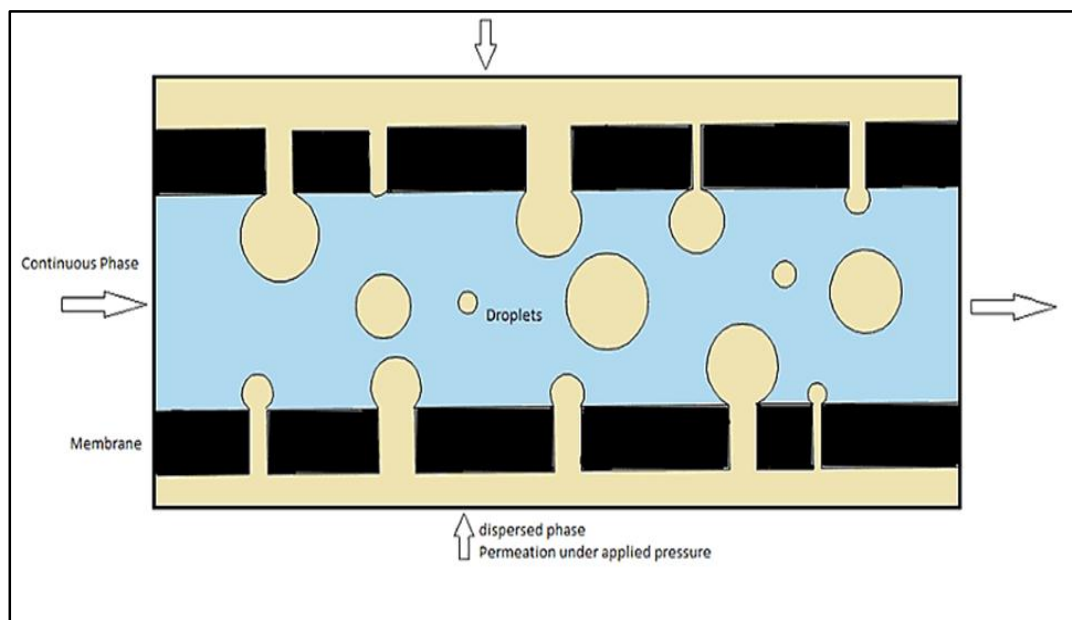


Figure 25 : Le principe de l'émulsification par membrane (charcosset et al. 2004).

3. Emulsification par cavitation

- Homogénéisateurs à ultrasons : La sonication [29]

Son principe de fonctionnement est basé sur le fait qu'une haute intensité d'ultrason fournit la puissance nécessaire pour disperser une phase liquide (phase dispersée) en petites gouttelettes dans une seconde phase (phase continue).

L'utilisation d'ondes ultrasonores permet la fabrication d'émulsions grâce au phénomène de cavitation. C'est-à-dire, dans la zone de dispersion, l'implosion des bulles de cavitation provoque des ondes de choc très intense dans le milieu liquide et entraîne la formation de jets liquide à haute vitesse. A niveau de densité d'énergie approprié, l'ultrason permet d'atteindre des tailles de gouttelettes inférieures au micron (micro-émulsions).



Figure 26 : Un sonificateur – homogénéiseur à ultrasons Omniruptor. (dutscher.com)

II.2.4.9. Contrôle pharmacotechnique [19]

Comme toutes les formes pharmaceutiques pour application locale, les émulsions doivent être formulées, fabriquées et conditionnées d'une façon à assurer leurs qualités en relation avec la biodisponibilité, la stabilité physique et chimique, absence de contamination microbienne, et à degré moindre avec les critères cosmétologique. Toutes ces qualités doivent être maintenues pendant la durée de conservation d'où l'intérêt de la réalisation des tests de contrôle pharmacotechnique après la fabrication.

- Détermination du type de l'émulsion

Selon la nature respective de la phase dispersée et la phase dispersante, l'émulsion peut être une dispersion de l'huile dans l'eau (H/L), ou l'eau dans l'huile (L/H), et pour la détermination de ce sens, différentes méthodes, de fiabilité variable, sont utilisées. [19]

- Méthode par la mesure de la conductivité [19]

La Pharmacopée Française (V.5.C), ainsi que l'AFNOR (16) réalisent la détermination du type de l'émulsion par la mesure de la conductivité électrique, à l'aide d'un conductimètre (V.6.A), ou à l'aide de tout autres dispositifs permettant de vérifier le passage du courant : une émulsion L/H aura une conductivité élevée est toujours supérieur à celle de la phase dispersante, alors que pour une émulsion H/L, elle sera pratiquement nulle, de l'ordre de quelque microsimens.

- Méthode par dilution [19]

Le principe de cette méthode est fonde sur le fait que la phase continue d'une émulsion peut être diluée ou non par l'une des deux phases.

- Méthode aux colorants [19]

Le principe est fonde sur obtention d'une répartition homogène ou hétérogène d'un colorant, généralement en solution, après son dépôt à la surface de l'émulsion, en fonction de sa solubilité dans la phase continue.

Le bleu de méthylène ou érythrosine sodique peuvent être utilisés comme colorants hydrosolubles, et le soudan 3 comme colorant liposoluble.

- Autres méthode [19]

Il existe d'autres méthodes, on peut citer :

- Méthode microscopique : l'émulsion colorée, par un ou deux colorants, est examinée entre lame et lamelle.

- Test au papier filtre : après étalement d'une émulsion, il se forme par capillarité une auréole aqueuse ou huileuse, selon la nature de la phase continue.

- **Examen microscopique et l'étude granulométrique [19]**

Un contrôle physique fondamental, qui a pour but, la détermination de la forme, la taille et l'homogénéité de la répartition des globules dans l'émulsion.

La granulométrie est un paramètre indispensable dans les contrôles des systèmes dispersés. La taille et la répartition des gouttes conditionnent la consistance, la stabilité et l'activité thérapeutique de la préparation semi-solide.

L'examen microscopique permet de déceler la présence de tout changement, dus en particulier, aux conditions de fabrication (température de fabrication, mode de refroidissement), ou de stockage.

Cet examen peut être réalisé avec ou sans dilution préalable de l'émulsion, par plusieurs techniques : turbidimétrie, diffraction laser, atténuation ultrasonore, comptage individuel ou fractionnement capillaire.

- **Détermination du pH [19]**

Le pH de l'émulsion est un paramètre important, car il peut influencer, soit l'aspect technologique (la stabilité physique d'une crème, modification des caractères rhéologiques ...), soit l'aspect thérapeutique de l'émulsion dermique.

La mesure du pH doit être déterminée par potentiomètre à l'aide d'un pH-mètre (la Pharmacopée Française et Européenne), toutefois, elle peut se faire aussi par des réactifs colorés.

Une dilution de la préparation peut être réalisée avant que la mesure soit effectuée, ou directement sur la préparation telle quelle est.

- Viscosité de l'émulsion [30]

La viscosité des émulsions est principalement assujettie à celle de sa phase externe. Le volume de la phase interne des émulsions a également une très grande importance : si celle-ci est inférieur à 20%, toutes les gouttes sont indépendantes, le rapport volumique est favorable à la formation de l'émulsion dans le sens désiré, dans ce cas la viscosité est faible. Avec une phase interne comprise entre 50% et 70%, les interactions gouttes/ gouttes seront dominantes.

Dans le cas extrême où la phase interne dépasse 75%, le rapport volumique est défavorable à la stabilité et les émulsions seront très visqueuses.

La viscosité est aussi fonction de la taille moyenne et de la distribution des gouttes, elles-mêmes dépendantes de la formulation et de l'appareillage utilisé. La polydispersité induit une augmentation de la viscosité, les petites gouttes auront tendance à s'insinuer entre les grandes. La rhéologie des émulsions qui traite de l'écoulement, des déformations et plus généralement de la viscosité des matériaux sous l'action de contraintes qui leur sont appliquées, permet une analyse très fine des formulations.

- Essais microbiologiques [19]

C'est l'étude de l'efficacité de la conservation antimicrobienne ou « challenge test », par un test de contamination artificielle, et le contrôle de la contamination microbienne dite propreté microbiologique, par numération des germes.

La propreté microbiologique doit être réalisée en routine ou en périodique, selon le risque de contamination de la préparation.

- Essais chimiques

Ce sont les essais d'identification et de dosage du ou des principe(s) actif(s) et des substances axillaires. [19]

L'essai est destiné à vérifier que le contenu du médicament en principe actif est dans une certaine tolérance par rapport à la teneur spécifiée. Ceci, pour vérifier que le produit contient la quantité correcte de la substance médicamenteuse. [31]

Parmi toutes ces méthodes disponibles à l'heure actuelle, les chromatographies gazeuses, et surtout liquides, sont très largement utilisées pour le dosage des PA(s), de leurs produits de dégradation, des conservateurs, et éventuellement pour leur identification. [31]

- **Evaluation de la stabilité [30]**

Le concept de stabilité dans le domaine des émulsions est une notion toute relative, aussi une émulsion sera-t-elle définie comme stable par une absence de changements visibles de façon macroscopique ou microscopique durant la période d'utilisation. Plusieurs tests permettent de mesurer la stabilité des émulsions.

La coalescence des gouttes ou le déphasage pourront être mis en évidence par centrifugation, celle-ci pouvant être à vitesse constante et temps variable ou inversement (10 min à 2000, 4000, 6000 tr /min).

Les émulsions peuvent également être analysées en microscope ou en spectroscopie de corrélation de photons afin de mesurer la taille moyenne des globules au cours du temps mais aussi pour éventuellement repérer les phénomènes de floculation ou de coalescence.

Au microscope optique, la présence de fissures pour les émulsions H/L est un facteur prédictif d'instabilité très net, car ces fissures sont un signe de synérèse. En dernier, les émulsions doivent être soumises à l'influence de la température, en général 35 et 50°C dans une étuve, mais aussi subir des cycles alternant 5°C et 50°C.

Une augmentation de la température tendra à diminuer la viscosité des émulsions et donc à augmenter la sédimentation gravitationnelle.



Introduction

Depuis des milliers d'années l'humanité utilise diverses plantes trouvées dans son environnement, afin de traiter et soigner toutes sortes de maladies durant des siècles et même des millénaires. Nos ancêtres ont utilisé les plantes pour soulager leurs douleurs, guérir leurs maux et panser leurs blessures. [32]

La plante étudiée est connue dans le nord algérien sous son nom vernaculaire « *Mers'gouss* », et son rhizome est largement utilisé traditionnellement sous forme de pommade pour le traitement de brûlures cutanées. [4]

III.1. Genre *Carthamus* [33]

Le genre botanique *Carthamus* regroupe des plantes angiospermes dicotylédones appartenant à l'ordre des Astérales, et à la famille des Composacées ou Asteraceae. C'est des plantes presque toutes méditerranéennes, qui ressemblent aux chardons.

Les carthames sont des plantes vivaces, bisannuelles ou annuelles généralement épineuses qui produisent des fleurs tubulées groupées en capitules solitaires, entourés d'un involucre de bractées épineuses, avec de nombreuses bractées externes foliacées. Il regroupe environ 26 espèces dont *Carthamus caeruleus* L.

III.2. Présentation botanique de l'espèce *Carthamus caeruleus* L. [34], [35]

L'espèce *Carthamus caeruleus* L. est connue également sous le nom cardoncelle bleue ou carduncellus bleu ;

En Kabylie, elle est nommée « *Taga lekhla* » ou « *Mers'gouss* », utilisée essentiellement pour le traitement des brûlures.

Elle appartient à la famille des Astéracées ; une espèce peu commune rencontrée en Méditerranée dans les clairières humides des forêts, les plaines, les bords des ruisseaux, surtout dans les terrains argileux et argilo-siliceux.

La Répartition : Portugal, Espagne, Italie, Grèce, Afrique septentrionale.

La Floraison : Mai-juin.

III.2.1. Description botanique [34]

Une plante vivace de 2-6 dm simple ou peu rameuse, dressée, anguleuse (**figure 27, (a)**). Elle présente des feuilles brièvement pubescentes, les inférieures pétiolées lyrées-pennatifides ou oblongues-lancéolées, dentées, les suivantes sessiles, demi-embrassantes, subauriculées, lobées ou dentées.

Elle possède un gros involucre sub-globuleux à folioles épineux (**figure 27, (c)**), le fruit est un akène blanchâtre, scabre et écailleux au sommet, lisse du reste, couronné de soies bien plus longues que l'akène.

La fleur est bleue (**figure 27, (c)**).

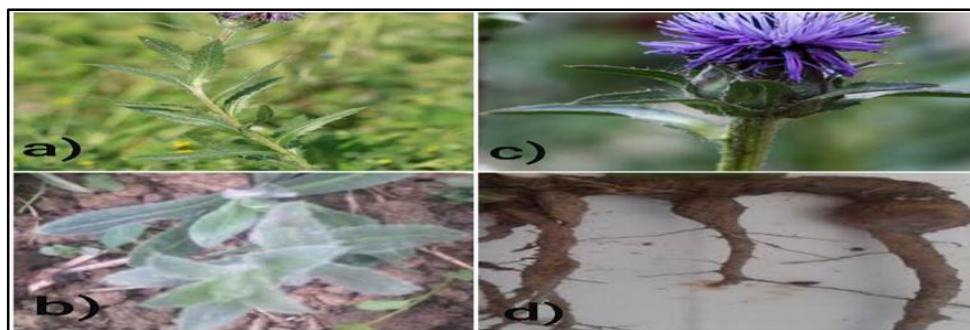


Figure 27 : Les différentes parties de la plante *Carthamus caeruleus* L. [(a) : la tige feuillée, (b) : la plante avant la floraison, (c) : l'inflorescence (capitule), (d) : rhizome et racine] [34]

III.2.2. Noms communs [34], [35]

Plusieurs noms vernaculaires sont attribués à *C. caeruleus* L. (**Tableau IV**)

Langue	Nom vernaculaire
Français	Cardoncelle bleue.
Anglais	Blue thistle.
Espagnol	Cardosanto azul.
Italienne	Cardoncello azzurro.
Arabe	Kendjar, Gergaa, Qartum, Merghes Ghers.
Berbère	Taga lekhla, amersgus.

Tableau IV : Les différentes appellations vernaculaires de *C. caeruleus* L.

III.2.3. Nomenclature [34]

Plusieurs synonymes sont accordés au *Carthamus caeruleus* L. parmi :

- ✚ *Carduncellus caeruleus* (L.) Less ;
- ✚ *Carthamodes caeruleus* (L.) Kuntze ;
- ✚ *Kentrophyllum caeruleum* (L.) Godr. ;
- ✚ *Onobroma caeruleum* (L.) Gaertn. ;
- ✚ *Carduncellus caeruleus* (L.) C.Presl.

III.2.4. Classification phylogénique (APG3)

Règne : Plantae.

Embranchement : Embryophytes.

Sous-embranchement : Trachéophytes.

Super-classe : Spermatophytes.

Classe : Angiospermes = Magnoliopsida.

Clade : Eudicotylédones.

Clade : Astéridées.

Clade : Campanuliidées.

Ordre : Astérales.

Famille : Astéracées.

Sous-famille : Carduoideae.

Tribu : Cardueae.

Sous-tribu : Centaureinae.

Genre : *Carthamus*.

Espèce : *Carthamus caeruleus* L.

III.3. Habitat et distribution géographique [37]

Carthamus caeruleus L. est une plante qualifiée de rudérale. Elle pousse sur les terres humifères et légères, dans les chemins, les coupes des bois, les champs et les jardins bien fumés. Cette plante supporte tous les types de sols, surtout ceux contenant des matières organiques fraîches.

Elle est rencontrée en Europe, en Afrique du nord et du sud, en Asie, ainsi qu'en Amérique du nord et du sud.

En Algérie, l'espèce est trouvée à Bouira, Tizi- Ouzou, Tlemcen, Sétif et Boumerdes.

III.4. Utilisation en médecine traditionnelle [37]

Les racines de cette espèce sont largement utilisées sous une forme semi-solide dans le traitement des brûlures cutanées.

Les racines préalablement lavées, épluchées puis bouillies dans de l'eau ou du lait. Elles seront ensuite écrasées ; réduites en pommade prête à appliquer sur les brûlures.

III.5. Composition chimique

Le screening photochimique de rhizome du *Carthamus caeruleus* L. a fait ressortir une richesse en polyphénols (flavonoïdes, tanins, anthraquinones...), mucilages, amidon ... [4]

A. Polyphénols [36]

Les polyphénols constituent un groupe important de substances naturelles largement répandues dans le règne végétal. Les scientifiques en ont identifié plus de 8000, allant de molécules simples à des composés hautement complexes. Leur accumulation dans les plantes, varie quantitativement et qualitativement non seulement dans les différentes parties de la plante, mais aussi d'une espèce végétale à l'autre.

- Classification des polyphénols

a) Flavonoïdes [36]

Les flavonoïdes constituent le principal groupe de polyphénols, avec plus de 9000 composés différents, et distribués de manière générale, dans toutes les plantes vasculaires. Leur squelette chimique commun possède 15 atomes de carbones, constitué de deux noyaux benzéniques A et B reliés par un cycle pyranique central C (**figure 28**). Ils diffèrent les uns des autres par la position des substitutions sur les noyaux A et B, et la nature de C.

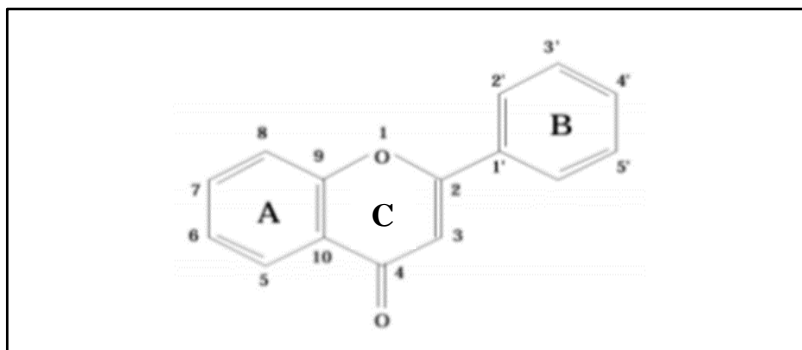


Figure 28 : Structure de base des flavonoïdes. [36]

Les flavonoïdes sont répartis en différentes catégories dont les plus importantes sont (**figure 29**) :

- **Flavonols** : les flavonols sont les constituants flavoniques les plus abondants des aliments, ils possèdent un très fort pouvoir antioxydant en raison de leur structure chimique favorable au piégeage des radicaux libres.
- **Flavones** : les flavones sont abondants chez les plantes supérieures. Ils ont des activités physiologiques remarquables, notamment des propriétés antimicrobiennes et antivirales.
- **Flavanones** : les flavanones ont une structure similaire à celle des flavones mais ne possèdent pas d'insaturation au niveau de l'hétérocycle. Les flavanones sont fréquemment rencontrés chez les Myrtacées.
- **Isoflavones** : les produits dérivés du soja sont la principale source d'isoflavones dans l'alimentation, on les rencontre aussi dans les légumineuses.
- **Flavanol** : les flavanols existent sous forme de monomères : l'unité la plus simple est la catéchine, ou polymérique appelés pro anthocyanidines.
- **Anthocyanes** : les anthocyanes sont des pigments naturels qui donnent les couleurs à de nombreuses plantes, ils possèdent une propriété très importante qui réside dans leur aptitude antioxydante.

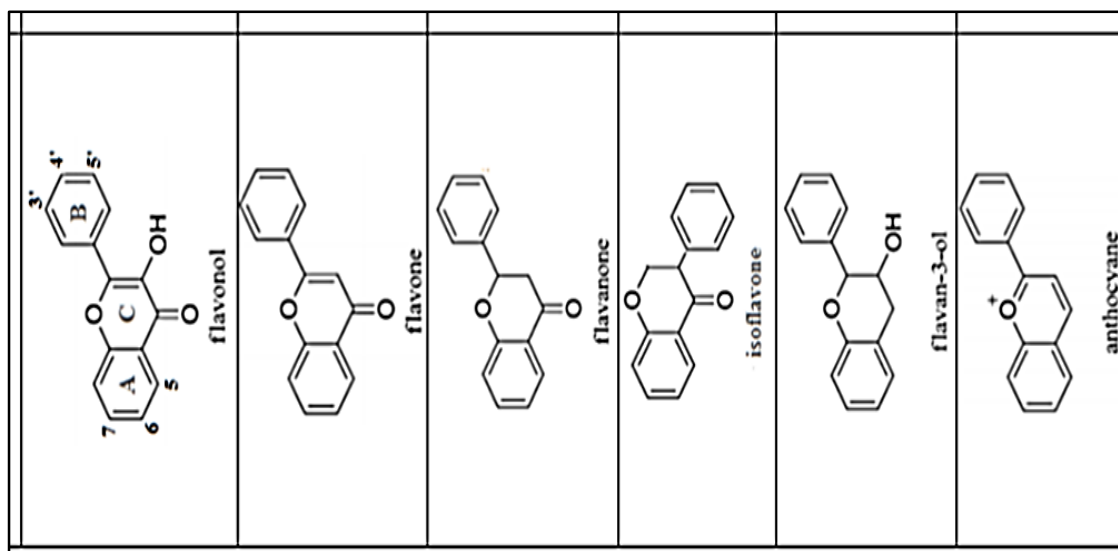


Figure 29 : Structure des différentes classes de flavonoïdes. [36]

b) Acides phénoliques [36]

Les acides phénoliques font partie des formes les plus simples des composés phénoliques et se séparent en deux grands groupes distincts qui sont (**figure 30**) :

- Les acides hydroxy-benzoïques, dont les plus répandus sont l'acide cinnamique, l'acide salicylique, l'acide gallique et l'acide vanillique, base de médicaments connus.
- Les acides hydroxy-cinnamiques, dont les plus abondants sont l'acide ρ -coumarique, l'acide caféique et l'acide férulique.

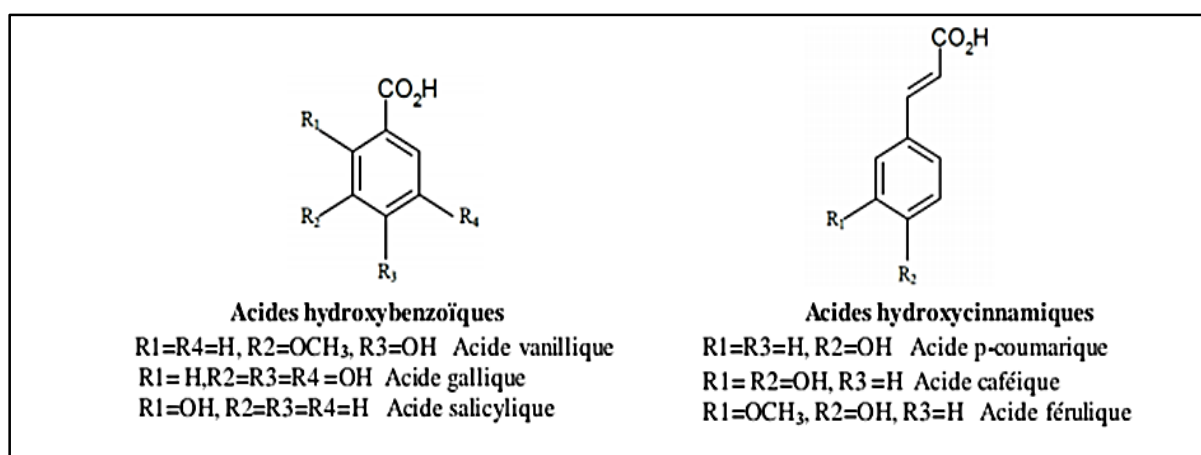


Figure 30 : Structure des acides hydroxy-benzoïques et hydroxy cinnamiques. [36]

c) **Tanins** [37]

Les tanins sont définis comme des composés phénoliques hydrosolubles, de masse moléculaire comprise entre 500 et 3000, ayant la propriété de précipiter la gélatine et d'autres protéines et de se colorer par les sels ferriques. Sur le plan chimique, les tanins sont des polyphénols classés en deux catégories : les tanins hydrolysables et les tanins condensés, qui diffèrent par leur structure chimique et leur origine biogénétique (**figure 31**).

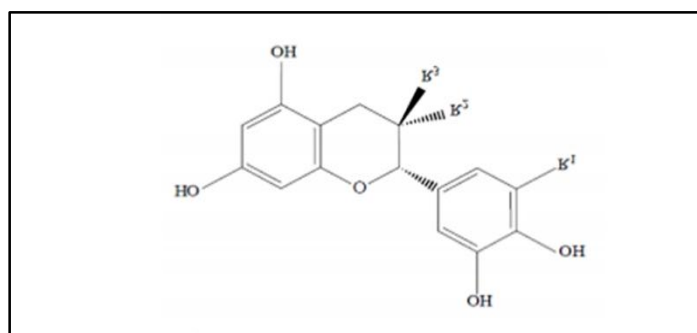


Figure 31 : Structure chimique des flavan-3-ols. [37]

d) **Stilbènes** [36]

Ces composés sont en très petite quantité dans notre alimentation. Le plus connu d'entre eux est le resvératrol, qui a été largement étudié pour ses propriétés anticancéreuses mises en évidence lors de l'étude des activités biologiques de plantes médicinales (**figure 32**).

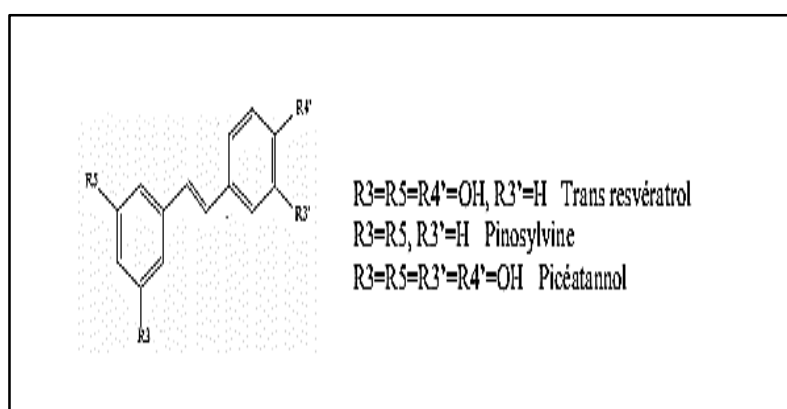


Figure 32 : Structure des stilbènes. [36]

e) Lignines [36]

Les lignines sont des polymères principaux composants du bois avec la cellulose et l'hémicellulose, leurs principales fonctions sont d'apporter de la rigidité, une imperméabilité à l'eau et une grande résistance à la décomposition. Ils sont constitués de deux unités dephénylpropanes (**figure 33**).

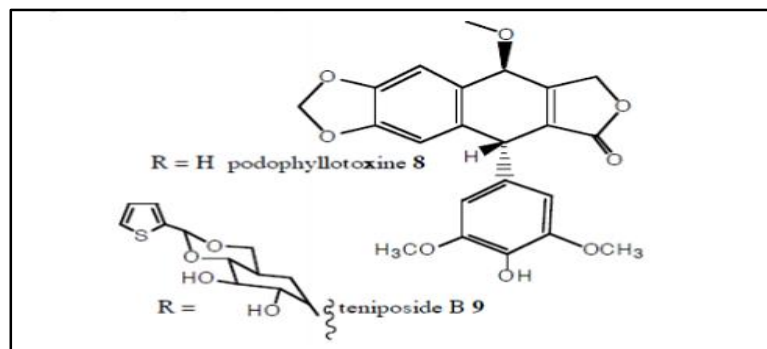


Figure 33 : Exemples de quelques lignines. [37]

B. Amidon [38]

L'amidon est le principal polysaccharide de réserve des végétaux supérieurs, il est biosynthétisé sous forme de grains dont la taille, la forme et la structure cristalline dépendent de son origine botanique.

L'amidon est à 98-99 % essentiellement un homopolymère de D-glucose, la fraction glucidique est un mélange de deux polymères aux structures primaires très différentes : l'amylose, molécule essentiellement linéaire et l'amylopectine, molécule ramifiée.

C. Mucilages

Sont des macromolécules biologiques solubles ou faciles à disperser dans l'eau et qui donnent des solutions de très haute viscosité et dans certains cas, des gels à faible concentration.

Sur le plan chimique ; sont généralement de nature polysaccharidique, elles sont utilisées pour épaissir les solutions, pour stabiliser les suspensions et les émulsions, pour fixer l'eau et retarder la cristallisation et pour former des gels. [39]

Ces substances ont principalement un pouvoir calmant sur les tissus irrités. [4]

D. Acides gras [40], [41]

Les acides gras sont les constituants élémentaires des lipides. Ils sont composés d'une chaîne hydrocarbonée comportant à une extrémité un groupement méthyle CH₃ et à l'autre extrémité un groupement carboxyle COOH. Ils se définissent par leur nombre de carbone, leur degré d'insaturation et la position des doubles liaisons.

Selon la présence ou l'absence et le nombre d'insaturation 3 groupes d'acide gras :

- ✚ **Les acides gras saturés** : $n = 0$; exp : l'acide palmitique, acide stéarique... ;
- ✚ **Les acides gras insaturés** : $1 < n < \text{ou} = 2$; exp : acide oléique, acide linoléique... ;
- ✚ **Les acides gras polyinsaturés** : $n > 2$; exp : acide linoléique...

n : est le nombre d'insaturation.

Les acides gras assurent des fonctions biologiques (précurseurs des hormones stéroïdiennes comme la testostérone), de structure (constituant des membranes) et de réserve (masse grasse mobilisable). Ils servent aussi d'isolant thermique, ainsi qu'un rôle esthétique puisqu'ils arrondissent les contours de notre corps.

E. Saponines [42]

Le nom saponine dérive du mot latin « *sapo* », qui signifie savon, parce que ces composés moussent une fois agités avec de l'eau. Ils se composent d'aglycones non polaires liés à un ou à plusieurs sucres.

Une saponine est un glycoside de stéroïdes ou de tri-terpène. On distingue fondamentalement, des saponines stéroïdiques et des saponines tri-terpéniques dérivent tous deux, bio synthétiquement de l'oxydosqualène.

Ils manifestent des propriétés hémolytiques, antimicrobiennes, insecticides, molluscicides, anti-inflammatoires et antalgiques.

III.6. Propriétés pharmacologique de *Carthamus caeruleus* L.

A. Propriété antioxydante

- **Stress oxydant [43]**

Notre organisme subit chaque jour de multiples agressions (notre mode de vie, les agressions atmosphériques, les agressions agroalimentaires, les agressions pharmaceutiques). Ces agressions sont responsables au sein de notre organisme de la libération de particules extrêmement nocives, les radicaux libres ou espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces dernières sont contrôlées par les antioxydants. Lorsque cet équilibre est rompu en faveur des radicaux libres on aura ce qu'on appelle un stress oxydant par dénaturation insidieuse et progressive de nos composants cellulaires (**Figure 34**).

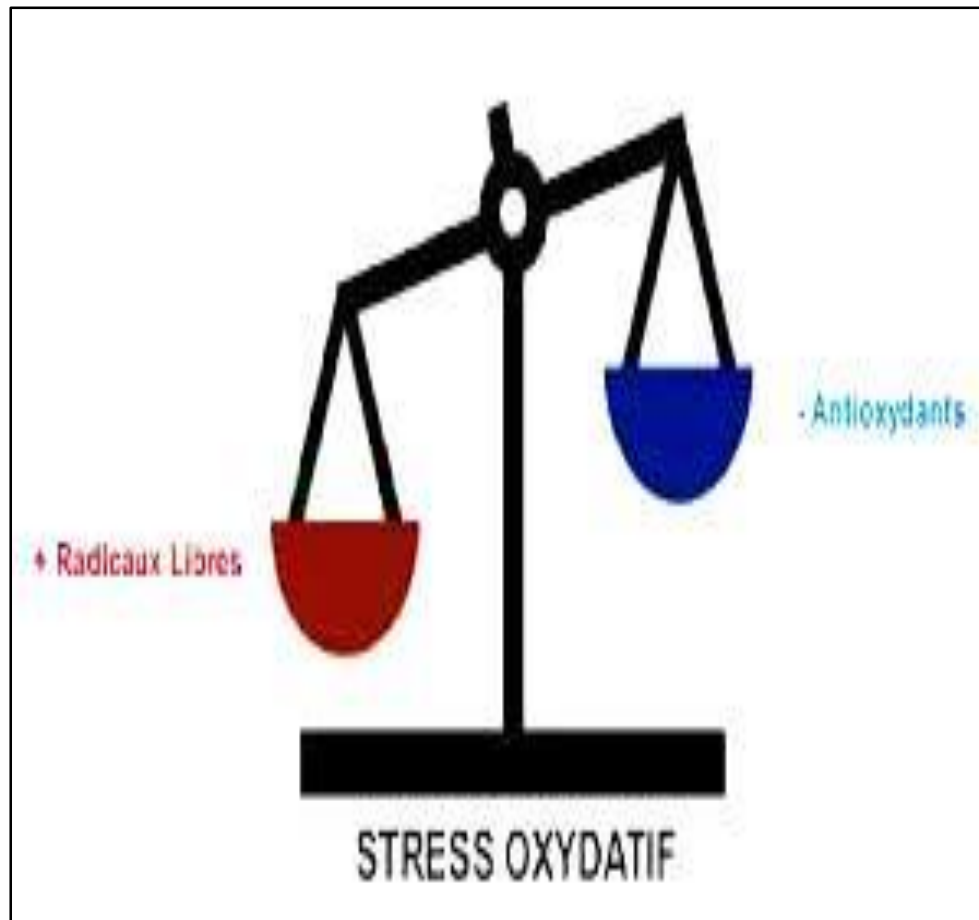


Figure 34 : Déséquilibre entre les antioxydants et les prooxydants.

(Livret nutrition les antioxydants et leurs bienfaits ; 2018)

- **Mécanisme d'action des radicaux libres [37]**

La génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO) se produit naturellement au cours de la respiration cellulaire au niveau de la mitochondrie.

Les ERO les plus courants : le radical hydroxyle (OH^\bullet), l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le dioxygène singulet ($^1\text{O}_2$) endommagent la vie cellulaire en causant l'oxydation des lipides, des protéines et de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

- Mécanisme antioxydant [37]

Un antioxydant est une substance présente en faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable qui, de manière significative retarde ou empêche l'oxydation de ce substrat.

Il peut agir en :

- supprimant les ROS ;
- empêchant leur formation ;
- ou encore en réparant les dommages causés.

La richesse du rhizome de *Carthamus caeruleus* L. en composés polyphénoliques lui confère une activité antioxydante très importante.

L'analyse de l'activité antioxydante faite sur l'extrait polyphénolique de ce rhizome a montré un pouvoir réducteur élevé supérieur à celui exercé par l'antioxydant de référence, l'acide ascorbique, ainsi une activité anti-radicalaire importante représentée par une IC50 relativement similaire à celle de l'acide ascorbique. [37]

B. Activité anti-inflammatoire

- Inflammation

L'inflammation est un processus naturel et protecteur résultant d'une agression (allergie, infection, blessure...) et qui peut parfois devenir délétère lorsqu'il est victime d'un dysfonctionnement. C'est un mécanisme de défense de première ligne face à une agression. Elle a pour objectif la reconnaissance, la destruction et l'élimination de toutes substances qui lui sont étrangères. [44]

Les étiologies d'une inflammation sont nombreuses et diverses, on peut citer [44], [45] :

- Les infections : elles sont dues à l'intrusion des agents pathogènes comme les bactéries, les virus... ;
- Les agents physiques : les blessures, les piqures d'insectes, chaleur, radiation... ;
- Agression dysimmunitaire : c'est le cas lors des réactions allergiques, les maladies auto-inflammatoires ou auto-immunes ;
- Agents chimiques : caustiques, toxines, venins...

On distingue [46] :

- Inflammation aiguë : réponse normale de l'organisme permettant, généralement, une protection et une réparation ;
- Inflammation chronique : réponse associée à un processus nocif et dégénératif.

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase terminale de réparation et de cicatrisation ; [45]

Elle se manifeste par deux phénomènes :

- Généraux : exprimés biologiquement par un syndrome inflammatoire, et cliniquement par une fièvre, douleur, rougeur, tuméfaction, gonflement, altération de l'état général... [45] ;
- Locaux : elle touche les tissus conjonctifs vascularisés. [45]

L'inflammation est une réponse habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer la lésion tissulaire. Cependant, elle peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent agressant, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire ou par anomalies quantitatives ou qualitatives des cellules intervenant dans l'inflammation ; [45]

Le traitement d'une inflammation dépend de sa cause et de sa gravité, mais vise généralement à en diminuer les symptômes, notamment par des anti-inflammatoires. [47]

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire chez la Cardoncelle bleue a montré un excellent effet par rapport à un lot témoin. L'extrait des racines de *Carthamus caeruleus* L. provoque

une inhibition d'un œdème consécutif de l'infiltration des cellules inflammatoires et d'une sécrétion importante de médiateurs inflammatoires, cela est expliqué par sa richesse en flavonoïdes. [37]

Les flavonoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires qui leur permettent de moduler le fonctionnement du système immunitaire. Ils sont capables de diminuer la libération d'histamine des basophiles et des mastocytes, donc l'intensité de la réaction inflammatoire. [37]

C. Activité antimicrobienne

Un agent antimicrobien ou désinfectant est défini par son pouvoir de tuer des populations microbiennes (parasites, virus, bactéries...). On attend d'un agent antimicrobien généralement une action à large spectre et plus rarement une action ciblée sur un germe en particulier (antimicrobiens sélectifs). [48]

Le nombre de pathogènes résistants aux ATBs augmente sans cesse depuis quelques années. La découverte de nouveaux agents antimicrobiens se trouve à la solution pour combattre ce problème. De ce fait, plusieurs scientifiques à la recherche de nouveaux agents commencent à porter une attention particulière aux végétaux. Les plantes contiennent des produits chimiques naturels, nommés phytochimiques, lesquels sont reconnus pour démontrer des activités antimicrobiennes. [49]

L'étude de l'activité antimicrobienne de la plante *Carthamus caeruleus* L. a fait ressortir un pouvoir inhibiteur important sur les germes multi-résistants responsables des maladies infectieuses ; [37]

Les racines de *Carthamus caeruleus* L. sont riches en substances flavoniques potentiellement intéressantes pour ses propriétés biologiques, y parmi la forte potentialité d'activité antimicrobienne variables à l'encontre de nombreuses souches bactériennes. [36]

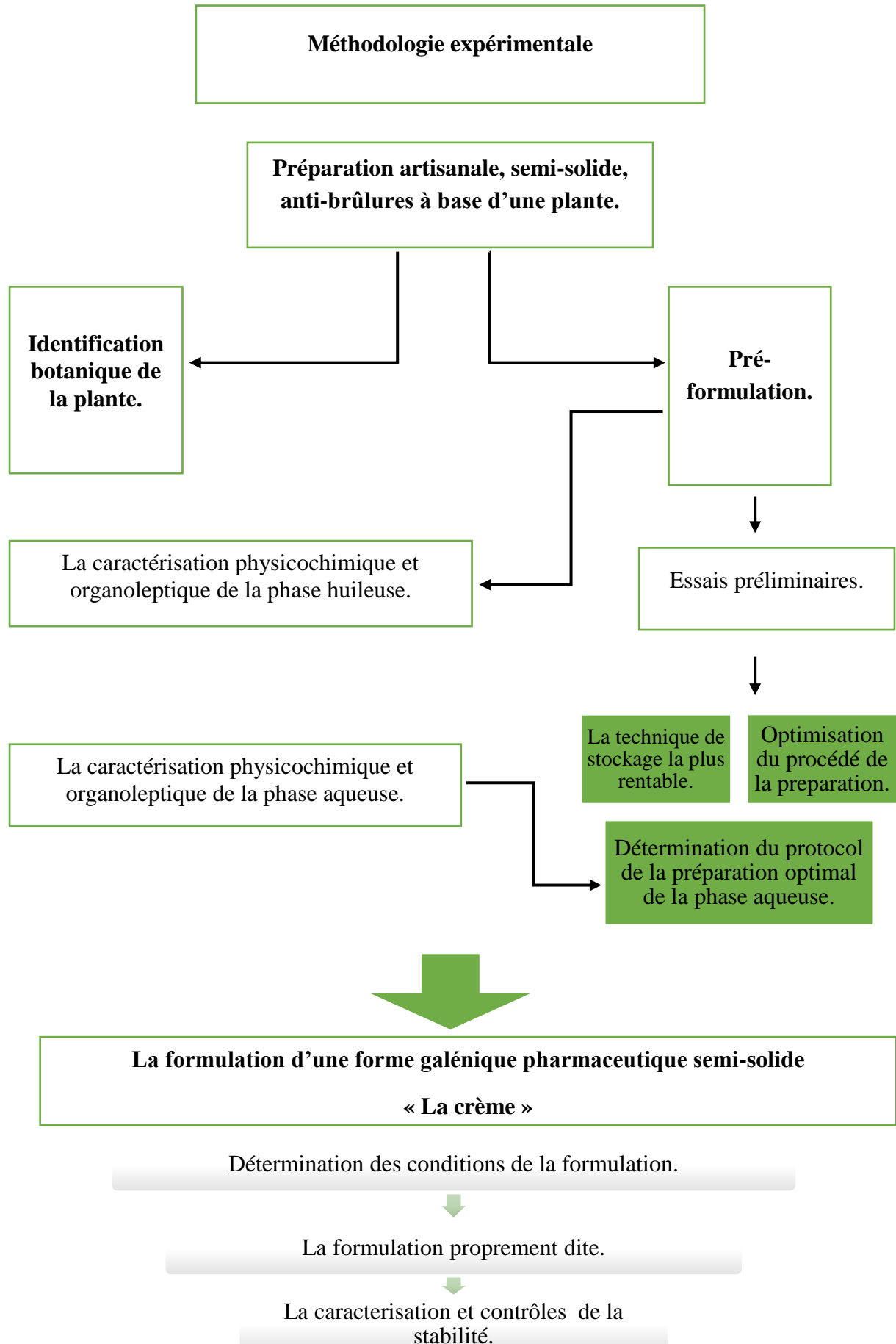
D. Activité cicatrisante

Le pouvoir cicatrisant des plantes médicinales est expliqué par leurs compositions en substances phénoliques qui possèdent des capacités antioxydantes, anti-inflammatoires et antibactériennes, ainsi qu'un niveau élevé de stérols végétaux. Le genre *Carthamus* est connu par sa richesse en stérols végétaux et en composants phénoliques. [37]

Le test d'évaluation de l'activité cicatrisante a permis de mettre en évidence le potentiel cicatrisant de la crème des racines de *Carthames caeruleus* L. sur le modèle animal. [37]

Matériel et méthodologie





I. Objectifs

I.1. Objectif principal

Amélioration de la stabilité d'une préparation artisanale semi-solide extraite d'une plante CC utilisée dans le traitement des brûlures et ses caractères organoleptiques.

I.2. Objectifs secondaires

- Identification botanique de la plante utilisée dans la préparation artisanale.
- Détermination de la technique de stockage la plus rentable pour une meilleure conservation.
- Sélection des matières premières et les conditions de formulation.
- Optimisation du protocole de préparation de la phase aqueuse.
- La caractérisation organoleptique et physicochimique des deux phases (aqueuse et huileuse) utilisées dans la formulation de notre crème.

II. Type d'étude

Il s'agit d'une étude essentiellement expérimentale.

III. Cadre de l'étude

La majorité des expériences réalisées dans notre mémoire ont été effectuées au sein de la faculté de médecine de Tizi-Ouzou en particulier au niveau du laboratoire de Pharmacie galénique, d'autres au niveau du laboratoire de recherche de l'UMMTO.

IV. Identification botanique de la plante « *Mers'gouss* »

La récolte de notre plante a été effectuée le mois de juin pendant sa période de floraison dans la région d'Azeffoun.

L'identification botanique a été faite avec l'aide du Dr MOKRANI, enseignant au sein du département de Pharmacie de la faculté de Médecine de Tizi-Ouzou.

Critères d'identification (selon la flore de Quézel & Santa, 1963) : [79]

Notre plante présente les critères suivants :

- Inflorescence : en capitule ;
 - Fleur : à androcée synanthéré coroliflore;
à corolle pentamère gamopétale, épigyne ;
 - Fruit : akène.
- } Famille : Astéracées

L'aspect de l'appareil végétatif est trop variable pour caractériser les Astéracées sur ce seul critère (généralement herbacées, rarement arbuste, arbre ...). En revanche, cette famille est très homogène au niveau de ses inflorescences très caractéristiques : le capitule. Le fruit : est un akène généralement surmonté d'un Pappus provenant du calice. [50]



Figure 35 : Inflorescence en capitule (Zonaflona ; 2020).

- Capitule à fleurons (fleurs toutes tubuleuses) → Sous famille : Tubuliflores



Figure 36 : Fleurs tubuleuses (Zonafloxa ; 2020).

- Plante à feuilles épineuses (ainsi en général que les capitules et souvent les tiges).



Groupe VI des Astéracées



Figure 37 : Feuille épineuse (Zonafloxa ; 2020).

- Capitules non absolument globuleux (à fleurs non disposées en boule comme les rayons d'une sphère) ;
- Akènes à aigrette soit nulle, soit double, soit simple, mais dans ce cas les poils tombant séparément ;

- Akènes non subcylindriques, non vernissés, ne comptant pas 20 côtes régulières et un disque crénelé. Aigrette non à 2 rangées de 10 soies (la série externe est à soies rigides et nettement plus longues que les internes) ;
- Involucre double ; la partie extérieure est constituée par des bractées foliacées, involucrentes et épineuses ;
- Bractées de l'involucre non radiantes ;
- Akènes quadrangulaires (ou très rarement trigones).



Genre : *Carthamus* (*carthamus* sp).



Figure 38 : Involucre à bractées foliacées et épineuses (Zonaflona ; 2020).

- Akènes très lisses dans le bas et arrondis au sommet (où ils sont parfois \pm rugueux). Plantes vivaces. Bractées externes de l'involucre proprement dit pectinées-ciliées, avec ou sans mucron, les intérieures avec un appendice fimbrié ou entier ;
- Fleurs bleues, bleuâtres, blanchâtres ou purpurines. Capitules plus modestes ;
- Au moins les feuilles caulinaires simplement dentées ou pinnatifides (parfois feuilles toutes entières) ;
- Akènes tous munis d'une aigrette bien développée ;

- Capitules gros (3 cm de large sur 3-4 de long), solitaires au sommet de la tige et des rameaux, globuleux ou ovoïdes. Akènes nettement plus courts que l'aigrette (env. 2 fois). Plante de 20-60 cm. Tige ascendante simple ou très peu rameuse. Feuilles glabres ou pubescentes, fortement nervées, à contour ovale ou lancéolé ; les inférieures pétiolées, dentées ou lyrées-pinnatifides, les supérieures sessiles-amplexicaules ou dentées-épineuses. Involucre proprement dit à bractées externes ciliées-pectinées, inermes ; les internes à appendice fimbrié. Corolles bleues. Akènes gros, subglobuleux ou obscurément tétragones, glabres et blanchâtres. Particulièrement répandue dans les champs et lieux incultes, (région méditerranéenne).



Espèce : *Carthamus caeruleus* L.



Figure 39 : *Carthamus caeruleus* L. avant et après la floraison (Zonaflona ; 2020).

V. Matériels et méthodes

V.A. Matériels

V.A.1. Produits de la formulation

a. Produits végétaux

- **Drogue végétale *Carthamus caeruleus* L.**

L'étude est portée sur les rhizomes et les racines d'une espèce de la famille des Asteraceae qui est *Carthamus caeruleus* L. récoltée à partir du mois de janvier 2020 dans la région d'Azeffoun.

Les racines et le rhizome frais de la plante CC présente une odeur fraîche, peu agréable caractéristique du chardon, une couleur beige.

Dans notre étude, nous avons utilisé les deux états de la drogue végétale : sèche broyée en poudre, humide coupée en petit morceaux écrasés. (**Figure 40**)



Figure 40 : a/ Poudre de la drogue de *Carthamus caeruleus* L. b/ la drogue fraîche de *Carthamus caeruleus* L. broyée (Zonaflona ; 2020).

- **Huile d'olive**

L'huile d'olive est utilisée comme phase huileuse dans notre préparation semi solide.

Cette huile est extraite des olives récoltées au mois de décembre 2019 dans la région d'Azeffoun.

b. Tensio-actifs**- Span 80 [51]**

Sorbitan monooléate, un tensio-actif lipophile non ionique.

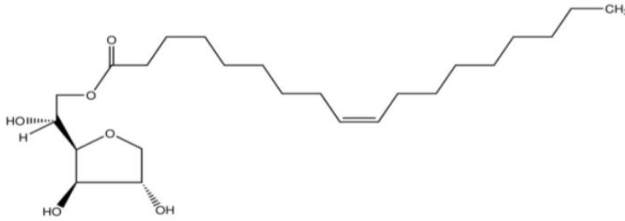


Figure 41 : Structure chimique du Span 80.
(Sigma-Aldrich)

Formule chimique : $C_{24}H_{44}O_6$.

Masse moléculaire : 429 g/mol.

HLB : 4.3

Etat : liquide visqueux de couleur jaune.

Dose journalière maximale :

25mg/kg

Le Span 80 est principalement utilisé dans les formulations pharmaceutiques comme agent émulsifiant dans la préparation d'émulsions et de pommades pour une application cutanée. Il est fréquemment utilisé en combinaison avec des proportions variables d'un polysorbate pour produire des émulsions eau dans l'huile, huile dans l'eau ou des crèmes de différentes consistances, comme il peut être utilisé seul pour produire des émulsions et microémulsions eau dans l'huile stables.

- Tween 80 [51]

Le polyoxyéthylène sorbitane (polysorbate 80), un tensio-actif hydrophile non ionique.

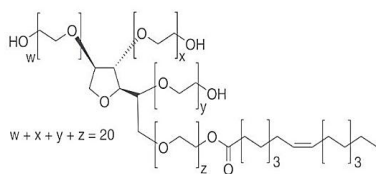


Figure 42 : Structure chimique du Tween 80. (carlroth.com)

Formule chimique : $C_{64}H_{124}O_{26}$.

Masse moléculaire : 1310 g/mol.

HLB : 15.

Etat : liquide huileux de couleur jaune.

LD₅₀ (rat, oral): 25g/mol.

Le Tween 80 est largement utilisé comme agent émulsifiant dans la préparation d'émulsions pharmaceutiques huile-dans-eau stables. Il peut également être utilisé comme agent solubilisant pour certaines substances, y compris les huiles essentielles et les vitamines oléosolubles, et en tant qu'agent mouillant dans la formulation des suspensions orales et parentérales.

V.A.2. Produits de la caractérisation

- Eau distillée ;
- Ethanol 96° ;
- Phénolphtaléine ;
- Hydroxyde de potassium (KOH) 0.1 N ;
- Chloroforme ($CHCl_3$) ;
- Acide acétique (CH_3COOH) ;
- Iodure de potassium (KI) ;
- Iode (I_2) ;
- Empois d'amidon ;
- Chlorure d'hydrogène concentré (HCl) ;
- Tournure de magnésium (Mg) ;
- Bleu de bromothymol ;
- Trichlorure de fer ($FeCl_3$) 1°.

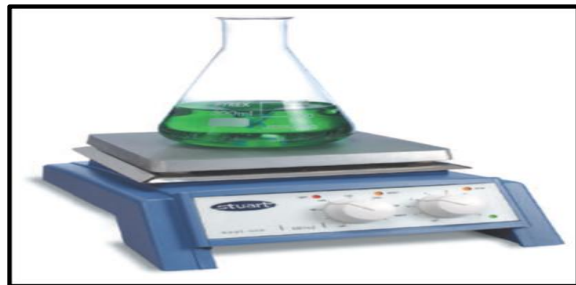
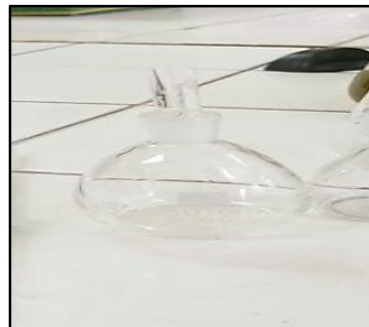
V.A.3. Verrerie

- Cristallisoir ;
- Ballon à fond plat ;
- Réfrigérant à boules ;
- Burette graduée 25 ml ;
- Erlenmeyer 100 ml, 250 ml ;
- Fioles jaugées 50 ml, 100ml ;
- Eprouvettes graduées à différents volumes ;
- Tubes à essai ;
- Verre de montre ;
- Béchers à différents volumes ;
- Mortier et pilon en porcelaine.

- **Autres**

- Pissettes ;
- Pipettes graduée 10ml, 5 ml ;
- Pro pipette (poire en caoutchouc)
- Spatules ;
- Papier filtre ordinaire ;
- Boîtes de pétrin ;
- Support de burette ;
- Bocaux en plastique.

V.A.4. Equipements**a. Equipements de la caractérisation**

Balance KERN**pH-mètre (METTLER TOLEDO FE20)****Plaque chauffante à agitateur magnétique (STUART SB162)****Étuve memmerT****Pycnomètre de 50 ml**

Spectrophotomètre UV-Visible (Shimadzu UV-1601PC)**Viscosimètre à chute de billes (Cole parmer STYLO™ VISCOSIMETRE 20-1000 CP)**

Tableau V : Le matériel de caractérisation.

- **Autre équipements** : Bain marie, centrifugeuse

b. Equipements de la formulation

Figure 43 : Homogénéisateur à hélice (RAYNERI) (Zonaflona ; 2020).



Figure 44 : Agitateur à turbine à pales inclinées (DLAB OS40-Pro) (Zonaflona ; 2020).

V.B. Méthodologie

V.B.1. Préformulation

Les activités de préformulation consistent à optimiser les performances d'une matière première (principes actifs ou excipients) à travers la détermination de ses propriétés physiques et chimiques ; en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre, dans le but de préparer l'étape de formulation. [52]

V.B.1.1. Essais préliminaires

Cette première étape de notre travail a pour but l'analyse des paramètres influents la préparation et la stabilité de la phase aqueuse.

Une série d'essais a été effectuée, dans le cadre d'une étude paramétrique, qui a consisté à faire varier des paramètres jugés perturbateurs du processus de la préparation de la phase aqueuse ; et à suivre leur impact sur le produit résultant.

Les résultats obtenus lors de cette étude permettent l'élaboration du protocole optimal de la préparation de la phase aqueuse.

V.B.1.1.1. Etapes de la préparation de la drogue de *Carthamus caeruleus* L.

- La récolte des racines et du rhizome de *Carthamus caeruleus* L.
- Les laver et les éplucher ;
- Puis les découper en petits morceaux.

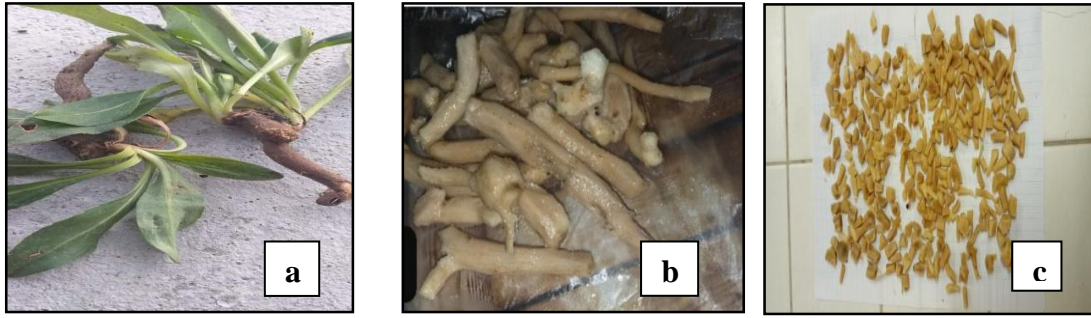


Figure 45 : La préparation de la drogue de *Carthamus caeruleus* L. (**a/** la récolte ; **b/** l'épluchage ; **c/** le découpage) (Zonaflona ; 2020).

V.B.1.1.2. Détermination de la technique de conservation la plus rentable de la drogue de *Carthamus caeruleus* L.

Le stockage de la matière première est une étape clé ; vu qu'il conditionne sa qualité et donc toutes les étapes de la formulation d'une préparation quelconque.

Nous avons opté pour deux méthodes de conservation de la drogue CC afin d'en déterminer la plus rentable :

- **Traitement de la drogue CC par séchage**
- *Séchage à l'étuve* : la drogue a été mise dans l'étuve à 105°C ; jusqu'à l'obtention d'un poids sec constant.
- *Séchage à l'air libre* : la drogue a été mise dans un endroit sec et aéré, pendant plusieurs jours, jusqu'à l'obtention d'un poids sec constant.



Figure 46 : Les deux méthodes de séchage de la drogue CC (a : séchage à l'étuve ; b : séchage a l'air libre) (Zonaflona ; 2020).

- Drogue CC humide au frais

La drogue CC a été stockée au réfrigérateur à environ 4°C dans des sacs en plastique, fermés et transparents ; on a suivi l'évolution de : l'aspect, l'odeur, la couleur et la teneur en eau sur plusieurs jours.

V.B.1.1.3. Optimisation du protocole de la préparation traditionnelle

L'optimisation de la formulation a pour objectif d'aboutir à un degré de qualité acceptable quant aux objectifs de sécurité, d'efficacité et de qualité. Pour y arriver il faudra respecter certaines contraintes imposées au niveau de la fabrication par les bonnes pratiques, du contrôle par le comportement in vitro et in vivo de la forme réalisée, du prix de revient...[52]

La méthodologie d'optimisation dépend de l'approche utilisée pour la formulation. Optimiser une forme galénique concerne aussi bien la formulation que le procédé d'optimisation. [52]

L'optimisation de l'extrait aqueux de la drogue CC considéré comme phase aqueuse a été réalisée grâce à une étude paramétrique.

- Chauffage à reflux

C'est une technique expérimentale ayant pour but de permettre la conduite d'une réaction à température constante, et ce sans perte de matière.

Un ballon contenant le milieu réactionnel avec un chauffe ballon ou un bain marie, et les vapeurs issues du chauffage sont condensées grâce à un réfrigérant à boules placé en position verticale au-dessus du ballon. [53]

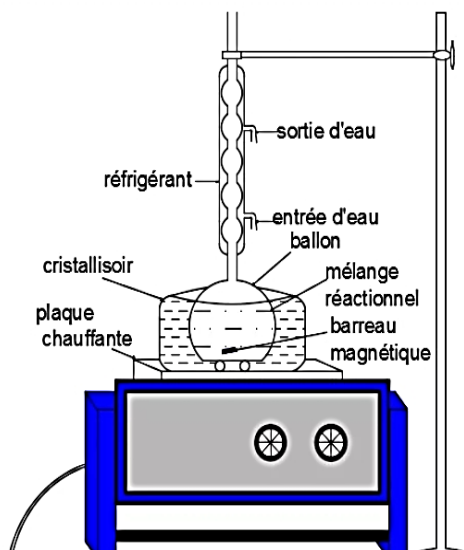


Figure 47 : Schéma d'un montage à reflux (Zonaflona ; 2020).



Figure 48 : Montage à reflux (Zonaflona ; 2020).

- **Maîtrise des conditions de préparation de la phase aqueuse**

Cette étape consiste à fixer et à maîtriser les facteurs susceptibles d'influencer le processus de préparation de la phase aqueuse, donc le produit résultant, afin de déterminer le protocole optimal de sa préparation.

Pour cela, cinq paramètres jugés influents sur le déroulement de ce processus ont été variés :

- Le rapport liquide/solide ;
- Etat des racines : sec et humide ;
- Vitesse d'agitation ;
- Temps de la préparation ;
- Température du mélange réactionnel. [4]

- Caractérisation physicochimique et organoleptique de la phase aqueuse

1. Caractérisation sensorielle

Définition [54]

L'analyse sensorielle descriptive permet de décrire qualitativement et quantitativement les produits de manière objective, afin d'établir leur profil sensoriel. L'objectif de la caractérisation sensorielle est de décrire, avec un minimum de mots et un maximum d'efficacité, le produit à analyser, de manière à lui donner une carte d'identité précise, reproductible et compréhensible.

Une simple description de la couleur, odeur, et toucher de la phase aqueuse extraite du rhizome CC a été réalisée dont le but de choisir celle ayant les meilleurs caractères organoleptiques.

2. Caractérisation physique

Densité

La densité est une grandeur physique très importante dans la caractérisation de notre phase aqueuse extraite de *Carthamus caeruleus* L. utilisée dans la formulation de la crème. Le principe et le mode opératoire réalisé dans la mesure sont identiques à ceux mentionnés dans (V.B.1.1.4. densité relative (d). P83)

Un suivi de la densité des différentes phases aqueuses préparées dans les mêmes conditions (température de chauffage, vitesse d'agitation, rapport solide/liquide), avec les deux formes du rhizome de *Carthamus caeruleus* L. à différents temps de préparation (40min, 60min, 80min, 100min, 120min) a été réalisé pendant plus de 48h.

Cette étude a été faite dans le but de :

- Sélectionner la meilleure phase aqueuse dont les valeurs de la densité sont les plus proches de celles mentionnées dans la littérature ;

- Déterminer le temps nécessaire pour la stabilisation de ces valeurs.

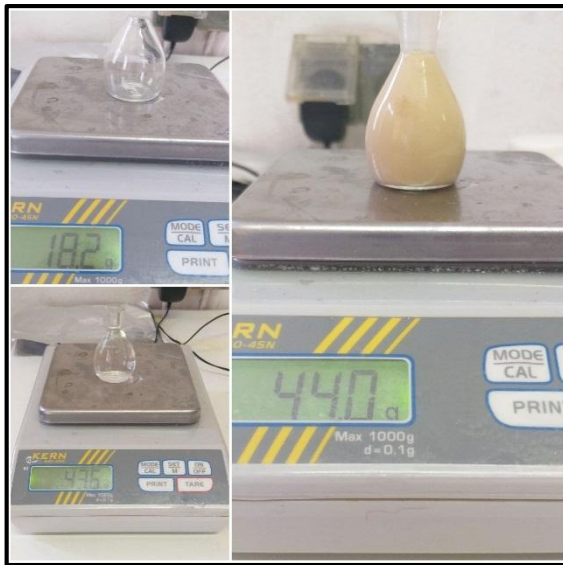


Figure 49 : La détermination de la densité relative de la phase aqueuse (Zonaflona ; 2020).



Figure 50 : La phase aqueuse (Zonaflona ; 2020).

3. Caractérisation chimique

- Screening phytochimique

Le screening phytochimique est une étude qualitative des extraits aqueux ou méthanoliques d'une plante donnée, qui met en évidence la présence des groupes de familles chimiques dans cette dernière. [55]

Notre screening phytochimique a été réalisé sur la phase aqueuse extraite du rhizome de *Carthamus cearuleus* L.

- Saponosides [80]

Introduire un volume de 2 ml de l'extrait aqueux de la drogue CC dans un tube à essai et l'ajuster à 5 ml avec de l'eau distillée. Agiter le tube pendant 15 secondes dans le sens de la longueur puis laisser reposer pendant 20 min. le résultat est positif, si la hauteur de la mousse est supérieure à 1cm.

- **Tanins (hydrolysables) [56]**

L'ajout de quelques gouttes de FeCl_3 1 % permet de détecter la présence ou non de tanins. La couleur vire au bleu noir en présence de tanins galliques et au brun verdâtre en présence de tanins catéchiques.

- **Flavonoïdes [56]**

Quelques gouttes d'HCl concentré en présence de trois ou quatre tournures de magnésium. Le changement de coloration est observé : virage au rouge (flavones), virage au rouge pourpre (flavonols), rouge violacé (flavanones et flavanols).

- **Amidon [56]**

Quelques gouttes de l'iode (I_2) sont rajoutées à la décoction contenue dans un tube à essai, et on observe le changement de la couleur vers le bleu, ce qui indique la présence d'amidon.

- **Acides gras [56]**

Mettre quelques gouttes du bleu de bromothymol dans un tube à essai contenant 2ml de la décoction ; si la couleur change au jaune canari, l'extrait contient des acides gras.

- **Mucilages [55]**

Introduire 1 ml de décocté dans un tube à essai, puis 5 ml d'alcool absolu est ajouté. L'obtention d'un précipité floconneux après agitation indique la présence de mucilages.

- **Dosage des substances poly-phénoliques [57]**

Principe

La teneur en phénols de la phase aqueuse extraite de *Carthamus caeruleus* L. à différents temps du chauffage, a été déterminée par la méthode de Folin-Ciocalteu, mélange de

complexes d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et l'acide phosphomolybdique ($H_3PMO_{12}O_{40}$) de couleur jaune.

Le principe de la méthode est basé sur l'oxydation des composés phénoliques par ce réactif. Elle entraîne la formation d'un nouveau complexe molybdène-tungstène de couleur bleu qui absorbe à 750 nm.

Mode opératoire

- Effectuer une dilution : dans un bécher, dissoudre 1g de la phase aqueuse dans 50 ml d'eau distillée ;
- Laisser décanter puis filtrer la solution obtenue à l'aide d'un papier filtre ordinaire ;
- Préparer une solution de carbonate de sodium saturée ;
- Préparer 3 tubes à essais :
 - Un tube blanc : mettre 10ml d'eau distillée + 0.5 ml d'eau distillée (à la place de l'échantillon) +0.5 ml de réactif de Folin-Ciocalteu.
 - Un tube pour la préparation à 40 min : 10ml d'eau distillée +0.5ml de filtrat+ 0.5 ml de réactif de Folin-Ciocalteu.
 - Un tube pour la préparation à 60 min : 10ml d'eau distillée +0.5 ml de filtrat+ 0.5ml de réactif de Folin-Ciocalteu.
- Laisser reposer pendant 3 minute ;
- Ajouter dans chaque tube 1 ml de la solution Na_2CO_3 saturée ;

La lecture des absorbances contre un blanc se fait après 30 min d'incubation à température ambiante et à l'obscurité, à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible (Shimadzu UV-1601PC) à 750 nm. La concentration en composés phénoliques est déterminée en se référant à la courbe d'étalonnage qui a été réalisée dans les mêmes conditions en utilisant l'acide gallique.

- **Protocole optimal de la préparation de la phase aqueuse**

- Les racines de *Carthamus caeruleus* L. séchées à l'air libre ;
- Broyées à l'aide d'un broyeur électrique ;
- Tamisage de la poudre résultante avec un tamis afin d'obtenir une poudre homogène

- L'introduction dans le chauffage à reflux de l'eau distillée et la poudre de CC ; dont :
 - Rapport liquide (eau)/solide (poudre) (m/m) est de : 5 ;
 - Le temps de préparation est de : 60min ;
 - La vitesse d'agitation est de : 300tr/min ;
 - La température du milieu réactionnel est celle d'ébullition du solvant le plus volatil ; dans notre cas c'est l'eau distillée donc : 100°C.
- Filtration du mélange obtenu à l'aide d'un papier filtre.
- Le laisser refroidir puis le conserver au réfrigérateur.

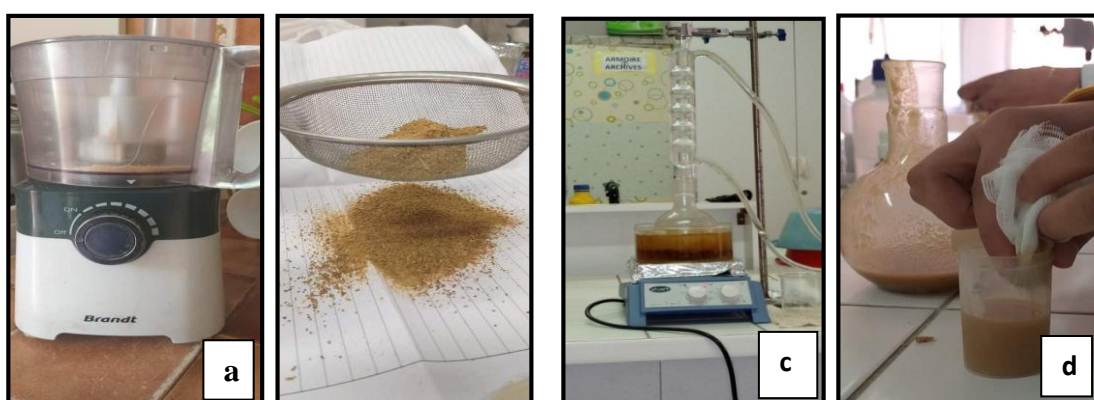


Figure 51 : Etapes de la préparation de la phase aqueuse ;(a/ broyage des racines séchées ; b/ tamisage de la poudre ; c/le montage à reflux ; d/filtration du mélange) (Zonaflona ; 2020).

V.B.1.1.4. Caractérisation physicochimique et organoleptique de la phase huileuse

1. Caractéristiques organoleptiques

Une simple étude chimique ne peut suffire pour déterminer la qualité d'une huile. En effet, les composés volatils qui se développent au cours du procédé de la fabrication de l'huile puis pendant son stockage sont capables de modifier l'odeur et la saveur de l'huile. Pour cela une analyse sensorielle complémentaire, codifiée et détaillée a été développée par le (C.O.I et CEE, 2007)

Les attributs sensoriels d'une huile ont été classés en deux catégories (C.O.I):

- Des attributs positifs : amer, fruité et piquant ;

- Les défauts : chôme/liés, moisi/humide, vineux/vinaigré ou acide/aigre, métallique et rance.

Ces attributs sont déterminés par un jury de dégustateurs sélectionnés et entraînés.

Dans la caractérisation organoleptique de notre phase huileuse représentée par huile d'olive, une description des caractéristiques olfactives, gustatives, tactiles et kinesthésiques est faite par un groupe de 6 étudiants en 6^{ème} années pharmacie (y compris nous) en se référant aux méthodes décrites et aux notions données par le conseil oléique international (C.O.I).

2. Caractéristiques physiques

Densité relative (d)

Définition [58]

La densité $d_{t_1-t_2}$ d'une substance est le rapport entre la masse d'un volume donné de cette substance à une température t_1 et la masse d'un volume égal d'eau à une température t_2 .

Principe

Effectuer des pesées successives de volume égal d'huile et d'eau à une température de 20°C

Expression des résultats [58]

$$d_{20}^{20} = \frac{m_2 - m_0}{m_1 - m_0}$$

m_0 : masse de pycnomètre vide.

m_1 : masse de pycnomètre rempli d'eau distillée.

m_2 : masse de pycnomètre rempli d'huile d'olive.

Mode opératoire [59]

Généralement la mesure de la densité est déterminée à l'aide d'un pycnomètre à 50 ml ;

- Nettoyer le pycnomètre, le sécher dans l'étuve pendant une heure ;
- Déterminer la masse de pycnomètre vide m_0 ;

- A l'aide d'une pipette, remplir le pycnomètre d'eau distillée et déterminer la masse du pycnomètre rempli d'eau distillée m_1 ;
- Nettoyer et sécher le pycnomètre dans l'étuve pendant une heure ;
- Remplir le pycnomètre à l'aide d'une pipette d'huile d'olive et déterminer la masse m_2 .



Figure 52 : Détermination de la densité relative à l'aide d'un pycnomètre (50ml) (Zonaflona ; 2020).

Viscosité

Définition [60]

La viscosité est la caractéristique d'un fluide qui définit sa résistance à l'écoulement.

La mesure de la viscosité se fait par un viscosimètre ou un rhéomètre ;

Les viscosimètres se déclinent en plusieurs types et modèles, selon le principe de fonctionnement, l'usage, les caractéristiques du fluide étudié et les grandeurs que l'utilisateur veut déterminer, se fait le choix de l'instrument le plus adapté.

Notre mesure a été réalisée par la méthode du viscosimètre à chute de bille.

- Viscosimètre à chute de bille

Définition [58]

Un instrument qui est constitué par un tube de verre et 6 billes de verre, en alliage nickel-fer en acier, de densité et de diamètre différents. Le tube est fixé de sorte que l'axe soit incliné de

$10 \pm 1^\circ$ par rapport à la verticale. Deux marques circulaires sur le tube définissent la distance de chute de la bille. L'appareil commercialisé est accompagné par des tableaux indiquant les constantes, la densité des billes et celle qui convient selon les différents écarts de viscosité voulus.

Principe [58]

La détermination de la viscosité dynamique des liquides newtoniens à l'aide d'un viscosimètre à chute de bille approprié est effectuée à $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ en déterminant le temps nécessaire à la bille pour parcourir, dans le liquide à examiner, la distance entre les deux marques. Le résultat n'est valable que si 2 mesures consécutives ne diffèrent pas de plus de 1.5 %, sauf si une limite étroite est définie pour l'appareil utilisé.

Expression des résultats [58]

La viscosité dynamique « n » est exprimée en milli pascals secondes d'après la formule suivante :

$$n = k (p_1 - p_2) * t$$

n : la viscosité dynamique en millipascals secondes.

p₁ : la masse volumique de la bille utilisée, exprimée en gr / cm^3 .

p₂ : la masse volumique du liquide à examiner, exprimé en gr / cm^3 .

k : constante exprimée en mm^2 / s^2 .

t : temps de chute de la bille en secondes.

Mode opératoire [58]

- Amener le tube propre et sec du viscosimètre à chute de bille à une température de $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$;
- Remplir le tube avec de l'huile d'olive sans faire de bulles d'air ;

- Placer la bille appropriée à la plage de viscosité du liquide de façon à obtenir un temps de chute d'au moins 30 s ;
- Fermer le tube et maintenir le liquide à $20 \pm 0.1^\circ\text{C}$ pendant moins de 15 min ;
- Laisser la bille parcourir la distance entre le 2 marques une première fois sans faire la mesure ;
- Laisser-la parcourir à nouveau le tube et chronométrer au cinquième de seconde près la chute de la bille de la marque supérieure à la marque inférieure ;
- Renouveler cette dernière opération au moins 3 fois.



Figure 53 : Détermination de la viscosité de l'huile d'olive à l'aide d'un viscosimètre à chute de bille (cole parmer STYLOtm VISCOSIMETRE 20-1000 CP) (Zonaflona ; 2020).

Potentiel hydrogène (pH)

Définition [61]

Le potentiel d'hydrogène noté **pH** est défini par la mesure de l'état acido-basique d'une solution contenant des ions oxonium $[\text{H}_3\text{O}^+]$. Il est lié à la concentration de ces derniers par la relation suivante :

$$\text{pH} = - \log [\text{H}_3\text{O}^+]$$

$[\text{H}_3\text{O}^+]$ est exprimé en mol.L^{-1} et le « log » désigne le logarithme décimal.

Mesure du pH _pH-mètre [62]

Pour déterminer le pH d'une solution, plusieurs méthodes sont disponibles parmi : les méthodes colorimétriques, en utilisant des indicateurs colorés ou du papier pH... Toutefois, elles ne permettent pas une mesure précise de la valeur du pH, ainsi la difficulté d'interprétation lorsque il s'agit des échantillons colorés. Découvrons le pH-mètre, appareil de mesure fournissant des valeurs plus précises (à 0.1unités de pH près).

Principe [62]

Le système de mesure du pH est composé de trois parties : une électrode de mesure, une électrode de référence, et un appareil de mesure à impédance d'entrée élevée.

L'électrode de pH peut être considérée comme une batterie, avec une tension qui varie en fonction du pH de la solution mesurée. Elle est munie d'une ampoule en verre sensible aux ions hydrogènes, avec une sortie en millivolt qui varie en fonction des variations de la concentration relative des H^+ à l'intérieur et à l'extérieur de l'ampoule.

Mode opératoire

Le pH de notre phase huileuse est mesuré à l'aide d'un pH-mètre METTLER TOLEDO FE20, suivant ces étapes (fiche technique METTLER TOLEDO FE20) :

- Régler la température du pH-mètre sur le milieu ambiant, rincer toujours l'électrode avec de l'eau distillée, puis avec la solution dont on veut mesurer le pH et l'essuyer délicatement ;
- Plonger la sonde dans huile d'olive, attendre quelques secondes pour atteindre la stabilité. Lire la valeur du pH ;
- Sortir la sonde, rincer avec de l'eau distillée.



Figure 54 : La mesure du pH de la phase huileuse à l'aide de pH-mètre (METTLER TOLEDO FE20) (Zonaflona ; 2020).

3. Caractéristiques chimiques

Indice d'acide et acidité

a. Indice d'acide

Définition [58]

L'indice d'acide I_A est le nombre qui exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres présents dans 1g de substance.

Principe

Un dosage acidobasique. Il consiste à solubiliser une prise d'essai du corps gras (huile d'olive) par un solvant (éthanol 96°) et la neutralisation de celui-ci par l'hydroxyde de potassium alcoolique en présence d'un indicateur coloré PP. Le point d'équivalence est déterminé par le virage de jaune vers le rose qui persiste au minimum 15s.

Mode opératoire [64]

- Dissoudre 1g d'huile d'olive dans 75ml d'un mélange de solvants éthanol 96° ;
- Ajouter quelques gouttes de PP 1% ;

- Titrer avec du KOH alcoolique à 0.1N jusqu'au virage au rose persistant pendant 10 à 20 s ;
- Effectuer un essai blanc.

Expression des résultats [64]

Au point d'équivalence :

$$1) \quad n_{AG} = n_{KOH}$$

$$2) \quad n_{KOH} = [KOH](\text{mol/l}) \times V_{eqKOH} (\text{l})$$

La masse de KOH nécessaire pour neutraliser les acides gras libres contenus dans 1 g de l'huile d'olive.

$$m_{KOH} = n_{KOH} \times M_{KOH}$$

En mg puis en g

$$\text{Indice d'acide } I_A = (M \cdot V \cdot N) / P$$

M : la masse molaire de KOH (56.11g/mol).

N : la normalité de KOH 0.1N.

V : la chute de burette KOH.

P : prise d'essai (huile d'olive 1g).

b. Acidité de l'huile d'olive [64]

Définition

Elle indique la fraîcheur et la qualité de l'huile d'olive. Selon la nature du corps gras étudié.

Elle est exprimée en % d'acide oléique ($M = 282\text{g/mol}$), ou en acide palmitique ($M = 256\text{g/mol}$), ou en acide aérucique ($M = 338\text{g/mol}$) ou en acide laurique ($M = 200\text{g/mol}$).

Indice d'acide et acidité, leur détermination expérimentale est identique, seul le mode d'expression qui diffère.

Expression des résultats

On considère que l'huile d'olive est formée d'oléine.

Le nombre de moles d'acides oléiques libres dans 1g de corps gras :

$$n_{AG} = n_{KOH}$$

La masse d'acide oléique libre dans 1g d'huile (m_0).

$$m_0 = n_{AG} * 282 \text{ g/mol}$$

$$\text{L'acidité de l'huile d'olive (A\%)} = (M * N * V * 100) / P * 1000$$

M : masse molaire d'acide oléique 282 g/mol.

N : la normalité de KOH 0.1N.

V : la chute de burette KOH.

P : prise d'essai (huile d'olive 1g).

c. Indice de peroxyde

Définition [54]

Indice de peroxyde est le nombre qui exprime en milliéquivalent d'oxygène actif la quantité de peroxyde contenu dans 1000 g de substance.

Mode opératoire [64]

- Mettre 2g d'huile d'olive dans un erlen meyer ;
- Ajouter 10 ml de chloroforme ;
- Ajouter 15 ml d'acide acétique et dissoudre rapidement la prise d'essai en agitant ;
- Ajouter 1ml KI saturé à 50% ;
- Boucher avec du papier aluminium et agiter pendant 2 min, ensuite laisser à l'abri de la lumière pendant 5 min à une température de 15 à 25 °c ;
- Ajouter 75 ml d'eau distillée et bien agiter ;

- Introduire quelques gouttes d'empois d'amidon ;
- Si la solution est restée opaque, cela signifie l'absence de peroxyde dans l'huile d'olive. Si une couleur violette apparaît, titrer rapidement avec du thiosulfate de sodium 0.1 N en agitant bien ;
- Effectuer de la même façon un essai blanc.

Expression des résultats [64]

$$\text{Indice de peroxyde (IP) (ug/kg)} = (V-V_0) * N * 8000 / P$$

$$\text{Indice de peroxyde (IP) (meq/kg)} = (V-V_0) * N * 1000 / P$$

$$\text{Indice de peroxyde (IP) (mmol/kg)} = (V-V_0) * N * 500 / P$$

Remarque : IP (mmol/kg) = IP (meq/kg) /2 et IP (meq/kg) = IP (ug/g) /8

V : Volume équivalent de thiosulfate de sodium pour l'essai.

V0 : Volume de thiosulfate de sodium pour le blanc.

N : Normalité de thiosulfate de sodium 0.01N.

P : prise d'essai de l'huile d'olive 2g.



Figure 55 : Détermination de l'indice de peroxyde de l'huile d'olive (Zonaflona ; 2020).

V.B.2. Formulation

Cette partie présente les différentes étapes de la fabrication d'une émulsion. En effet, en fonction de la nature de l'émulsion que l'on souhaite obtenir, la fabrication implique une série de choix tels que :

- Le type d'émulsion (E/H ou H/E) ;
- Les ingrédients (nature des 2 phases, tensioactifs émulsifiants, concentration, additifs, etc.) ;
- Le procédé (ordre d'incorporation des ingrédients, vitesse d'agitation, température d'émulsification et de refroidissement, etc.). [65]

Comme elle présente les différents contrôles effectués sur nos formulations dans le but de vérifier leurs agencements ainsi que leur stabilité dans le temps.

V.B.2.1. Etude de formulation

A. Type d'émulsion [66]

Nous souhaitons avoir une émulsion hydrophile (H/E) pour les raisons suivantes :

- Elle a une bonne tolérance ;
- Elle a un fort pouvoir pénétrant (contrairement aux émulsions E/H qui est faible), grâce aux substances auxiliaires (les agents de surfaces mouillants et les émulsionnants) ;
- Elle est lavable à l'eau ce qui n'est pas le cas pour les émulsions E/H.

B. Choix des ingrédients

- La phase aqueuse : c'est l'extrait aqueux du rhizome de *Carthamus caeruleus* L. doué de propriétés pharmacologiques désirées pour notre recherche.
- La phase huileuse : nous avons utilisé l'huile d'olive, le choix de cet ingrédient est basé sur sa composition qualitative qui est proche de celle de la poudre de rhizome CC (composition en acide gras) ;

En outre, c'est un produit naturel, non allergisant, ayant un pouvoir adoussissant pour la peau. [67]

- Les tensioactifs : le choix des tensioactifs est très important car ils assurent la formation et la stabilité de l'émulsion dans le temps. [65]

Dans notre préparation nous avons utilisé un tensioactif hydrophile tween 80 avec HLB= 15 et un tensioactif lipophile span 80 avec HLB= 4.3.

Le choix de ces tensioactifs est porté sur : [51]

- Leur disponibilité ;
- Leur usage fréquent en cosmétologie ;
- Leur pouvoir allergisant faible ;
- Des substances non toxiques.

C. Choix de la méthode de préparation

L'ordre d'addition des phases peut varier : dans certains cas, c'est la phase dispersée qui est ajoutée progressivement sous agitation à la phase dispersante ; dans d'autres cas, c'est l'inverse et il y a alors, à un certain stade, inversion de phase. [68]

Afin de choisir la bonne méthode de préparation pour notre émulsion, nous avons préparé l'émulsion à HLB 7.4 avec les deux méthodes : la méthode directe et la méthode par inversion de phases.

Pour formuler cette émulsion nous avons procédé avec le protocole décrit ci-dessous.

- Détermination des quantités de surfactifs :

En se basant sur la règle d'additivité de GRIFFIN, nous avons calculé les quantités de tensioactifs.

- Quantité de tween 80 : 1.5g (30%) ;
- Quantité de span 80 : 3.5g (70%).

V.B.2.2. Formulation de l'émulsion

La formulation d'émulsions se déroule généralement suivant quatre étapes :

- La première consiste à mettre les différents constituants à la même température et à additionner l'émulsifiant dans la phase externe le plus souvent ;
- La seconde comporte la pré-émulsification de la phase dispersée au sein de la phase continue avec des tailles de gouttes assez grossières ;
- La troisième est une étape d'homogénéisation permettant la réduction de la taille des gouttelettes ;
- La dernière étape est une étape de refroidissement où peuvent être ajoutés des additifs permettant de corriger la viscosité, la brillance, la couleur ... [69]

Un point très important est la température : les deux phases doivent être à la même température au moment de leur introduction dans le mélangeur. Très souvent, le mélange se fait à une température plus élevée que la température ordinaire (50 à 80 °C), car la dispersion se fait ainsi beaucoup mieux. [68]

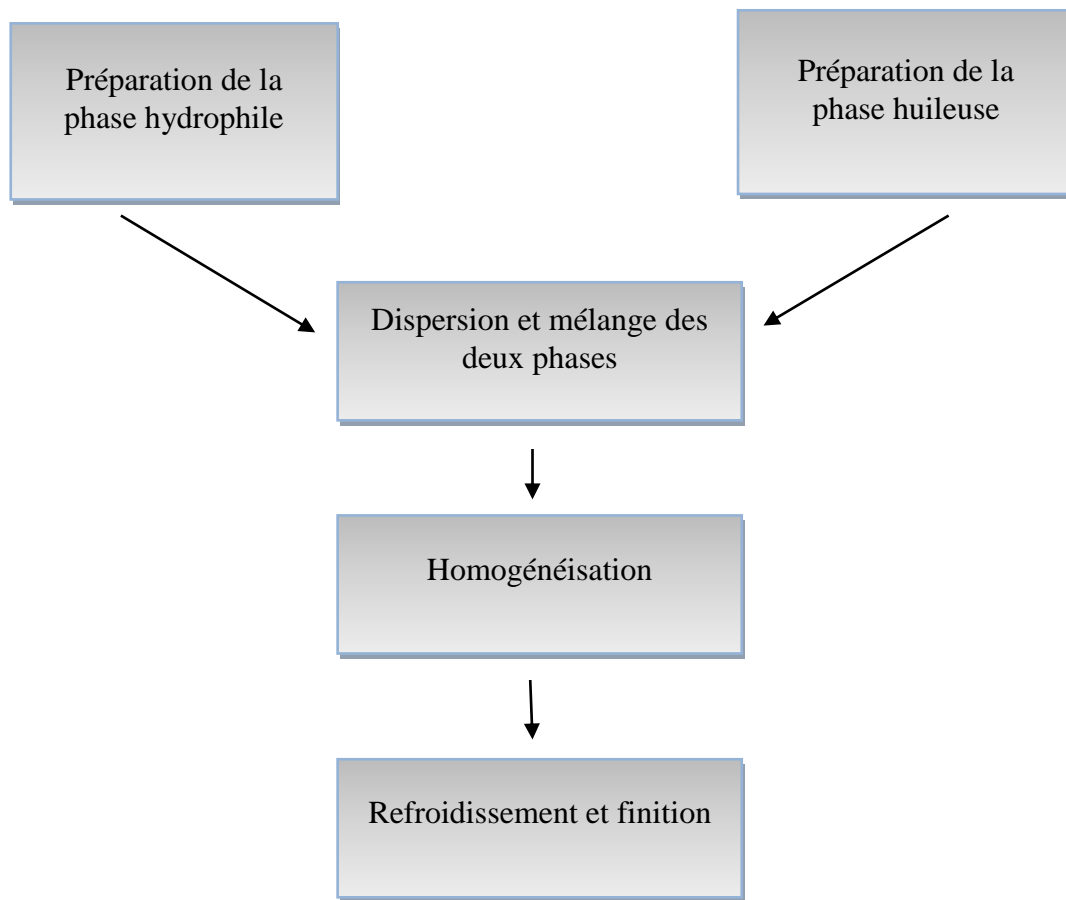


Figure 56 : Diagramme du procédé de fabrication d'une émulsion.

A. Procédé de formulation

Afin d'être guidés dans les premiers essais de formulation de cette émulsion, nous nous sommes appuyées sur le principe du calcul de HLB mélange (balayage par HLB), et pour limiter les variables nous avons fixé la formule de préparation selon la littérature.

- **Formule type de préparation d'une émulsion : [18]**

- Phase aqueuse 75g.
- Phase huileuse 20g.
- Tensioactifs 05g.

Les deux surfactifs sont introduits soit dans la phase hydrophile, soit dans la phase lipophile, soit chacun dans la phase où il est le plus soluble. [18]

Protocole de formulation de la première série :

- Peser les différents ingrédients à l'aide d'une balance KAREN de précision 0.1g ;
- Chauffage des 2 phases séparée au bain marie jusqu'à atteindre 70°C ;
- A cette température ajoutez les tensioactifs chacun dans sa phase dont il est soluble (Span 80 dans la phase huileuse, le tween 80 dans la phase aqueuse) ;
- Lorsque la température de la phase huileuse est de 70°C, et celle de phase aqueuse est de 70°C +3à 5°C, verser la phase aqueuse lentement avec agitation manuelle à l'aide d'un agitateur en verre à la phase huileuse maintenue dans le bain marie ;
- Une fois toute la phase aqueuse est additionnée, retirez le mélange du bain marie et laissez à l'air libre avec agitation pendant 10min jusqu'au refroidissement complet ;
- Homogénéisation de la préparation en utilisant l'agitateur à turbine pendant 5 min à vitesse de 1000 tr/min ;
- Stockage de toutes les préparations dans des conditions similaire pour les analyses ultérieures.

B. Préparation des émulsion à différents HLB

Afin de déterminer l'émulsion la plus stable nous avons recours à préparer plusieurs émulsions avec HLB différents. Après avoir formulé les émulsions en suivant le procédé décrit ci-dessus, elles seront conservées dans des bocaux fermés dans le réfrigérateur.

- Règle d'additivité de GRIFFIN : [70]

$$HLBm = \frac{HLBl \times x + HLBh (100 - x)}{100}$$

Avec : $HLBm$ = HLB de mélange ;

$HLBl$ = HLB du tensioactif lipophile (span 80) = 4.3;

$HLBh$ = HLB du tensioactif hydrophile (tween 80) = 15 ;

x = pourcentage du surfactif lipophile.

Calcul des valeurs de HLB_m

HLB _m	Masse de TA lipophile (span80) en g	Pourcentage de TA lipophile (x) en %	Masse de TA hydrophile (tween80) en g	Pourcentage de TA hydrophile (100-x) en %	Valeur de HLB _m
HLB ₁	4.5	90	0.5	10	5.37
HLB ₂	4	80	1	20	6.44
HLB ₃	3.5	70	1.5	30	7.51
HLB ₄	3	60	2	40	8.58
HLB ₅	2.5	50	2.5	50	9.65
HLB ₆	2	40	3	60	10.72
HLB ₇	1.5	30	3.5	70	11.79
HLB ₈	1	20	4	80	12.86
HLB ₉	0.5	10	4.5	90	13.93

Tableau VI : Les quantités et les pourcentages des tensioactifs lipophile et hydrophile choisis (span80, tween80) et les valeurs de HLB_m résultantes.

- **Optimisation du temps d'homogénéisation**

La phase de l'homogénéisation de ce mélange complexe H/E favorise en fait la rupture de la phase dispersée en gouttelettes de plus en plus fines, et leur taille est d'autant plus petite que la vitesse d'homogénéisation est grande. [69]

La taille moyenne des gouttes formées à une vitesse donnée, diminue avec le temps et se stabilise au-delà d'une durée optimale. [69]

Pour avoir la taille moyenne des gouttes optimale, nous avons reformulé les émulsions (HLB₇ et HLB₉) ayant préservé leurs stabilité au bout d'une semaine de conservation.

Nous avons suivi le même procédé de fabrication cité ci-dessus en augmentant progressivement la durée d'homogénéisation : 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min.

- **Optimisation de la formule**

Afin d'avoir la consistance et la fluidité voulues, nous avons diminué la quantité de la phase huileuse pour avoir la nouvelle formule suivante :

- Phase aqueuse :85g.
- Phase huileuse :10g.
- Tensions actifs :05g.

Nous avons reformulé les 9 émulsions à HLB différents (voir le tableau ci-dessus), en utilisant la nouvelle formule.

Pour cette nouvelle série d'émulsion nous avons fixé le temps d'homogénéisation à 20 min.

V.B.2.3. Evaluation des émulsions

A. Analyse macroscopique

- Aspect : noter la présence d'une ou de deux phases et l'existence ou l'absence d'éventuelle de grumeaux ;
- Couleur : rechercher un éventuel reflet bleuté dû à un effet Tyndall (signe de la présence de globules de très petite taille) ;
- Fluidité : faible, moyenne ou grande ; [71]
- Odeur : noter la présence d'une odeur typique (PA, excipients, parfum...) ; odeur anormale ou une perte d'odeur (parfum), qui peuvent être un signe de dégradation. [19]

B. Analyse sous microscope optique

L'analyse macroscopique est complétée par un examen au microscope qui permet de bien contrôler la dispersion des gouttelettes du liquide dans une émulsion. [68]

La dispersion et la taille des globules sont déterminées à l'aide d'un microscope optique grossissement (10x40) disponible au laboratoire de botanique, faculté de Médecine UMMTO. Une goutte d'émulsion (ni diluée, ni colorée) de la grosseur d'une tête d'épingle est déposée entre lame et lamelle, l'examen est fait immédiatement. L'homogénéité ou l'hétérogénéité de l'émulsion ainsi que la forme des globules dispersés sont notées.

C. Sens des émulsions

La détermination du sens de l'émulsion est indispensable pour éliminer toute éventuelle inversion de phase. Cet examen est réalisé pour toutes les émulsions formulées par les deux méthodes suivantes :

- Méthode par dilution : une émulsion L/H se dilue facilement avec de l'eau mais pas avec une huile. C'est l'inverse pour une émulsion H/L. [68]

Dans un tube à essai nous versons 1ml de l'émulsion et nous rajoutons 9ml d'eau distillée puis nous notons la présence ou l'absence de la dilution.

- Méthode des colorants : nous ajoutons à une goutte de l'émulsion un colorant hydrosoluble « bleu de méthylène », si l'émulsion est de type H/L la coloration se propage dans l'émulsion. [68]

D. Essais de stabilité

- Stabilité à la centrifugation : soumettre les émulsions à des accélérations relativement élevées (de l'ordre de 3000 trs /min) à l'aide d'une centrifugeuse. puis observer l'aspect des émulsions, noter les instabilités éventuelles : crémage, sédimentation, séparation de phases. [71]
- Stabilité à la chaleur et au froid : le contrôle de stabilité est complété par des essais de conservation à différentes températures avec alternance. [68]

E. Mesure du pH

Pour chaque valeur HLB du mélange, elle a été effectuée à trois reprises en plongeant l'électrode du pH-mètre dans les préparations préalablement mélangées, la lecture est faite.

Résultat et discussion

VI.1. Préformulation

VI.1.1. Technique de stockage la plus rentable

a) Au frais

Le tableau ci-dessous indique les résultats du stockage de la drogue fraîche de *Carthamus caeruleus* L. au réfrigérateur.

	J0 : 11/01/2020	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9
Couleur	Beige	-	-	-	-	-	-	+	+	++
Odeur	Odeur peu agréable, caractéristique du cardon.	-	-	-	-	+	+	+	+	Odeur désagréable ; Caractéristique des moisissures.
La perte en eau	Masse initiale : 6.4 g	4.8%				6.2%	9.4%	15.6%	17.2%	

(-) : pas de changement ; (+) : changement insignifiant ; (++) : début de détérioration.

Tableau VII : Evolution de l'état de la drogue fraîche du *Carthamus caeruleus* L. au réfrigérateur.

La drogue fraîche CC conservées au frais à 4°C reste intactes pendant une semaine.

A partir du 9^{ème} jour, un début de détérioration a été remarqué, une odeur désagréable de moisissure a été apparue et une perte en eau considérable.

b) Après séchage

- A l'étuve

La drogue CC séchée à l'étuve a montré les résultats présentés dans le tableau ci-dessous :

Paramètres	Après 24h	Après 48h
Couleur	Brunâtre	Brunâtre tend vers le noir.
Odeur	Désagréable, intense	Désagréable, intense.
La perte en eau (%)	70.3 %	70.3%

Tableau VIII : Evolution de l'état de la drogue du *Carthamus cœruleus* L. au cours du séchage à l'étuve.

NB : masse initiale des racines CC est de 49.96g, masse après 24h et 48 h est de 14.8 g

Une stabilisation du taux humidité après 24h du séchage à l'étuve à 105°C ; l'odeur est forte et désagréable même après 48h ; la couleur des racines tend vers le noir (cramées).

- A l'air libre

Stabilisation de la masse de la drogue du *Carthamus cœruleus* L. après 6 jours du séchage ; l'odeur est caractéristique du chardon, de faible intensité ; la couleur devient plus foncée au fil des jours.

- Discussion

La durée de la conservation de la drogue CC au frais est limitée à une semaine ; cela compromet la récolte de grande quantité de racine.

L'eau est l'un des principaux facteurs d'altération des produits, car elle peut favoriser :

- Le développement de microorganismes ;
- Leur dégradation par réaction enzymatique ;
- Leur oxydation.

Pour cela, nous avons opté pour le séchage de la drogue CC ; qui est une opération permettant d'éliminer toute substance volatile présente dans un corps non volatil pour obtenir une meilleure conservation.

Le procédé du séchage à l'étuve permet d'atteindre rapidement la stabilité du taux d'humidité de la drogue CC, en revanche cette opération cause leur cramabilité d'où l'odeur désagréable dégagée.

Le séchage à l'air libre est un procédé lent, il dépend des conditions climatiques et il est à haut risque d'exposition à toutes sortes d'attaque extérieure et de pollution, en absence de protection ;

Toutefois, cette technique est peu coûteuse, facilement maîtrisable, nous permet aussi de récolter une grande quantité de drogue CC et de la sécher dans des conditions climatiques identiques afin d'assurer la reproductibilité des résultats.

Ainsi les caractéristiques organoleptiques résultantes sont plus convenables pour la préparation semi-solide à réaliser (l'odeur est moins désagréable et la couleur est moins foncée) ; en les comparant à celles issues du séchage à l'étuve.

Conclusion

Cette étude nous a permis de définir les conditions de stockage de la drogue CC par différentes techniques.

En se basant sur les résultats obtenus ; nous sommes orientées vers le séchage à l'air libre comme technique de stockage la plus rentable ;

Cependant, en quête d'un choix définitif, nous avons opté pour l'étude des caractéristiques organoleptiques de la phase aqueuse élaborée de chacune des drogues, issues des trois procédés de conservation.

VI.1.2. Maîtrise des conditions du travail

VI.1.2.1. Détermination des facteurs influents le procédé de préparation de la phase aqueuse

Dans le but de maîtriser et fixer les facteurs qui influent le processus de préparation de la phase aqueuse ; des essais ont été effectués, dans le cadre d'une étude paramétrique, en variant des facteurs jugés influents et observer leur impact sur les réponses suivantes :

- Absence ou présence de gélification ;

- Le temps nécessaire pour se gélifier ;
- Leur durée de conservation au frais et à température du laboratoire ;
- Caractéristiques organoleptiques de ces préparations.

Les résultats sont mentionnés dans le tableau ci-après :

	N° d'essais	Paramètre					Réponse	
		Etat de la drogue végétale	Le rapport l/s (g/g)	T°C du mélange	Vitesse d'agitation (tour/min)	Le temps de Préparation (min)	La gélification	Odeur
La date de la récolte : à partir d'octobre 2019.	N° 1	Humide	40g/10g	100° C	800 tr/min	120 min	-	Tolérable
	N° 2	Sèche	40g/10 g		800 tr/min	120 min	(+++) après une journée	
	N° 3	Humide	40g/20g		500 tr/min	60 min	(+) // // //	
	N° 4	Humide	40g/10g		800 tr/min	60 min	(+) // // //	
	N° 5	Sèche	40g/20 g		Irréalizable			
	N° 6	Humide	30g/10g		800 tr/min	120 min	(+) // // //	

(-) : Absence de gélification ; (+++) : très forte gélification, (++) : forte gélification, (+) : faible gélification.

Tableau IX : Les essais préliminaires réalisés dans différentes conditions et les résultats obtenus (partie 1).

	N° d'essais	Paramètre					Réponse		
		Etat de la drogue végétale	Le rapport l/s (g/g)	T°C du mélange	Vitesse d'agitation	Le temps de préparation	La gélification	Odeur	
La date de la récolte à partir d'octobre 2019	N° 7	Humide	30g/10g	100° C	800 tr/min	60 min	-	Tolérable	
	N° 8	Sèche	30g/10g		500 tr/min	60 min	-		
	N° 9	Sèche	25g/10g		Irréalisable				
	N° 10	Humide	25g/10g		300 tr/min	60 min	-		
	N° 11	Sèche	60g/10g		500 tr/min	60 min	(++) après une journée		
	N° 12	Sèche	50g/10g		500 tr/min	60 min	(+++) // // //		
La date de la récolte : 02/2020	N° 13	Sèche	50g/10g		500 tr/min	60 min	(+++) juste après refroidissement de la préparation		

(-) : Absence de gélification ; (+++) : très forte gélification, (++) : forte gélification, (+) : faible gélification.

Tableau IX : Les essais préliminaires réalisés dans différentes conditions et les résultats obtenus (partie 2).



Figure 57 : La phase aqueuse gélifiée issue des racines fraîches, d'une couleur blanchâtre (Zonaflona ; 2020).



Figure 58 : La phase aqueuse gélifiée issue des racines séchées à l'air libre, d'une couleur beige (Zonaflona ; 2020).

Forme séchée à l'étuve

Une seule expérience a été réalisée ; le résultat a révélé une intolérance des caractères organoleptiques ; odeur dégagée très intense et désagréable, une couleur brunâtre qui tend vers le noir



Figure 59 : La phase aqueuse non gélifiée issue des racines séchées à l'étuve, d'une couleur brunâtre qui tend vers le noir (Zonaflona ; 2020).

- Discussion

Avant d'entreprendre cette étape des essais préliminaires ; il était essentiel de rassembler un certain nombre de données, qui constitueront les bases du choix des conditions initiales ; un support pour l'interprétation des résultats et un guide dans les choix ultérieurs.

Les conditions initiales :

- Le rapport liquide solide est de 4 ; [4]
- La température a été fixée à 100°C ; [37]
- Le temps de préparation a été fixé à : 60min. [72]

Les résultats ont été exprimés d'une manière qualitative :

- La gélification nous renseigne sur la consistance de la phase aqueuse, ainsi la présence d'un épaississant naturel nous permettra d'éviter l'ajout d'un excipient muni de cette propriété lors de la formulation ;
- L'apparition des moisissures qui témoigne la dégradation de nos préparations ;
- L'odeur et la couleur.

L'état de la drogue CC est un facteur influent l'apparition de la gélification des préparations, ce qui a été observé dans l'essai 1 et 2, réalisés dans les mêmes conditions ; ainsi que son intensité.

Cela serait dû probablement à la modification de la composition de la plante après séchage et/ou à la faible quantité d'épaississant extraite.

La durée de conservation des préparations issues de la forme humide est de 2 jours à température du laboratoire ; quant aux préparations élaborées de la forme sèche, elle est de 5 jours.

Au frais, l'apparition des moisissures est retardée ; elle débute au 5^{ème} jour pour la forme humide ; et au 8^{ème} jour pour la forme sèche.

La couleur et l'odeur des préparations, issues de la forme humide et la forme sèche, sont agréables.

Les résultats obtenus déterminent le choix des valeurs des autres paramètres ainsi que la manière de varier le rapport liquide/solide dans les essais qui suivent. Le rapport liquide/solide influence le résultat obtenu en particulier la gélification, son intensité et sa qualité ; cela a été démontré dans plusieurs essais tels que l'essai 1 et 6.

La similitude des résultats des essais effectués dans des conditions identiques (essai n°3 et n°4), hormis la vitesse d'agitation, a affirmé la non influence de cette dernière sur le déroulement de la préparation.

La variation de la durée de la préparation dans ces expériences, essais 6 : préparé pendant 120 min et essai 7 : préparé durant 60 min, tout en gardant les autres paramètres identiques, nous a conduit à des résultats distincts : la présence de la gélification dans essai 6 ; et son absence dans l'essai 7 ; Cela prouve que le temps de formulation est un facteur influent la préparation de la phase aqueuse.

La période de la récolte affecterait le résultat obtenu, les préparations se gélifient juste après leur refroidissement avec des racines récoltées en mois de février, ce qui a été remarqué dans l'essai 13,

Cela s'expliquerait probablement par la modification de la composition de la plante suite à sa maturation.

La température du mélange réactionnel ne dépasse pas les 100°C (température de l'ébullition de l'eau).

Conclusion

Dans l'absolu rien n'est plus efficace en phytothérapie qu'une plante fraîchement récoltée. Cependant, une herbe parfaitement déshydratée, en respectant toutes les conditions, et puis correctement conservée, peut se révéler aussi efficace qu'une plante fraîche. [73]

La forme sèche a été choisie pour la poursuite de notre étude, cela grâce aux résultats obtenus dans les expériences précédentes : méthode de stockage simple et rentable, une durée de la conservation plus longue et une bonne gélification en comparant avec la forme humide.

Des valeurs fixes ont été attribuées aux autres paramètres :

- La vitesse d'agitation : 300 trs/min ;
- Le rapport liquide/solide est de 5 en raison de la bonne qualité de la gélification obtenue avec ce rapport,
- Une température du mélange de 100°C (température d'ébullition de l'eau) ;
- Le temps de la préparation : la diversité des résultats que nous avons obtenus, lorsque les essais s'effectuent dans des conditions identiques hormis le temps de préparation, nous a incitées à explorer profondément l'influence du temps de formulation sur les résultats en se basant sur les propriétés chimiques et physiques des préparations.

VI.1.2.2. Caractérisation physico-chimique des phases aqueuses préparées

a. Caractérisation physique

i) Densité

Dans le but de choisir le temps adéquat pour la préparation de la phase aqueuse optimale, un suivi de la densité a été effectué pour 5 préparations à différents temps de formulation.

Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau et le graphe ci-après :

Temps de chauffage / temps de conservation	40min	60min	80min	100min	120min
T₀	1.035	1.024	1.043	1.02	1.028
T=1h	1.039	1.028	1.043	1.028	1.028
T=21h	1.039	1.031	1.047	1.028	1.031
T=24h	1.039	1.035	1.047	1.031	1.031
T=26h	1.039	1.035	1.047	1.035	1.031
T=45H	1.039	1.039	1.047	1.035	1.031
T=48h	1.043	1.035	1.047	1.035	1.031
Après 48h	1.043	1.035	1.047	1.035	1.031

Tableau X : Les mesures de la densité des cinq préparations en fonction du temps de conservation.

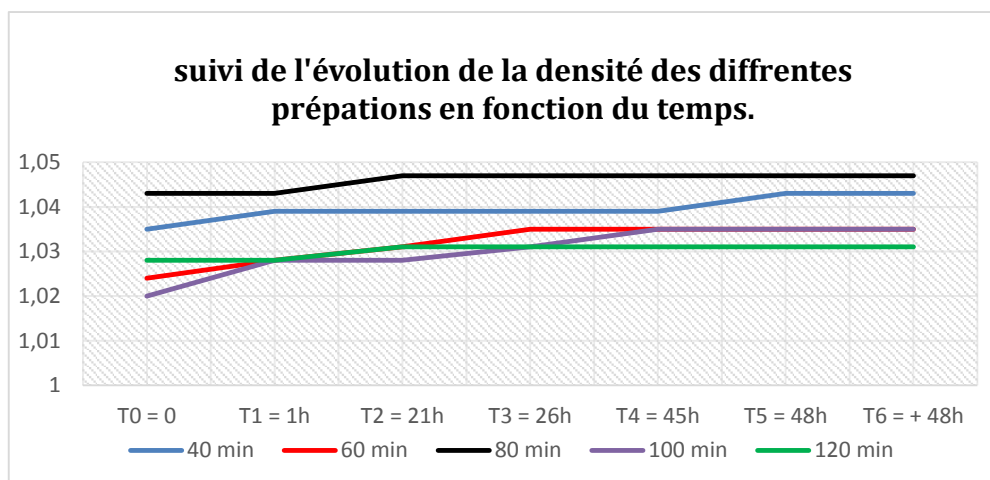


Figure 60 : Les courbes du suivi de l'évolution de la densité des différentes préparations en fonction du temps.

- Discussion

Les valeurs de la densité mesurées oscillent entre 1.02 et 1.05, une légère différence de l'ordre de 0.01 a été remarquée entre les préparations, à temps de formulation différents, et elles sont très proches de celle de l'eau ($d=1$).

Conclusion

Le suivi de la densité a révélé une absence d'une nette différence entre les valeurs mesurées ; alors nous nous sommes focalisées sur des critères qualitatifs (bonne gélification) et économiques (épuisement de la plante et gain du temps) pour pouvoir sélectionner le temps optimal pour la préparation de la phase aqueuse.


Ainsi les préparations obtenues à 40min et 60min ont été choisies.

La caractérisation chimique sera l'étape décisive pour le choix du temps adéquat pour préparer la phase aqueuse.

b. Caractérisation chimique de la phase aqueuse

i) Screening phytochimique

Les tests qualitatifs phytochimiques effectués sur les deux préparations aqueuses (60 min et 40 min) extraites du rhizome de la plante CC, ont permis de déceler l'existence d'une variété de métabolites primaires et secondaires représentés dans le tableau suivant :

Métabolites	Préparation aqueuse à 40 min	Préparation aqueuse à 60 min	Figures
Saponosides	-	-	/
Tanins hydrolysables	+/-	+/-	

Flavonoïdes	+/-	+	 <p>flavonoïdes</p>
Amidon	-	-	 <p>amidon</p>
Acides gras	+	++	 <p>Acides organiques</p>
Mucilage	+	++	 <p>40min 60min mucilage</p>

(+) : présence, (++) : abondance, (-) : absence, (±) : faible.

Tableau XI : Les résultats du screening phytochimique. (Zonaflona ; 2020)

- Discussion

Les deux préparations aqueuses (40min, 60min) extraites de la plante CC contiennent le même type de métabolites : acides gras, mucilage... etc. Toutefois, les quantités sont différentes.

En effet, la préparation à 60 min présente des quantités beaucoup plus élevées en mucilage, acides gras et flavonoïdes, prouvées par l'abondance des flocons blanchâtres, une forte coloration jaune canari et rougeâtre respectivement, en comparaison à celle préparée en 40 min. Ceci pourrait être expliqué par l'influence quantitative de temps de préparation sur l'extraction.

Une prédominance des mucilages qui sont connus principalement pour leur pouvoir calmant sur les tissus irrités, les polyphénols (flavonoïdes) pour leur propriété astringente et anti-inflammatoire, les acides gras pour leur activité régénératrice des cellules cutanées, confirmerait les propriétés cicatrisantes attribuées à la préparation artisanale, donc son usage comme anti-brûlure. [4]

En outre, le screening phytochimique a mis en évidence la présence d'une faible quantité de tanins hydrolysables dans les deux préparations (40min, 60min) observée par un virage de couleur vert très claire.

L'absence totale d'amidon et de saponosides dans l'extrait aqueux à 40 min et à 60 min pourrait être justifié par ; la faible sensibilité de la technique ou la dégradation des métabolites due au sur chauffage ou une absence naturelle du métabolite, cas de l'amidon chez la majorité des Asteracées. [56]

ii) Dosage des polyphénols

Le screening phytochimique a montré une différence de l'intensité des couleurs observées pour chaque groupe de métabolite recherché, ce qui signifie la différence des concentrations contenues dans la préparation à 40 min et à 60 min ;

Une autre étude quantitative, complémentaire et affirmative s'impose, afin de choisir l'une des préparations (à 40 min, à 60 min) ;

Le dosage des polyphénols extrait dans les deux préparations aqueuses a été réalisé pour déterminer leur teneur ;

Avant ce dosage, une courbe d'étalonnage en utilisant l'acide gallique comme standard a été exécutée ; l'équation obtenue est la suivante :

$$Y = 5.844 * X - 0.024$$

Dont : X est la teneur en g/l et Y est l'absorbance.

Les concentrations des polyphénols extraits dans chaque préparation (à 40min et à 60 min), ont été déterminées à partir de l'équation de la régression linéaire mentionnée ci-dessus.

Les valeurs obtenues sont exprimées en g/l dans le tableau suivant (tableau XII) :

	L'absorbance à la longueur d'onde 765 nm	La teneur en polyphénols extraits (g/l)
Préparation aqueuse à 40 min	$Y_{40\text{min}} = 0.0584717$	$X'_{40\text{min}} = X_{40\text{min}} * d = 0.5 \text{ g/l}$
Préparation aqueuse à 60 min	$Y_{60\text{min}} = 0.0823975$	$X'_{60\text{min}} = X_{60\text{min}} * d = 0.7 \text{ g/l}$

Tableau XII : La détermination de la teneur en poly phénols extraits dans chaque préparation (à 40 min et à 60 min)

d: est le facteur de dilution égal à 50.

- Discussion

La teneur en polyphénols extraits des deux préparations (à 40 min et à 60 min) est différente. La concentration la plus élevée a été mesurée dans la préparation à 60 min, avec un taux de 0.7 g/l, par rapport à la préparation à 40 min où nous avons enregistré une teneur de 0.5 g/l.

D'après ces résultats, nous avons déduit que le contenu phénolique dans les préparations à base de CC examinées, dépend du temps d'extraction.

Conclusion

Le temps de formulation à 60 min est le choix définitif pris grâce aux résultats obtenus dans cette étape de caractérisation physicochimique.

Les essais préliminaires, l'analyse organoleptique et physicochimique nous ont permis d'établir le protocole final optimisé, pour la préparation de la phase aqueuse à base de racines de CC, qui sera utilisée, avec d'autres matières dans l'étude suivante qu'est la formulation d'une crème.

VI.1.3. Caractérisation physicochimique de la phase huileuse

a. Analyse sensorielle

Les critères sensoriels décrits ci-dessous, seuls ne peuvent pas qualifier l'huile d'olive analysée (la subjectivité, dégustateur non qualifié...).

	Les paramètres	Résultat
Analyse sensorielle	Aspect	Brillant et limpide, sans turbidité
	La couleur	Une couleur jaune qui tend vers le vert.
	Le goût	Une sensation gustative normale, bonne, douce caractéristique de l'huile obtenue d'olive ayant atteint leur complète maturité.
	L'odeur	Une sensation olfactive qui rappelle l'odeur des feuilles d'olivier fraîche. Elle est persistante au niveau retro nasale, après avoir expulsé la gorgée d'huile d'olive de la cavité orale.

Tableau XIII : Analyse sensorielle de la phase huileuse (huile d'olive).

b. Caractéristiques chimiques

- Indice d'acide et l'acidité :

L'acidité est un critère important d'appréciation de l'huile d'olive à la caractérisation alimentaire et constitue une caractéristique fondamentale de sa qualité commerciale (COI, 1981).

En outre, l'indice d'acidité représente un paramètre d'appréciation du degré d'altération de l'huile d'olive par hydrolyse. [59]

Le tableau suivant récapitule la valeur de l'acidité libre, ainsi que l'indice d'acide de notre huile d'olive examinée :

Paramètre	Indice d'acidité	L'acidité libre
Les valeurs d'huile d'olive analysée.	I_A = 1.71	A% = 0.8 %

Tableau XIV : Indice d'acide et l'acidité libre de la phase huileuse (huile d'olive).

L'acidité de notre huile analysée est égale à 0.8 %, ce qui révèle le parfait état d'huile extraite, cela permet de la classer dans la catégorie d'huile d'olive vierge extra selon les normes du COI (**ou = 0.8 % : huile d'olive vierge extra**).

L'indice d'acide est de 1.71, cette valeur est conforme aux normes établies par COI et C.A (annexe n°3. P 157)

- Indice de peroxyde

Il permet d'évaluer le niveau d'oxydation primaire produite au cours du stockage et / ou l'élaboration de l'huile, il constitue un paramètre important de qualité des huiles alimentaires (COI, 2011)

Paramètre	Le résultat
Indice de peroxyde en meq d'O₂ / kg	IP = 18.5
Indice de peroxyde en ug / g	IP = 148
Indice de peroxyde en mmol / kg	IP = 9.22

Tableau XV : Indice de peroxyde de la phase huileuse (huile d'olive).

Notre huile d'olive traitée a une valeur de 18.5 meq d'O₂ /kg, qui est inférieure à 20 meq d'O₂ /kg ; d'où sa classification dans la catégorie d'huile d'olive vierge extra (COI, 2011) (annexe n°3. P 157)

c. Caractérisation physique

- Potentiel d'hydrogène

Un pH de 8.04 est mesuré à l'aide d'un pH-mètre METTLER TOLEDO FE20 pour notre huile d'olive ; une valeur proche de la neutralité ;

Ce résultat, indique que le taux d'acidité est relatif avec le potentiel d'hydrogène (plus le pH est élevé plus le taux d'acidité est faible).

- Densité

La densité relative de l'huile d'olive analysée est de 0.91 ; une valeur conforme aux normes de FAO, 2011 et C.A, 1989.

- Viscosité

La viscosité des liquides simples (huile d'olive, glycérine...) ne dépend que de la composition, la température et la pression ; [74]

Elle a une relation directe avec la fluidité des huiles ; constitue un paramètre important, influent sur la stabilité d'une émulsion.

Dans notre cas une valeur de 67.4 centipoise (à 20°C) a été enregistrée, ce qui signifie que notre huile d'olive est visqueuse (+).

Conclusion

Cette étude a été destinée à compléter les données physicochimiques et organoleptiques de l'huile d'olive qui constituera la phase huileuse de notre crème, et donc une carte d'identité de cette substance a été établie.

Les études de préformulation réalisées, nous ont permis :

- De sélectionner les substances actives et auxiliaires ; les caractériser et rechercher l'adéquation optimale entre leurs caractéristiques et celles de la forme à élaborer « la crème », pour satisfaire, du mieux possible, à des contraintes de tout ordre (les éventuelles interactions entre les matières choisies).
- D'établir un protocole optimal et final de préparation de la phase aqueuse.

L'étape suivante est la formulation proprement dite qui consiste à élaborer une émulsion crémeuse plus ou moins complexe qui, aux impératifs de stabilité et de qualité à conférer, devra de toute la mesure du possible, ajouter des critères d'ordre cosmétique, important pour l'observance et donc l'efficacité du traitement.

VI.2. Formulation

Avant d'entamer la préparation proprement dite, il était nécessaire de déterminer le mode d'introduction de la phase aqueuse, la phase huileuse et les tensioactifs ; pour cela des essais préliminaires ont été réalisés.

L'appréciation macroscopique des résultats a révélé un meilleur aspect pour les préparations obtenues par inversion de phase et l'introduction de chaque tensioactif dans sa phase préférentielle en le comparant aux résultats du mode classique.

Par conséquent, ce procédé, a été choisi pour la réalisation de nos gammes d'essais ainsi que la poursuite de notre étude.

Pour les valeurs des autres paramètres (température d'émulsification, la durée d'agitation et d'homogénéisation, pourcentages des deux phases et les tensioactifs de notre émulsion), nous les avons fixées en se référant à la littérature.

VI.2.1. Résultats de l'évaluation des émulsions à différents HLB

VI.2.1.1. Etude macroscopique

L'étude macroscopique (odeur, couleur, aspect, homogénéité, toucher, étalement, texture et fluidité) des 9 préparations (75% phase aqueuse, 20% de phase huileuse et 5% de tensioactifs) à différents HLB, a montré les résultats présentés dans le tableau suivant :

HLB _m	Aspect	Odeur	Couleur	Homogénéité	Toucher	Etalement	Texture	Fluidité
HLB ₁ 5.4	Opaque ; mat	Typique de l'huile d'olive	Beige	Bonne	Onctueux, lisse, sensation fraiche.	Facile	Consistante (+)	+/-
HLB ₂ 6.4	Opaque ; mat	Typique de l'huile d'olive	Beige	Bonne	Onctueux, lisse, sensation fraiche.	Facile	Consistante (+)	+/-
HLB ₃ 7.5	Opaque ; mat	Typique de l'huile d'olive	Beige	Bonne	Onctueux, lisse, sensation fraiche.	Facile	Consistante (+)	+/-
HLB ₄ 8.6	Opaque ; mat	Typique de l'huile d'olive	Blanchâtre	Bonne	Onctueux, lisse, sensation fraiche.	Facile	Consistante (+/-)	+
HLB ₅ 9.6	Opaque ; mat	Typique de l'huile d'olive	Blanchâtre	Bonne	Onctueux, lisse, sensation fraiche.	Facile	Consistante (+/-)	+
HLB ₆ 10.7	Opaque ; mat	Typique de l'huile d'olive	Beige	Bonne	Onctueux, lisse, sensation fraiche.	Facile	Consistante (+/-)	+

HLB ₇ 11.8	Opaque ; mat	Typique de l'huile d'olive	Blanchâtre	Bonne	Onctueux, lisse, sensation fraiche.	Facile	Consistante (+/-)	+
HLB ₈ 12.8	Opaque ; mat	Typique de l'huile d'olive	Beige	Bonne	Onctueux, lisse sensation fraiche.	Facile	Consistante (+/-)	+
HLB ₉ 13.9	Opaque ; mat	Typique de l'huile d'olive	Blanchâtre	Bonne	Onctueux, lisse, sensation fraiche.	Facile	Consistante (+/-)	+

La fluidité : (-) : Non fluide, (+/-) : peu fluide, (+) : fluide, (++) : très fluide

Tableau XVI : Les propriétés organoleptiques des préparations à différents HLB_m.



Figure 61 : Les préparations à différents HLB_m(s) (Zonaflona ; 2020).

- Discussion

L'examen macroscopique ; la fluidité, le toucher et la texture en particulier, de la première gamme d'émulsions a permis de distinguer deux catégories :

- ✚ **A un HLB < ou = à 7.5** : la première catégorie (HLB = 5.4, HLB = 6.4, HLB = 7.5) est caractérisée par un toucher onctueux, et une sensation fraîche, une texture gélifiée, et elle est (+/-) fluide.
- ✚ **A un HLB > 7.5** : la seconde catégorie (HLB = 8.6, HLB = 9.6, HLB = 10.7, HLB = 11.8, HLB = 12.8, HLB = 13.9) présente un toucher lisse, frais, onctueux, moins consistante que la précédente et plus fluide.

Toutes les préparations à différents HLB ont des caractères olfactifs identiques : une odeur fraîche typique de l'huile d'olive (phase huileuse) ; caractères visuels proches : un aspect




opaque mat, bonne homogénéité (absence de grumeaux et de particules étrangère, des couleurs homogène) ; facile à étaler ;


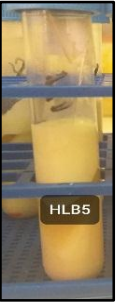


Toutefois, pour la couleur, les préparations à (HLB = 5.4, HLB = 6.4, HLB = 7.5, HLB = 10.7, HLB = 12.8) sont beiges, tandis que les autres sont blanchâtres.

VI.2.1.2. Stabilité à la centrifugation

Après une semaine de conservation au frais, les préparations ayant un $HLB \leq 8.6$ avaient une séparation de phase nette et irréversible, le reste n'a subi aucune modification à l'échelle macroscopique ;

Une centrifugation de 3000 tours par min pendant 5 min a été réalisée sur les 9 préparations, pour une meilleure appréciation des instabilités observées macroscopiquement, les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

HLB _m	Avant et après centrifugation (3000trs/min pendant 10min)	Résultats
HLB ₁ = 5.4		Une séparation nette et irréversible des deux phases : phase aqueuse et huileuse.
HLB ₂ = 6.4		
HLB ₃ = 7.5		

HLB ₄ = 8.6		Une faible séparation des deux phases (aqueuse et huileuse) a été observée.
HLB ₅ = 9.6		Absence de tous phénomènes d'instabilité réversible (crémage, sédimentation) Et irréversible (coalescence et séparation de phase).
HLB ₆ = 10.7		//
HLB ₇ = 11.8		//

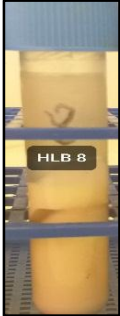
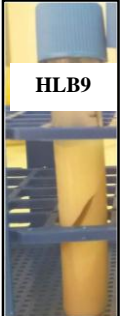
HLB ₈ = 12.8		Absence de tous phénomènes d'instabilité réversible (crémage, sédimentation) Et irréversible (coalescence et séparation de phase).
HLB ₉ = 13.9		

Tableau XVII : Les résultats obtenus après centrifugation des 9 préparations à HLB_m différents.

- Discussion

Les 9 émulsions ont été soumises à une centrifugation de 3000 tr/min pendant 5 min ; les résultats ont montré :

- Une séparation de phases nette et irréversible pour les préparations dont le HLB est < ou = 7.5 ; faible et minime pour la préparation à HLB₄ = 8.6.
- Aucun phénomène d'instabilité n'a été remarqué : réversible (floculation, sédimentation, crémage), ou irréversible (coalescence, séparation de phases) pour les autres préparations ;

Cependant, 3 couches de densités différentes ont été marquées pour toutes ces émulsions.

Afin d'explorer cela, une centrifugation de la phase aqueuse seule a été faite, dans les mêmes conditions précédentes, et une étude microscopique des couches obtenues et celles d'une émulsion à HLB₉ = 13.9 a été réalisée.

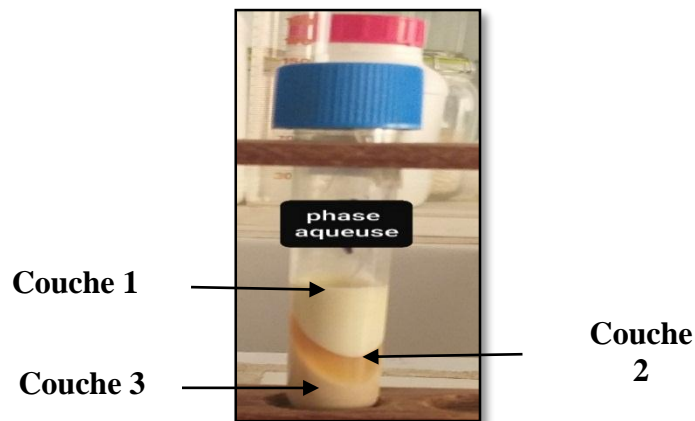


Figure 62 : La phase aqueuse après centrifugation 3000 tr/min pendant 5 min (Zonaflona ; 2020).

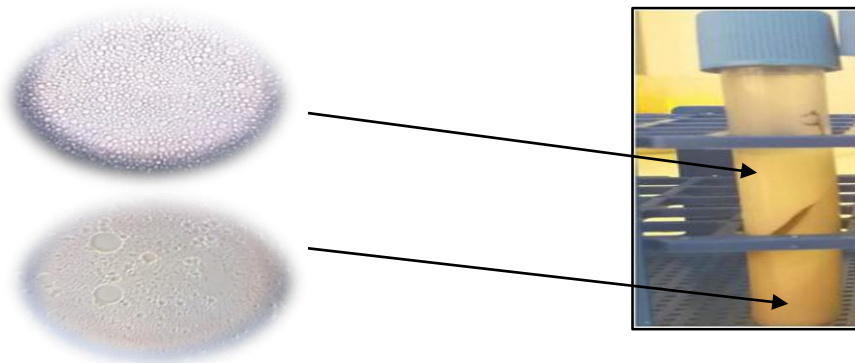


Figure 63 : L'étude microscopique des couches obtenues après centrifugation 3000 tr/min pendant 5 min de l'émulsion HLB₉ = 13.9 (Zonaflona ; 2020).

La centrifugation de la phase aqueuse seule à 3000 tr/ min pendant 5 min a révélé un profil identique aux profils obtenus avec les préparations précédentes.

Etudes microscopique a présenté les observations suivantes :

- **Phase aqueuse**

Absence de toute forme d'émulsion : il s'agit d'une phase aqueuse composée de particules de différentes tailles et aspects (couche 1 et3) ; plus grande dans la couche 3, donc plus dense. Tandis que la couche 2 représente l'eau.

Cela peut être amélioré par une filtration sous vide ou autre procédé, visant à éliminer les grosses particules issues des tissus végétaux de rhizome de la plante CC ; et une élimination



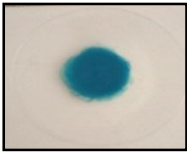

du surplus d'eau est indispensable. Une optimisation plus profonde de la phase aqueuse constitue une étape primordiale et nécessaire.

- **Emulsion à HLB₉ = 13.9**

L'étude microscopique de la 1^{ère} couche a montré : des gouttelettes de petites taille à dispersion homogène ; elle constitue notre crème visée. Tandis que la 3^{ème} couche : représente la quantité de la phase huileuse restante qui s'est émulsionnée avec la partie la plus dense de la phase aqueuse, des grosses globules de tailles hétérogènes sont observées au microscope optique grossissement (10*40). La 2^{ème} couche, c'était un surplus d'eau.

VI.2.1.3. Sens des émulsions

- **Méthode de colorant « Bleu de Méthylène »**

HLB _m	Figures	Résultats
HLB ₁ = 5.4		Bonne diffusion du colorant.
HLB ₂ = 6.4		Bonne diffusion du colorant.
HLB ₃ = 7.5		Bonne diffusion du colorant.
HLB ₄ = 8.6		Bonne diffusion du colorant.


HLB ₅ = 9.6		Bonne diffusion du colorant.
HLB ₆ = 10.7		Bonne diffusion du colorant.
HLB ₇ = 11.8		Bonne diffusion du colorant.
HLB ₈ = 12.8		Bonne diffusion du colorant.
HLB ₉ = 13.9		Bonne diffusion du colorant.

Tableau XVIII : Le résultat de coloration au « Bleu de Méthylène » pour les 9 préparations.

➤ Discussion

Les résultats obtenus après coloration au bleu de méthylène (colorant hydrophile) ont montré une bonne diffusion du colorant dans les 9 émulsions à HLB différent ; d'où nous pouvons déduire que la phase continue de ces émulsions est la phase aqueuse.

- **La méthode de dilution**

HLB_m	Résultat
HLB ₁ = 5.4	+
HLB ₂ = 6.4	+
HLB ₃ = 7.5	+
HLB ₄ = 8.6	+
HLB ₅ = 9.6	+
HLB ₆ = 10.7	+
HLB ₇ = 11.8	+
HLB ₈ = 12.8	+
HLB ₉ = 13.9	+

(-) : absence de miscibilité ; (+) : présence de miscibilité.

Tableau XIX : Résultats de la dilution pour les préparations à différents HLB_m.

Une miscibilité de l'eau et les préparations a été remarquée lorsque nous les avons mises en contact ; ces émulsions ont comme phase continue l'eau ; elles sont de type huile dans l'eau.

Les préparations à (HLB₁ = 5.4, HLB₂ = 6.4, HLB₃ = 7.5, HLB₄ = 8.6) et à (HLB₅ = 9.6, HLB₆ = 10.7, HLB₈ = 12.8) n'ont pas subi l'étude microscopique et la mesure du pH.

Une élimination a été faite en raison des instabilités irréversibles apparues après une semaine de conservation au frais et les caractères visuels non convenables aux objectifs fixés tout au début.

La suite des examens sont exécutés sur les deux préparations sélectionnées (HLB = 11.8, HLB = 13.9).

VI.2.1.4. Etude microscopique

Les résultats de l'analyse microscopique à l'aide d'un microscope optique au grossissement (10*40) (la taille des gouttelettes, leur dispersion et les phénomènes d'instabilité observés) des deux préparations (HLB₇ = 11.8 ; HLB₉ = 13.9), sont représentés dans le tableau suivant :

HLB_m	Résultat
HLB₇ = 11.8	Des gouttelettes de petite et moyenne tailles, +/- homogènes. Présence d'un phénomène de floculation après 10 min entre lame et lamelle.
HLB₉ = 13.9	La taille des gouttelettes est réduite en comparaison avec la précédente, et une dispersion plus homogène. Présence d'un phénomène de floculation après 10 min entre lame et lamelle.

Tableau XX : Etude microscopique des préparations (HLB₇ =11.8 ; HLB₉ =13.9).

La taille des gouttelettes est proche pour les deux émulsions à HLB_m différents, elle est peu réduite pour l'émulsion ayant le HLB_m = 13.9.

Ces gouttelettes sont +/- homogènes ; ce qui indique que ces émulsions sont du type poly-dispersées.

Le phénomène de floculation apparaît après 10min de leur mise entre lame et lamelle ; ce qui explique la taille importante des globules de ces émulsions après une semaine de conservation.

L'homogénéisation des préparations confère au produit fini la granulométrie et la stabilité requises ; une influence directe sur le diamètre moyen de l'émulsion et sur la dispersion [17] ; pour fixer sa durée, une optimisation est devenue indispensable.

- Optimisation du temps d'homogénéisation

Les résultats de l'optimisation de la durée de l'homogénéisation pour les deux préparations (HLB₉ = 13.9 et HLB₇ = 11.8) sont illustrés dans les figures ci-dessous :

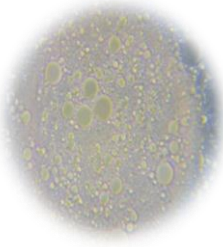
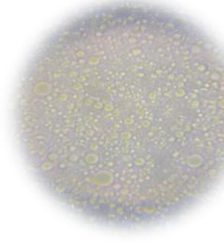
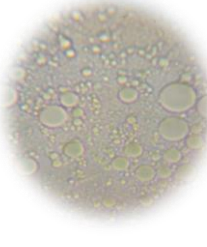
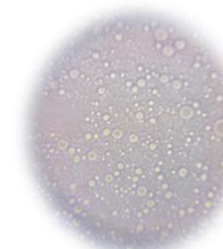


HLB _m	Temps d'homogénéisation (min)				
	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min
HLB ₇ = 11.8					
HLB ₉ = 13.9					

Tableau XXI : Etude microscopique des deux émulsions (HLB₉ = 13.9 et HLB₇ = 11.8) à différents temps d'homogénéisation.

Une relation de corrélation directe a été remarquée entre la diminution de la taille des globules dispersés dans la phase continue et l'augmentation du temps d'homogénéisation de 5 min à 20 min.

A 25 min d'homogénéisation, ce temps est assez prolongé et il a provoqué une augmentation de la granulométrie moyenne des deux préparations, expliquée par le phénomène de mûrissement d'Ostwald.

En conclusion, la granulation requise a été obtenue à un temps d'homogénéisation de 20 min pour les deux émulsions.

VI.2.1.5. pH

La valeur du pH obtenue est de **5.93** pour les deux préparations à HLB_m différents ;

Ce pH acide leur confère une action bactériostatique en inhibant le développement des agents pathogènes qui peuvent nuire aux tissus, donc accélérer la cicatrisation en empêchant le déclenchement d'une infection concomitante. [75]

Conclusion

- Une amélioration des caractères organoleptiques de la préparation artisanale à base de CC étudiée, après émulsification a été remarquée.
L'aspect, l'odeur, la couleur, l'homogénéité, ainsi que le toucher des préparations obtenues : HLB = 11.8 et 13.9 principalement, sont adéquats et proches de ceux observés dans les émulsions pharmaceutiques commercialisées ;
- Toutes les émulsions obtenues sont aqueuses de type L/H.
- Un pH acide a été marqué pour les 2 émulsions formulées.
- Le temps d'homogénéisation de 20 min a donné une dispersion meilleure et plus homogène des gouttelettes dans la phase continue.
- Les résultats du test à la centrifugation et de l'étude microscopique ont montré : l'émulsion à HLB₉ = 13.9 présente une meilleure stabilité thermodynamique et cinétique, et une dispersion plus homogène des gouttelettes en comparaison avec les résultats obtenues avec les autres émulsions.

Cependant, la fluidité et la texture obtenues avec cette première série d'émulsion (**75% de phase aqueuse, 20% de phase huileuse et 5% de tensioactifs**), ne sont pas satisfaisantes (aspect +/- consistant et +/- fluide) et ne répondent pas à ceux des crèmes pharmaceutiques visées ;

De ce fait, le choix d'une nouvelle formule de préparation (autres pourcentages des deux phases : diminuant le pourcentage de la phase huileuse), sera l'étape suivante de notre étude dont l'objectif est d'apporter une amélioration.

VI.2.2. Optimisation de la formule de préparation

Les résultats de la formule (85% phase aqueuse, 10% phase huileuse et 5% de tensioactifs)

VI.2.2.1. Etude macroscopique

L'appréciation visuelle des 9 émulsions préparées avec 10% de la phase huileuse a révélé une similitude de leurs caractères organoleptiques (l'aspect, odeur, toucher, couleur) avec celles préparées avec 20% de la phase huileuse. Cependant une légère amélioration de la texture a été remarquée.

Les préparations ayant un HLB_m inférieur à 7.5 sont toujours plus consistantes et moins fluides que celles ayant un HLB_m supérieur à 7.5 ;

Une séparation de phases nette des émulsions ayant un HLB_m inférieur à 7.5 a été apparue après quelques heures de leur préparation.



Figure 64 : Une séparation de phase observée pour les émulsions à HLB_m inférieur à 7.5 après quelques heures de leur préparation (Zonaflona ; 2020).

La préparation à HLB_m de 12.8 présente un reflet bleuté, dû à l'effet Tyndall.

Conclusion

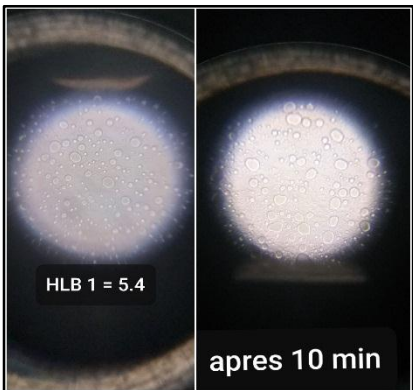

L'émulsification affecte la texture et la fluidité de la phase aqueuse ;

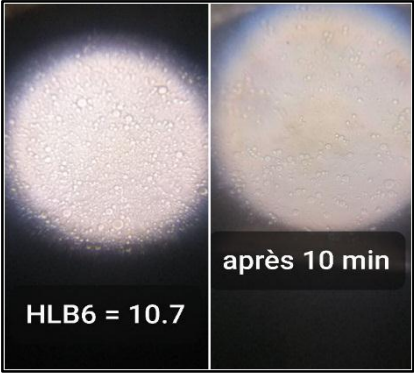
La diminution du pourcentage de la phase huileuse implique une légère amélioration de la consistance ;

L'addition d'un gélifiant est devenue indispensable.

VI.2.2.2. Etude microscopique

Les résultats de l'étude microscopique à l'aide d'un microscope optique (grossissement 40*10) des préparations (85% phase aqueuse, 10% phase huileuse et 5 % de tensioactifs) à différents HLB sont présentés dans le tableau suivant :

HLB	Résultats après formulation	Résultats après 10 min de formulation	Figures
HLB₁ = 5.4	Les gouttelettes à différentes tailles (petite, moyenne, grosse), plus au moins floclées. une dispersion hétérogène.	Augmentation de la taille des gouttelettes due au phénomène de coalescence (la fusion des gouttelettes floclées), Phénomène de floculation accentué.	
HLB₂ = 6.4	Deux types de gouttelettes à taille réduite en comparaison avec la précédente et différentes (fine et moyenne), Dispersion +/- homogène.	Apparition de phénomène de floculation après 10 min de formulation.	

<p>HLB₃ = 7.5</p>	<p>Présence de fines gouttelettes, moyennes et grosses. Dispersion hétérogène</p>	<p>Augmentation de la taille des gouttes du au phénomène de coalescence après 10 min de formulation.</p>	 <p>HLB3 = 7.5</p> <p>après 10 min</p>
<p>HLB₄ = 8.6</p>	<p>Une dispersion des gouttelettes à taille hétérogène (fines, grosses...); Petites gouttelettes qui se déposent sur les grosses, on parle d'un mûrissement d'Ostwald.</p>	<p>Augmentation des tailles moyennes des gouttelettes de la phase dispersée.</p>	 <p>es 10 min</p> <p>HLB4 = 8.6</p>
<p>HLB₅ = 9.6</p>	<p>Des globules de très petite taille par rapport à ceux des préparations précédentes, et une dispersion +/- homogène.</p>	<p>Phénomène de floculation observé après 10min de sa préparation.</p>	 <p>HLB 5 = 9.6</p> <p>après 10 min</p>
<p>HLB₆ = 10.7</p>	<p>La taille des gouttelettes est +/- homogènes, petites. Phénomène de floculation.</p>	<p>Pas de changement de taille de gouttelettes, et présence de floculation.</p>	 <p>HLB6 = 10.7</p> <p>après 10 min</p>


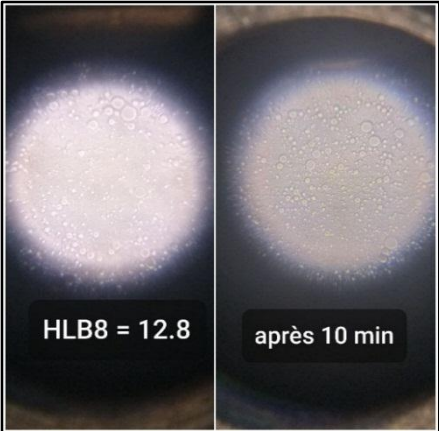
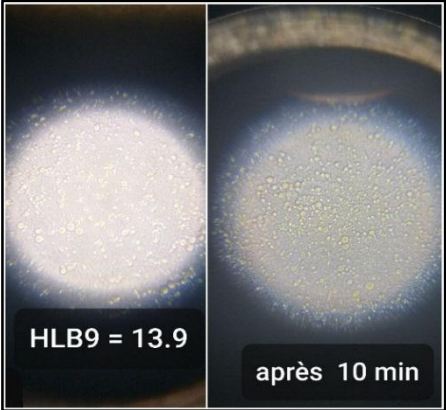
<p>HLB₇ = 11.8</p>	<p>Une dispersion plus homogène des gouttelettes, de tailles plus réduite. Présence de phénomène de floculation.</p>	<p>Augmentation de la taille des globules suite au phénomène de coalescence produit, Apparition de deux types (petits et moyens).</p>	
<p>HLB₈ = 12.8</p>	<p>Des globules de très petite taille dominants, cela se traduit par un effet bleuté visualisé macroscopiquement, c'est l'effet Tyndall. Une dispersion +/- homogène des gouttelettes, Un phénomène de floculation a été observé.</p>	<p>Une dispersion +/- homogène des globules, Phénomène de floculation plus répandu après 10 min.</p>	
<p>HLB₉ = 13.9</p>	<p>Une dispersion homogène de gouttelettes de petites tailles. Après 10 min, aucun changement établi.</p>		

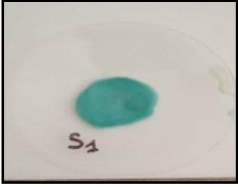
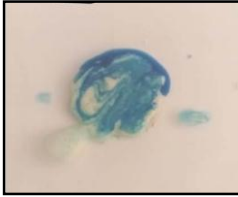

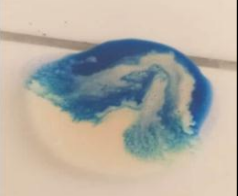
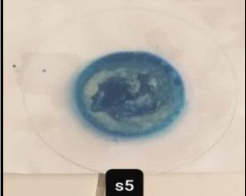
Tableau XXII : Etude microscopique de la 2^{ème} série de préparation à différents HLB_m.

Les résultats obtenus (10% phase huileuse et 85% phase aqueuse) ont montré une réduction de la taille et une dispersion plus homogène des gouttelettes quant aux préparations de la série avec 20% de la phase huileuse et 75% de la phase aqueuse.

Le profil microscopique de l'émulsion à HLB_m de 13.8 a révélé une meilleure dispersion et une taille plus fine des gouttelettes par rapport aux autres préparations de la même gamme ; Aucune forme d'instabilité (réversible ou irréversible) n'a été notée.

VI.2.2.3. Sens d'émulsions

- Méthode du colorant « Bleu de Méthylène »

HLB_m	Figure	Résultat
$HLB_1 = 5.4$		Bonne diffusion
$HLB_2 = 6.4$		Bonne diffusion
$HLB_3 = 7.5$		Bonne diffusion
$HLB_4 = 8.6$		Bonne diffusion
$HLB_5 = 9.6$		Bonne diffusion

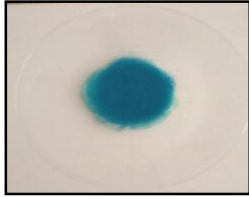

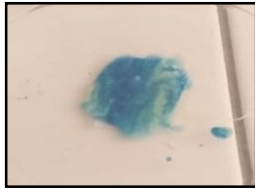
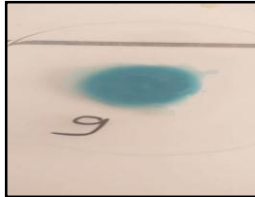
HLB₆ = 10.7		Bonne diffusion
HLB₇ = 11.8		Bonne diffusion
HLB₈ = 12.8		Bonne diffusion
HLB₉ = 13.9		Bonne diffusion

Tableau XXIII : Le sens des 9 émulsions par méthode du colorant « Bleu de Méthylène ».

Une bonne diffusion du colorant du bleu de méthylène dans les émulsions préparées a été observées ; donc ces émulsions sont de type huile dans l'eau et ont comme phase continue l'eau.

- Méthode de dilution

HLB _m	Résultat
HLB ₁ = 5.4	+
HLB ₂ = 6.4	+
HLB ₃ = 7.5	+
HLB ₄ = 8.6	+
HLB ₅ = 9.6	+
HLB ₆ = 10.7	+
HLB ₇ = 11.8	+
HLB ₈ = 12.8	+
HLB ₉ = 13.9	+

(-) : absence de miscibilité ; (+) : présence de miscibilité

Tableau XXIV : Résultats de la dilution.

Une miscibilité de l'eau avec toutes les préparations a été remarquée ; cela indique que les émulsions résultantes ont comme phase continue l'eau ; elles sont de type H/E.

VI.2.2.4. pH

HLB _m	Résultat
HLB ₁ = 5.4	5.58
HLB ₂ = 6.4	5.53
HLB ₃ = 7.5	5.42
HLB ₄ = 8.6	5.41
HLB ₅ = 9.6	5.44
HLB ₆ = 10.7	5.40
HLB ₇ = 11.8	5.38
HLB ₈ = 12.8	5.41
HLB ₉ = 13.9	5.39

Tableau XXV : Les valeurs du pH des émulsions à différents HLB_m de la 2^{ème} série de formulation.

Les valeurs du pH obtenues pour les émulsions à HLB_m différentes oscillent entre [5.38 ; 5.58] ;

Ce pH acide confère, comme pour les préparations de la première gamme, une action bactériostatique assurant le bon déroulement de la cicatrisation.

VI.2.2.5. Stabilité à la centrifugation

HLB_m	Après centrifugation (3000tr / min) pendant 5 min	Résultat
$HLB_1 = 5.4$		
$HLB_2 = 6.4$		Une séparation nette et irréversible des deux phases.
$HLB_3 = 7.5$		

HLB ₄ = 8.6		Une faible séparation observée à l'œil nu après centrifugation.
HLB ₅ = 9.6		Absence de toute forme d'instabilité : réversible (crémage, sédimentation) ou irréversible (coalescence et séparation de phase).
HLB ₆ = 10.7		

HLB ₇ = 11.8		//
HLB ₈ = 12.8		
HLB ₉ = 13.9		Absence de toute forme d'instabilité : réversible (crémage, sédimentation) ou irréversible (coalescence et séparation de phase).

Tableau XXVI : Résultats de la centrifugation (3000 tr / min) pendant 5 min de la 2^{ème} série d'émulsions a différents HLB_m.

Les résultats de la centrifugation des différentes émulsions à 3000trs/min pendant 5 min, ont montré des profils identiques à ceux observés avec la première gamme.

Conclusion

La réduction de la quantité de la phase huileuse à 10% a apporté une légère amélioration au niveau macroscopique en particulier la consistance et la fluidité ;

Ainsi un meilleur profil microscopique a été marqué.

VI.2.3. Suivi de la stabilité

Un suivi de stabilité au cours de 4 semaines (1 mois), par appréciation visuelle, a été réalisé pour les préparations à HLB_m de 11.8 et 13.9 des deux gammes. Les résultats observés sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

		Série 1	Série 2
Pendant 3 semaines.	3	Pendant les 3 semaines de conservation aucune modification n'a été notée. (pas de séparation de phase, pas de moisissures).	Pendant les 3 semaines de conservation aucune modification n'a été notée. (pas de séparation de phases, pas de moisissures).
Après 3 semaines.	3	Plusieurs altérations ont été remarquées après 3 semaines de conservations : odeur désagréable, liquéfaction des préparations, modification de couleur et apparition des moisissures.	<ul style="list-style-type: none"> - Pour l'émulsion à HLB₇ = 11.8 : Aucune modification de couleur et odeur n'a été observée, absence de moisissures, Elle est devenue plus consistante. - Pour l'émulsion à HLB₉ = 13.9 : Dégagement d'une odeur désagréable, présence des moisissures, elle est devenue plus consistante.

Tableau XXVII : Les résultats du suivi de la stabilité des préparations à HLB_m 11.8 et 12.9 des deux gammes.

NB : Pour les préparations à HLB_m 9.6, 10.7, 12.8 de la deuxième gamme :

Des moisissures ont été apparues dans ces 4 préparations après 3 semaines de conservation. Cependant la séparation de phase n'a été notée qu'avec la préparation à $HLB_5 = 9.6$.

Une différence d'intervalle d'apparition de la détérioration de 3 jours entre les deux gammes de préparation a été marquée, cela pourrait être expliqué par l'effet antimicrobien exercé par l'huile d'olive qui se trouve en quantité plus élevée dans la première gamme d'émulsions par rapport à la deuxième ;

Conclusion

L'ajout d'un antimicrobien est indispensable pour une conservation plus longue ; effet antimicrobien de la phase huileuse a été insuffisant.

Le suivi par appréciation visuelle est insuffisant pour l'étude de la stabilité au cours du temps ; en revanche, l'analyse microscopique, le test de la centrifugation et la caractérisation de ces émulsions sont recommandés pour une appréciation précise de la stabilité.

Conclusion et perspectives

La formulation d'une crème cicatrisante anti-brûlure utilisant la préparation artisanale à base de CC comme phase aqueuse, huile d'olive comme phase huileuse et deux tensioactifs (span80 et tween80), constitue un processus de recherche et de développement assez compliqué ; sa réussite repose avant tout sur une analyse profonde et une solide connaissance des caractéristiques des produits et des matières utilisées dans l'expérimentation : la préformulation ;

Une démarche bien tracée a été adoptée, à son issue des conclusions sont tirées :

- L'identification botanique de la plante connue sous le nom vernaculaire « *Mers'gouss* » récoltée dans la région d'Azeffoun a montré qu'elle s'agit de la cardoncelle bleue : *Carthamus caeruleus* L.
- Dans l'optimisation du protocole de préparation de la forme traditionnelle (phase aqueuse) :
 - Le chauffage à reflux est le montage expérimental admis, il empêche la perte des produits et des réactifs.
 - L'étude des différents paramètres jugés influents sur le déroulement du processus de préparation de la forme artisanale a affirmé :
 - L'état de la drogue CC (humide / sec) constitue un facteur influent important ; sa forme sèche broyée en poudre constitue notre matière première sélectionnée en raison de la prolongation de la durée de conservation notée pour les préparations obtenues avec celle-ci ; le séchage à l'air libre présente la technique de stockage la plus rentable.
 - Le rapport solide (poudre rhizome CC) / liquide (eau distillée), la température du mélange ainsi que le temps de préparation sont influents : les valeurs de 1/5, 100°C, 60 min sont attribuées respectivement, ce choix est justifié par :
 - L'amélioration des caractères organoleptiques obtenus (couleur : blanchâtre, odeur : peu désagréable, consistance : une meilleure gélification) ;
 - La caractérisation chimique : la composition phytochimique de cette préparation montre sa richesse en : flavonoïdes, acides organiques et mucilages, des traces de tanins, et le dosage des polyphénols expliqueraient, du moins en partie, son efficacité contre les brûlures.

- La caractérisation physique : sauf la mesure de la densité ($d = 1.035$) et son suivi qui ont été faits, faute de temps et du manque d'équipements au niveau du laboratoire de galénique UMMTO ;
- La vitesse d'agitation est non influente. Toutefois, nous lui avons accordée une valeur de 300 tr/min, afin d'assurer une meilleure homogénéisation et éviter le colmatage de la poudre.
- L'étude physicochimique de l'huile d'olive (phase huileuse) a montré sa conformité avec les normes certifiées (C.O.I, F.A.O 2011 et C.A 1982, C.E.E 2007) ; son type est extra-vierge.

La deuxième étape clé de ce processus est la formulation, nous avons choisi la technique par balayage d'HLB dans la recherche de l'émulsion la plus stable.

La première gamme ayant la formule suivante : (75% de phase aqueuse, 20% de phase huileuse et 5% de tensioactifs), a été soumise à l'étude macroscopique, microscopique, sens d'émulsion, mesure du pH et aux tests de stabilité. Elle a révélé des émulsions type H/E à pH acide ;

Une optimisation du temps d'homogénéisation a été réalisée pour les préparations à HLB₇ et à HLB₉ afin d'améliorer la dispersion et la taille des globules observés au microscope optique (grossissement 10*40), un temps de 20 min a été choisi.

Une amélioration des caractères sensoriels (odeur, couleur, toucher, aspect) et une stabilité acceptable ont été obtenues, en particulier pour la préparation à HLB₉= 13.9.

Cependant, la consistance et la fluidité obtenues ne sont pas adéquates à celles des crèmes pharmaceutiques commercialisées. Par conséquent, une deuxième gamme d'émulsions a été réalisée, en diminuant le pourcentage de la phase huileuse à 10 %, donc la phase aqueuse à 85% et les tensioactifs à 5% ; une faible amélioration a été marquée.

Un suivi de stabilité a été réalisé durant quatre semaines par appréciation visuelle. Aucune modification n'a été observée pendant 21 jours pour les deux séries (préparations ayant un HLB_m ≥ 9.7). Cependant, une instabilité appréciée par un changement de couleur, d'odeur et une présence de moisissures a été marquée pour ces dernières après 21 jours ; avec une

différence d'intervalle d'apparition de 3 jours entre les deux gammes ; la quantité élevée de l'huile d'olive dans la première gamme a prolongé sa conservation par rapport à la seconde, cela est due à son pouvoir antimicrobien.

A l'issue de notre travail et par manque de conditions favorables pour la poursuite des essais (Pandémie due au COVID-19), nous n'avons pas pu obtenir le résultat espéré en début d'étude mais nous proposons quelques perspectives qui pourront contribuer à trouver la meilleure formulation de crème à base de « *Mers'gousse* » :

- Réaliser une optimisation profonde du protocole de préparation de la phase aqueuse (forme artisanale) :
 - Une étude élargie des facteurs influents sur la composition et l'aspect des formes artisanales (étude des préparations à différents temps (supérieur à 60 min), à des températures de mélange inférieures à 100 °C ou un mode de préparation à froid (macération) tel qu'il est recommandé dans la littérature, utilisation de l'état frais du rhizome CC...)
 - Une caractérisation physique approfondie : une étude rhéologique, la mesure de la viscosité des préparations aidant dans le choix du protocole optimal.
 - Utilisation de procédés de filtration qualifiés : filtration sous vide...etc.

- L'étude rhéologique, la mesure de la viscosité, du potentiel zêta ainsi que la conductivité des émulsions à différents HLB_m sont des examens importants pour une meilleure appréciation de la stabilité.

- Utilisation de tensioactifs extraits des plantes pour une formulation d'une crème purement naturelle.

- Recherche de plantes bénéficiant d'une activité antimicrobienne et susceptible d'être incorporée dans la formulation de l'émulsion à base de CC afin d'améliorer plus la conservation, et la réalisation d'une étude bactérienne.

- Une nouvelle étude avec un nouveau choix de phase huileuse (une phase huileuse plus visqueuse).

Références bibliographiques :

- [1] : **Bouziane Z.** Contribution à l'étude ethnobotanique des plante médicinales de la région d'Azail (Tlemcen –Algérie), [Mémoire].Tlemcen : Université ABOUBAKR BELKAID, faculté des sciences de la nature et de la vie, des sciences de la terre et de l'univers ; 2016/2017.
- [2] : **Eline PASDELOUP GRENEZ.** Phytothérapie – exemples de pathologies courantes à l'officine : fatigue, insomnie, stress, constipation, rhume, douleur et inflammation [Thèse]. France : université de Lille, faculté de pharmacie ; 2018/2019.
- [3] : **HAMEL T, SADOU S, SERIDI R, BOUKHEDIR S, BOULEMTAFES A.** Pratiqetraditionnelle d'utilisation des plantes médicinales dans la population de la péninsule de l'Edough (nord-est algérien). Algérie : Université Badji Mokhtar Annaba. Disponible sur : tarek_hamel@yahoo.fr.
- [4] : **F. Hamadi1, K. Boudif1, H. Gougam2, A. Djouab3, T. Allane2, A. Benmounah4, S. Benamara2.** Caractérisation d'une préparation semi-solide traditionnelle anti-brûlure ; 2014 [consulté le 15 mars 2020].Disponible sur : <http://www.academia.edu>.
- [5] : **Marina SIMON.** Analyse par microfaisceau d'ions. Application à l'étude de la fonction barrière cutanée et à la nano-toxicologie in vitro [thèse]. Université BORDEAUX I ; 2009.
- [6] : **ANNE-FLEUR THOMYRIS.** Dermatologie et cosmétologie de peaux noires et métissées [Thèse]. Université de POITIERS ; 2018.
- [7] : **Pascal FRAPERIE, Marielle MAY-LASSERRE.** Peau anatomie. Disponible sur : <http://www.microbiologiemédicale.fr/peau-anatomie/>.
- [8] : **Amandine GEORGEL.** Pénétration transcutanée des substances actives. Application dérmocosmétologique [thèse]. Université HENRI POINCARÉ - NANCY 1 ; 2008.
- [9] : **CINGH, R. F.** Novel delivery systems for transdermal and intradermal drug delivery. School of pharmacy, Queen's university BELFAST, UK ; 2015. P 14-15.
- [10] : **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.** Brulure. Mars 2018 [consulté le 28/01/2020]. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/burns>.
- [11] : **D.LAFOUCARDE.** Prise en charge de la brûlure cutanée thermique: parcours-type du centre de traitement des brulés jusqu'à celui de rééducation. Science pharmaceutique 2015.
- [12] : **Mr. Elkhamri A.** Les brûlures chez l'enfant. Rabat : Université Mohammed V, faculté de médecine et pharmacie ; 2012.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [13] : **Mr. Oummad A.** Cicatrisation et plaie cutanée chez l'enfant. Rabat : université Mohammed V - SOUISSI, faculté de médecine et de pharmacie ; 2013.
- [14] : **WEHRLE P.** Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Direction : Pascal Wehrle. Maloine ; Mai 2012.
- [15] : **WOUESSI DJEWE D.** Formes galéniques administrées par voie cutanée. In : WOUESSI DJEWE D. UE6- pharmacie galénique : Formes galéniques administrées par voie cutanée. Université Joseph Fourier de Grenoble ; 2010/2011.
- [16] : **CAULLET L, DOS SANTOS A, KANIPPER G, RUSALEN M et SEIGNEUR M.** les émulsions alimentaires et cosmétiques. Projet professionnel 2017/2018.
- [17] : **PIERAT Nadine.** Préparation d'émulsion par inversion de phase induite par agitation [thèse]. Nancy, France : Université HENRI Poincaré, faculté de pharmacie ; 2010.
- [18] : **DENINE Rachid.** Cours de pharmacie galénique. Alger : Edition office des publications universitaires ; 2014.
- [19] : **M.Zuber.** Contrôle pharmaco-technique. In : Marie-Claude Martini, Monique Seiller. Formes pharmaceutiques pour application locale. Paris 11, rue Lavoisier ; 1996. P.125-143.
- [20] : **TOE Siessina Lawakilia Natacha Tchaida Martine.** Essais de mises au point de formulation de crèmes et laits corporels à base de beurre de karité du BURKINA FASO [thèse]. BURKINA FASO : université de OUAGADOUGOU ; 2004.
- [21] : **SDTechNano**, la mesure du potentiel Zeta pour comprendre, stabiliser et contrôler.
- [22] : **KASSA Dj, DENINE R, BENOUNICHE N, OUALI A.** Cours de pharmacie galénique, Tome 1. Alger : OPU ; 1989.
- [23] : **Olivier DOUMEIX.** Operations unitaires en génie biologique. 1, Emulsion. CRDP d'Aquitaine ; Aout 2011.
- [24] : **SALAGER JL, ANTON R, AUBRY JM.** Formulation des émulsions par la méthode de HLD. In : Technique de l'Ingénieur, Vol. Génie des procédés J2 ; 2006. P.1-16.
- [25] : **RAHMOUNI ISSAM M.** Formulation d'une émulsion à base d'huile d'Argan en utilisant un plan de mélange [thèse]. RABAT : université MOHAMMED V, faculté de médecine et de pharmacie ; 2016.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [26] : **AMROUCHE**. Les opérations unitaires : l'émulsification : la fabrication d'émulsion [En ligne] ; 2019 [consulté le 27 février 2020]. Disponible sur : <http://www.genie-alimentaire.com>.
- [27] : **POUX M, CONSELIER JP**. Emulsification par agitation mécanique. Procèdès d'émulsification – techniques et appareillage. Juin 2014 [consulté le 27 février 2020]. Disponible sur : <http://www.techniques-ingenieur.fr>.
- [28] : **KACI M**. Développement et caractérisation d'un nouveau procédé d'émulsification non dénaturant par transduction piézoélectrique de hautes fréquences [thèse]. LORRAINE : universite de LORRAINE, École Nationale Supérieure d'Agronomie et des Industries Alimentaires; 2015.
- [29] : **Mathieu Zongo**. W. Etude de l'oxydation des huiles de poisson microencapsulées par DSC sous p pression Expert. Filière Technologies du vivant. Orientation Chimie analytique ; 2009.
- [30] : **Maloine**. Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique. Collection Etudes et Diplômes en pharmacie dirigée par Jean-François d'Ivernois. Sous la direction de Pascal Wehrlé ; 2007. p.124-125.
- [31] : **MAZZA M**. Point de vue de l'analyse. In : Marie-Claude Martini, Monique Seiller. Formes pharmaceutiques pour application locale. Paris 11, rue Lavoisier ; 1996. P.152-184.
- [32] : **SOUILAH N, CHAIB M, BENDIF H**. La médecine traditionnelle dans la région de SKIKDA ; octobre 2017 [consulté le 15 mars 2020].Disponible sur : <http://www.researchgate.net>.
- [33] : **DE NIORT K**. Le genre Carthame- Carthamus ; 2007 [consulté le 15 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.krissnature.over-blog.com>.
- [34] : **Tela botanica, eFlore** (encyclopedie botanique collaborative). Cardancelle bleue. 1b rue de Verdun, 34000 Montpellier, France ; [consulté le 05 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.tela-botanica.org>.
- [35] : **Malik Ouhaddad**. Taga lexla = Cardoncelle bleue. Publié le 13 avril 2019 [consulté le 15 mars 2020]. Disponible sur : <http://tifera-tigzirt.over-blog.com>.
- [36] : **SAFDINE Karima**. Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *CarthamusCearuleus* L.et DE *Plantago Major* L [thèse]. Université Ferhat Abbas Sétif ; 2015.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [37] : **DAHMANI.M.M.** Évaluation de l'activité biologique des polyphénols de *Carthamus caeruleus* L. (Asteraceae). [Thèse]. Université de Mohamed BOUGUERA Boumerdes. 2018/2019.
- [38] : **MBOUGUENG Pierre Désiré.** Influence des amidons natifs ou acétylés de manioc et de pomme de terre sur les propriétés physico-chimiques et texturales de la pâte de bœuf (*bosindicus*) [thèse]. Université de Ngaoundere ; 2009.
- [39] : **Clément SAIDOU.** Propriétés physico-chimiques et fonctionnelles des gommés hydrocolloïdes des écorces de *Triumfetta cordifolia* et *Bridelia thermifolia*. Autre. Université de Grenoble ; 2012.
- [40] : **Megali PETER.** Profil et métabolisme des acides gras dans les tissus de la perche commune *Perca fluviatilis* L. INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie et des Industries Agroalimentaires ; 2008.
- [41] : **Léa Valette.** Rôle des acides gras dans la nutrition sportive. ALTER NUTRITION le bio sans superflu ; novembre 2017 [consulté le 20 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.alternutrition.com>.
- [42] : **DONATIEN KONE.** ENQUETE ETHNOBOATANIQUE DE SIX PLANTES MEDICINALES MALIENNES – EXTRACTION, IDENTIFICATION D'ALCALOÏDES – CARACTERISATION, QUANTIFICATION DE POLYPHENOLS : ETUDE DE LEUR ACTIVITE ANTIOXYDANTE [thèse]. France : université de BAMAKO ; 2008/2009.
- [43] : **Dr PLASQUI M.** Stress oxydant. Révisé 06/2019 [consulté le 15 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.drplasqui.fr/anti-age/stress-oxydant>.
- [44] : **Camille Gaubert.** Inflammation : définition, causes, traitements. Système sanguin. Publié le 19 janvier 2018 [consulté le 15 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.sciencesetavenir.fr>.
- [45] : **MC Rousselet, J.M. Vignaud, P. Hofman et F.P. Chatelet.** Inflammation et pathologie inflammatoire (chapitre 3) ; Mai 2005. P. 1-75.
- [46] : **MARION Mathieu, ANNICK Guimezanes.** INFLAMMATION ET MALADIES : clés de compréhension. PARIS, Inserm ; 2011-2012.
- [47] : **Cecile Thibert.** Qu'est-ce que l'inflammation et à quoi sert-elle ? Mise à jour le 30 janvier 2018 [consulté le 15 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.sante.lefigaro.fr>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [48]: **BELKHIR F.** Activité antimicrobienne et antioxydante des extraits du *Tamus communis* L. et *Carthamus caeruleus* L. [mémoire]. Sétif : université FARHAT ABBES 6SETIF, département de biologie ; 2009.
- [49]: **VANDAL J, Léo G. Leduc, Garry Ferroni, Mamdouhabou-Zaid.** Activité antimicrobienne de produits naturels originaires du Nord de l'Ontario. Université Laurentienne. Acte de 21^e journée : Science et savoir aux frontières de la connaissance. P. 220-236; 2015.
- [50] : **BRAHIM H.** Valorisation et identification structurales des principes actifs de la plante de la famille des astéracées : *Scorzonera undulata* [thèse]. université Mentouri Constantine. Janvier 2011.
- [51]: **Raymond C Rowe, Paul J Sherkey and Marcan E Quinn.** Handbook of pharmaceutical excipients- sixth edition.
- [52] : **T.Kougnassoukou.** Développement pharmaceutique d'un comprimé pellicule gastro-résistant en remplacement d'une forme générique dragéifiée. Thèse, université Rabat, 2012.
- [53] : **Clovis Darrigan, Anima-Science,** « Science amusante », Consulté le 18 avril 2020. Disponible sur : <http://wiki.scienceamusante.net>.
- [54] : **SUTOUR S.** ETUDE DE LA COMPOSITION CHIMIQUE D'HUILES ESSENTIELLES ET D'EXTRAITS DE MENTHES DE CORSE ET DE KUMQUATS [thèse]. Université de CORSE PASCAL PAOLI, faculté des sciences et techniques.2010.
- [55]: **Hamid EL-HAOU, Moncef BOUFELLOUS, Assia BERRANI, Hind TAZOUGART, Rachid BENGUEDDOUR.** Phytochemical screening of medicinal plant: *Mentha spicata* L. Morocco, ibn-Tofail University. 2018 [consulté le 6 juin 2020]. Disponible sur : [https:// www.researchgate.net](https://www.researchgate.net).
- [56] : **BENZEGGOUTA N.** Evaluation des effets biologiques des extraits aqueux de plantes médicinales seules et combinées [thèse]. Constantine : université Mentouri-Constantine, faculté des sciences exactes, département de chimie.2014/2015.
- [57] : **Sebaoui.** Modélisation et optimisation de l'extraction de la pectine à partir du zeste de citron et de son utilisation dans l'encapsulation des composés phénoliques des margines de l'industrie oléicole [thèse]. Tizi-Ouzou : UMMTO.2018.
- [58] : **PHARMACOPEE EUROPEENNE** version électronique 7^e édition publiée le 15 juillet 2010 remplace la 6^e édition à date du 1^{er} janvier 2011.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [59] : **ADDOU S.** Etude des paramètres physico-chimique et organoleptiques de l'huile d'olive de la variété Siguoise dans la région de Tlemcen [mémoire]. Université de Tlemcen, faculté des sciences de la nature et de la vie et science de la terre et de l'univers, département d'agronomie ; 2017.
- [60] : **In Situ (étude – formation – audits) experts hydrauliciens.** La viscosité de l'huile. 2019 [consulté le 6 juin 2020]. Disponible sur : <https://experts-insitu.com>.
- [61] : **Dictionnaire environnement.** Paris : SARL COGITERRA. La dernière Mise à jour 2014. pH, page 2/7. Disponible sur : <https://m.actu-environnement.com> .
- [62] : **OMEGA™** pH-mètre. France, 2018 [consulté le 6 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.omega.fr> .
- [63] : **Benrachou N.** Etude des caractéristiques physicochimiques et de la composition biochimique d'huile d'olive issues de trois cultivars de l'Est algérien [thèse]. Annaba : université Badji Mokhtar Annaba, faculté des sciences, département de biochimie.2012/2013.
- [64] : **NEKROUF C, MENDACI N, BERKOUNE O.** Contrôle qualité de l'huile d'olive de la wilaya de Tizi-Ouzou [mémoire]. Algérie : UMMTO, faculté de médecine, département de pharmacie ; 2019.
- [65] : **M.-L. Dupasquier, A. Nazari, F. Fontaine-Vive, X. Fernandez, J. Golebiowski, CDIEC;** formulation cosmétique, les émulsions ; Université de Nice Sophia Antipolis. Disponible sur : http://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/2-1.html.
- [66] : **Harlay A., Huard A., Ridoux L., Rolland V ;** Guide du préparateur en pharmacie. Edition Masson, Condé sur Noireau ; 2004.
- [67] : **H. BOULKROUNE ;** thèse de doctorat en science agronomie. L'oléiculture en petite Kabylie : améliorer la qualité du produit participe au développement durable de la filière. Année 2017.
- [68] : **A. Le Hair , J.C. Chaumeil , D. Brossard ;** Pharmacie galénique les bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^{ème} édition ; 2009.
- [69] : **Davina DISPLAN ;** thèse de doctorat : caractérisation rhéologique multi-échelle des émulsions cosmétiques pour leur stabilité et leur conservation. Université de CERGY-PONTOISE ; 2018.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [70] :W. **PREVILLON** ; Formulation émulsion. Disponible sur : https://www.academia.edu/Formulation_emulsions.
- [71] : **Dr. M.DJEBBAR** ; les émulsions ; faculté de médecine département de pharmacie ; 2018/2019.
- [72] :**F.BELKHELAF, S.KEDDACHE**. Formulation, optimisation et caractérisation d'une crème à base du *Carthmus caeruleus* L [mémoire]. Tizi ousou : université Mouloud Mammeri ; 2018.
- [73] : **bio en ligne**. Remède de grand-mère : la santé par les plantes. Mise à jour le 22/02/2019 [consulté le 25/06/2020]. Disponible sur : <http://www.http.com//:www.bio-enligne.com>.
- [74] :**M.BECHLGHEM, M.I.DERRAS**. Essai de mise au point d'une crème cosmétique hydratante antiâge [mémoire]. Tlemcen : université Abou Bekr Belkaid ; 2017.
- [75] : **AMOUREUX F**. La cicatrisation des brûlures par le miel [thèse]. France : Université de BORDEAUX ; Octobre 2017.
- [76] : Fiches techniques de préparation pour le laboratoire ; disponible sur le site : <https://pedagogie.ac-reunion.fr/svt/laboratoire/aspects-techniques/fiches-de-preparations>.
- [77] : **MISEUR L**. « La Chimie.net », disponible sur le site : <http://www.lachimie.net> ; 2020.
- [78] : **CHARLES.A** ; Teneur en eau d'un sol, disponible sur le site : <https://www.wikip.fr/essais-de-sol/teneur-en-eau-dun-sol> ; Le 10/11/2015.
- [79] : **Base de données des plantes d'Afrique**. CJB-Genève. Disponible sur le site : <http://www.ville-ge.ch/musinfo/bd/cjb/africa/details.php?langue=fr&id=136484>.
- [80] : **F. HADDOUCHI, T.M. CHAUCHE, N. HALLA**. Screening phytochimique, activités anti-oxydantes et pouvoir hémolytique de quatre plantes sahariennes d'Algérie. Lavoisier SAS ; 2016.

ANNEXE N°1

Préparations des réactifs de caractérisation

- **Solution Trichlorure de fer hexahydraté ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 1%**

Masse molaire : 270,3 g/mol.

Mode de préparation [58]

- Peser 1g de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$;
- Verser dans une fiole jaugée de 100ml et ajouter de l'eau distillée jusqu'au 2/3 ;
- Agiter jusqu'à dissolution totale ;
- Ajuster jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

Conservation : en récipient étanche à l'abri de la lumière (Exposé à la lumière, le chlorure ferrique ainsi que ses solutions subissent une réduction partielle). [58]

- **Solution d'iode (I_2) 0.1 M**

Masse molaire : 253.81g/mol.

Mode de préparation [58]

- Préparez 3.32g de KI ;
- Dissolvez dans 50ml d'eau distillée en agitant ;
- Préparez 2.54g de I_2 ;
- Versez dans la solution aqueuse de KI ;
- Complétez en eau distillée pour réaliser 100ml de solution d'iode.

Conservation : à l'abri de la lumière. [58]

- **Solution d'hydroxyde de potassium (KOH) 0.1M**

Masse molaire : 56.1056 g/mol.

Mode de préparation [58]

- Dissolvez 6,6 g d'hydroxyde de potassium dans 50ml d'eau distillée ;
- complétez à 1000mL avec de l'éthanol anhydre. La solution doit être sensiblement incolore.

- **Bleu de méthylène**

Masse molaire : 319.85 g/mol.

Mode de préparation [76]

- Dissoudre 1 g de bleu de méthylène dans 1 litre d'eau distillée et bien mélanger

- **Thiosulfate de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 0.1 M (NB : on a utilisé 0.1 N)**

Masse molaire : 158.11 g/mol.

Mode de préparation [58]

- Dissolvez 25g de thiosulfate de sodium et 0.2g de carbonate de sodium dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et complétez à 1000ml avec le même solvant.

- **Iodure de potassium saturé à 50% (KI)**

Masse molaire : 166 g/mol.

Mode de préparation

Solution saturée d'iodure de potassium R dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R. Il faut s'assurer que la solution reste saturée, ce qui est indiqué par la présence de cristaux non dissous. [58]

Pour préparer une solution saturée à 50% on fait une dilution à partir d'une solution saturée : on prend un volume de la solution saturée (solution initial), et on ajoute le même volume de solvant que de solution initial (dans ce cas c'est l'eau exempte de dioxyde de carbone). [77]

Conservation : à l'abri de la lumière. [58]

- **Carbonate de sodium saturé (Na_2CO_3)**

Masse molaire : 106,0 g/mol

Mode de préparation [58]

Poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau ; dissoudre la poudre de Na_2CO_3 dans de l'eau distillée jusqu'à avoir un précipité de cristaux.

Conservation : dans un récipient étanche. [58]

ANNEXE N°2

La teneur en eau [78]

Définition

On désigne par teneur en eau la quantité d'eau contenue dans un échantillon de matière, la quantité étant évaluée par un rapport de poids humides sur poids secs.

L'essai de teneur en eau permet de déterminer quel est le pourcentage massique (W%) d'eau dans l'échantillon étudié, c'est-à-dire quelle est la masse d'eau présente par rapport à 100 grammes d'échantillon sec.

Mode opératoire

La mesure de la teneur en eau se déroule en trois phases :

- Prélever un échantillon de racine et déterminer son Poids humide : (Ph)
- Déterminer le Poids sec de l'échantillon : (Ps)
- Calculer la teneur en eau (notée W) de l'échantillon en utilisant la formule suivante :

$$\text{teneur en eau } W\% = \frac{Ph - Ps}{Ps} \times 100$$

ANNEXE N°3

(Food and Agriculture Organization (FAO), 2001 et Codex Alimentarius, 1989).

	Densité relative (à 20°C)	Acidité (% acide oléique)	Indice peroxyde (meq O ₂ /Kg)	Extinction spécifique à 270nm E%/lcm	Acides gras saturé en position 2 (%)
Huile d'olive vierge extra	0,910 – 0,916	<1	<20	<0,25	<1,5
Huile d'olive vierge		<2	<20	<0,3	<1,5
Huile d'olive vierge ordinaire		<3,3	<20	<0,3	<1,5
Huile d'olive raffiné		<0,3	<5,0	<1,1	<1,8
Huile d'olive		<1,5	<15	<0,9	-
Huile de grignon d'olive raffiné		<1,5	<5,0	<2,0	<2,2
Huile de grignon d'olive		<1,5	<15	<1,7	-

Figure 65 : Les différents types d'huile d'olive et les valeurs de leurs différents paramètres (FAO ; 2001 et CA ; 1989).

Catégories commerciales	Huile d'olive vierge extra	Huile d'olive vierge	Huile d'olive vierge courante	Huile d'olive vierge lampante
Caractéristiques physico-chimiques				
Acidité libre (% m/m exprimée en acide oléique)	≤0.8	≤2	≤3.3	>3.3
Indice de peroxyde (meq O ₂ des peroxydes par kg d'huile)	≤20	≤20	≤20	Non limité

Figure 66 : Les valeurs d'indice de peroxyde et d'acidité libre des différents types d'huile d'olive (COI ; 1981).

Résumé

Le but de notre étude est l'amélioration des caractères organoleptiques, la conservation et la stabilité d'une préparation artisanale semi-solide extraite d'une plante «Mers'gouss» utilisée dans le traitement des brûlures, et la présenter sous une forme galénique semi-solide : crème, pour la formuler nous avons suivi ces deux étapes :

La préformulation : nous avons sélectionné et caractérisé nos matières premières. L'extrait aqueux du rhizome de *Carthamus caeruleus* L comme phase aqueuse (détermination de la technique de stockage la plus rentable des racines CC, optimisation du protocole de la préparation), l'huile d'olive comme phase huileuse et deux tensioactifs tween 80 et span 80.

La formulation : nous avons formulé deux gammes d'émulsion de 9 préparations par la méthode de Griffin (balayage HLB), qui ont été soumises à une étude macroscopique et microscopique, test à la centrifugation et le sens d'émulsion.

La première gamme ayant la formule suivante (75% de la phase aqueuse, 20% de la phase huileuse, 5% de tensioactifs) a montré une stabilité satisfaisante pour certaines préparations et une amélioration des critères sensoriels. En revanche, la fluidité et la consistance ne sont pas adéquates pour une crème.

Pour y remédier, une diminution du pourcentage de la phase huileuse à 10% a été faite dans la deuxième gamme, une légère amélioration a été marquée.

Un suivi de stabilité a été réalisé durant quatre semaines, par appréciation visuelle, une absence de séparation des phases a été notée. Cependant, un début de détérioration a été remarqué après cette période.

Mots clés : traitement des brûlures, crème, *Carthamus caeruleus* L, suivi de stabilité, optimisation, formulation.

Abstract

The aim of our study is the improvement of the organoleptic characteristics, the conservation and the stability of a semi-solid artisanal preparation extracted from a "Mersgouss" plant used in the treatment of burns, and presented it in a semi-solid galenic form : cream, to formulate it we followed these two stages:

Pre-formulation: we selected and characterized our raw materials. The aqueous extract of the rhizome of *Carthamus caeruleus* L identified as aqueous phase (determination of the most profitable storage technique of CC roots, optimization of the preparation protocol), olive oil as oily phase and two surfactants tween 80 and span 80.

The formulation: we formulated two emulsion ranges of 9 preparations by the Griffin method (HLB scanning), which were subjected to macroscopic and microscopic study, testing the centrifugation and the direction of emulsion.

The first range with the following formula (75% of the aqueous phase, 20% of the oily phase, 5% surfactants) showed satisfactory stability preparations and an improvement in sensory criteria. On the other hand, fluidity and consistency are not adequate for a cream.

To remedy this, a decrease in the percentage of the oily phase to 10% was made in the second range, a slight improvement was marked.

A stability monitoring was carried out during four weeks of conservation, by visual appreciation; a lack of phase separation was noted. However, a start of deterioration was noted after this period.

Key words: burn treatment, cream, *Carthamus caeruleus* L, formulation, Optimization, stability monitoring.

الهدف من دراستنا هو تحسين الخصائص الحسية، التخزين واستقرار المستحضر المنزلي شبه الصلب المستخرج من نبات "مرسقوس"، المستخدم في علاج الحروق، ويتم تقديمه في شكل شبه صلب: كريم، لصنعه اتبعنا هاتين الخطوتين:

التشكيل المسبق: لقد اخترنا وميزنا المواد الأولية. تم تحديد المستخلص المائي من جذور *Carthamus caeruleus* L على أنه المكون المائي (تحديد تقنية التخزين الأكثر ربحية لجذور CC وتحسين بروتوكول التحضير) وزيت الزيتون كمكون زيتي، واثنين من المواد الخافضة للتوتر السطحي 80 و span 80 و tween 80

التحضير: قمنا بتحضير سلسلتين من المستحلب بطريقة Griffin (مسح HLB). كل واحدة تتكون من 9 مستحضرات، و التي خضعت للدراسة المايكروسكوبية والميكروسكوبية ، واختبار الطرد المركزي واتجاه المستحلب.

أظهرت السلسلة الأولى التي تحتوي على الصيغة التالية: (75 ٪ من المكون المائي، 20 ٪ من المكون الزيتي، 5 ٪ من المواد الخافضة للتوتر السطحي) ثباتاً مرضياً لبعض المستحضرات وتحسناً في المعايير الحسية. من ناحية أخرى، السيولة والاتساق غير مناسبين لكريم تجاري.

ولمعالجة ذلك، تم خفض النسبة المئوية للمكون الزيتي إلى 10 ٪ في السلسلة الثانية، ملاحظة تحسن طفيف في هذه الأخيرة.

تم إجراء مراقبة الاستقرار خلال أربعة أسابيع من التخزين، من خلال التقييم البصري، لوحظ عدم وجود فصل في المكونات. ومع ذلك، ظهور لبداية من التدهور بعد هذه الفترة.

الكلمات المفتاحية: علاج الحروق، كريم، التحسين ومراقبة الاستقرار *Carthamus caeruleus* L، التحضير.