

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION-DISCIPLINE-TRAVAIL

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

FACULTE DE PHARMACIE
THESE

Année : 1994 – 1995

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

KOFFI ARMAND ANGELY

**FORMULATION D'UNE EMULSION ET DE
GELULES A LIBERATION PROLONGEE A
BASE DE L'EXTRAIT METHANOLIQUE A
ACTIVITE HYPOTENSIVE DE LIPPIA
MULTIFLORA, MOLDENKE, VERBENACEES,
UTILISEE EN MEDECINE TRADITIONNELLE
AFRICAINNE COMME ANTIHYPERTENSIVE**

Soutenue publiquement le 12 Mai 1995

COMPOSITION DU JURY :

<i>Président :</i>	Monsieur le Professeur BAMBA Moriféré
<i>Directeur de thèse :</i>	Monsieur le Docteur COULIBALY Sabali
<i>Assesseurs :</i>	Monsieur le Professeur N'DORI Raymond
	Monsieur le Professeur KONE Moussa

ADMINISTRATION ET LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA
FACULTE DE PHARMACIE

HONORARIAT :

Directeurs honoraires : Professeur FOURASTE Isabelle
 Professeur RAMBAUD André

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur YAPO Abbé Etienne
1er Assesseur : Professeur DANO Djédjé Sébastien
2ème Assesseur : Docteur HURPY Richard
Secrétaire Principal : Monsieur ZON Emile
Secrétaire Adjoint : Monsieur OUATTARA Julien
Comptable : Monsieur DEGNAN Ballo Blaise

PERSONNEL ENSEIGNANT :

Professeurs titulaires

MM. BAMBA Moriféré	Galénique
MARCY René	Pharmacologie
OUATTARA Lacina	Chimie thérapeutique
YAPO Abbé Etienne	Biochimie
KONE Moussa	Parasitologie

Maîtres de conférences agrégés

MM ATTINDEHOU Eugène	Chimie analytique
DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
Mme KONE Bamba D.	Matière Médicale
MM. KOUADIO K. Luc	Hydrologie
LOUKOU Yao Guillaume	Microbiologie
MALAN Kla Anglade	Chimie analytique
MONNET Dagui	Biochimie

Maitres de conférences

MM	BRUNEL Jean-Frédéric	Botanique
	DIAFOUKA François	Biochimie
	HURPY Richard	Biologie de la reproduction
	YOLOU Seri	Chimie minérale et generale

Maîtres- assistants

M.	FOUNGBE Siéko	Pharmacologie
Mme	CORALLO Palme Antoinette	“
M.	KONAN-WAIDHET Daniel	Biochimie

Assistants

MM.	COULIBALY Sabali	Galénique
	KOUASSI Dinard	Hémato-immunologie
	ALLADOUM Nambelbaye	Chimie thérapeutique
	SIMAGA Dédéou	Matière médicale

Assistants stagiaires

M.	ADJOUNGOUA Attoli léopold	M. Médicale
Mme	AGBESSI M’bra thérese	C. thérapeutique
Mlle	AKE Michèle	C. analytique
Mme	Gbonon Sopie épouse Assi	M. médicale
Mlle	Hauhout A. Marie Laure	Biochimie
MM	KOUADIO Odi Didier	Biochimie
NEBAVI	N’guessan F	Parasitologie
Mlle	SAWADOGO Gnénago Didi	Hématologie
Mme	SYRANSY Nidoua épouse Kouakou	Pharmacologie
MM.	VABE Franck Solmi	Galénique
	YAPO Achou pascal	Galénique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Microbiologie

Professeur certifié

M. FABO Todjila Gérard

licence d'anglais

In memorium

Feu COMOIE Léopold

Maître de conférence Agrégé (1981-1992)

LISTE DES CHERCHEURS

Mme BOGNON Cathérine

Attachée de Recherche

M. TCHAMRAN Méless

Attaché de Recherche

**ENSEIGNANTS D'AUTRES FACULTES APPORTANT LEUR
CONCOURS A LA FACULTE DE PHARMACIE**

PROFESSEURS

MM	KEBE Memel	Anatomie-Chirurgie (Médecine)
	LOROUGNON Guédé J	Botanique (Sciences)
	H AidARA Daouda	Physiologie Générale (Sciences)
	SANGARE Amadou	Hémato (Médecine)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	AKE Sylvestre	Physiologie Végétale (Sciences)
	ASSAMOI Paul	Physique (Sciences)
	DEGNY Etchié	Chimie organique (Sciences)
Mme	KRA Gabrielle	Chimie Minérale (Sciences)
MM	KOUAKOU N'Zué	Pathologie Médicale (Médecine)
	TEA Gokou	Chimie Organique (Sciences)
	KOTCHI Kouadio Pierre	Chimie Publique (Sciences)

MAITRES-ASSISTANTS

MM	GNANGBE Félix	Génétique (Sciences)
	SAKO Aboubacar	Physique (Sciences)
	TOURE Sékou Amadou	Chimie Organique (Sciences)
	OCHOU Abé Delphin	Physique (Sciences)
	YAPO Claude	Mathématiques (Sciences)
Mme	FANTODJI Agathe	Biologie Animale (Sciences)
M.	KOFFI Philippe	Chimie Générale (Sciences)

ASSISTANTS ET ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mme	COULIBALY Yvonne	Chimie Organique (Sciences)
-----	------------------	-----------------------------

MM	GUEU Pascal	Physique (Sciences)
	ZOBO Jean-Claude	Physique (Sciences)
	GUISSO Atchélé	Physique (Sciences)

ENSEIGNANTS VACATAIRES :

Mme	BENETO Rosa	Biochimie
MM	DEMPAH Ano J.	Parasitologie-Zoologie
	GUEI André	Secourisme (SAMU)
	KOUAO Aka	Législation
	MAGBI Alain	Pharmacie Galénique
	NEMLIN Gnopo	Botanique (CIRT)
	OUATTARA Soungalo	Microbiologie
	TEBI Ambroise	Diététique (I. N. S. P.)
	N'GUETTA Augustin	Gestion (INSET)

BIBLIOTHEQUE

M. KOUASSI Koffi Lambert	Conservateur
--------------------------	--------------

MISSIONNAIRES

Mme FOURASTE Isabelle	Professeur de Pharmacognosie (Fac de Pharmacie de Toulouse).
-----------------------	--

MM JACOB Maurice	Professeur de Chimie Galénique, (Fac de Pharmacie de Montpellier
------------------	---

I.)

TOURE Pierre	Professeur de Chimie galénique,
--------------	---------------------------------

Fac

de Pharmacie de Caen.

BADIANE Mamadou	professeur de Chimie Thérap Fac
-----------------	---------------------------------

de

Pharmacie et de Medecine de

		Dakar.
	BATAILLE Bernard	Professeur de Chimie Galénique Fac de Pharmacie de
Montpellier.		
	FAYE Boubacar	Professeur de Pharmacologie, Fac de Médecine et de
Pharmacie		de Dakar.

A NOS MAITRES ET JUGES

LEXIQUE DES TABLEAUX (Tab)

1. Résumé de la typologie des hypertendus
2. Evaluation du coût de certains antihypertenseurs d'action centrale
3. Evaluation du coût de certains antihypertenseurs bêta-bloquants

LEXIQUE DES FIGURES

1. Systèmes vasopresseurs jouant un rôle dans la régulation cardiovasculaire
2. Mécanismes permettant de lutter contre l'élévation de la pression artérielle
3. *Lippia multiflora* , Mold , Verbenacées

LEXIQUE DES PHOTOS

1. *Lippia multiflora* , Mold
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

S O M M A I R E

INTRODUCTION

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : PHYSIOLOGIE DE LA PRESSION ARTERIELLE

I - Système vasopresseurs.

I - 1 Le système nerveux sympathique.

I - 2 Le système rénine-angiotension

II - Mécanismes permettant de lutter contre l'élevation de la pression artérielle.

CHAPITRE II : L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I - Définition

II - Classification

III - Causes des hypertensions.

III. - 1 Les HTA essentielles

III. - 2 Les HTA secondaires.

IV - . Clinique - bilan - enquête étiologique

IV - .2 Circonstances de découverte

IV - .3 Bilan du retentissement et visceral

IV. - 4 Principes de l'enquête étiologique

V - . Profil épidémiologique de l'H.T.A en Afrique : cas de la Côte d'Ivoire

VI - Traitement de l'HTA

VI. - 1 Objectifs du traitement

VI.- 2 Conduite du traitement

VI. - 2. -1 *Approche non médicamenteux*

VI - .2 -2 *Traitement médicamenteux*

VII - Evaluation du coût du traitement medical de l'HTA

CHAPITRE III : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DU LIPPIA

MULTIFLORA, MOLD, VERBENIENCES

I - GENERALITES SUR LA FAMILLE DES VERBENACEES

II -. GENERALITES SUR LE GENRE LIPPIA.

III - L'ESPECE LIPPIA MULTUFLOA MOLDENKE

III. - 1 Noms vulgaires

III. - 2 Noms vernaculaires.

III. - 3 Synonymes

III. - 4 Répartition géographique

III. - 5 Usages traditionnels

III. - 6 Description

III. - 7 Composition chimique des feuilles de lippia multiflora.

III. - 8 Travaux pharmacologiques antérieurs sur le lippia multiflora.

CHAPITRE IV : FORMULATION GALENIQUE

I -. INTRODUCTION - definition

II. - FORMES GALENIQUES CLASSIQUES UTILISES DANS LE
TRAITEMENT DE L'HTA

III. - FORMES D'ADMINISTRATION ET DIFFICULTES DE MISE
EN OEUVRE DES DROGUES A HUILES ESSENTIELLES.

IV - . EMULSIONS.

IV - .1 Généralités sur les émulsions

- IV - .1 -1 Définitions.
- IV. - 1 - .2 Avantages et inconvénients
- IV - .1 - .3 Les différents types d'émulsions
- IV.- 1 - .4 L'instabilité des émulsions

IV - .2 Formulation des émulsions

- IV. - 2 - .1 Introduction
- IV. -2 - .2 Principales règles de formulations des émulsions
- IV. - 2 - .3 Excipients utilisés dans les émulsions
 - IV - .2 -3 -1 Agents émulsionnants
 - IV - .2 -3 -2 Les conservateurs
 - IV - 2 -3 -3 Les édulcorants
- IV - .2 -4 Essais des émulsions
- IV - .2 -5 Conditionnement des émulsions

V - LES GELULES A LIBERATION PROLONGEE

VI - 1 Généralités

V.1.1 Définition

V.1.2 Avantages et inconvénients

VI - 2 Formulation

VI.2.1 Introduction

VI.2.2 Excipients

VI.2.3 Essais.

PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : Obtention et caractérisation physico-chimique de l'extrait méthanolique des feuilles de lippia multiflora

- I. Recolte de la plante
- II Traitement de la plante
- III Caractérisation physico-chimique
- IV Determination du PH

CHAPITRE II : TRAVAUX PHARMACOLOGIQUES

Contrôle de l'activité hypotensive de l'extrait méthanolique de Lippia multiflora

- I. - Matériels
- II - Technique expérimentale
- III- Résultats expérimentaux et discussion
- IV- Conclusion

Test hemodynamique de l'activité cardiaque de l'extrait méthanolique

- I - BUT DU TEST
- II - MATERIELS
 - II. - 1 Matériel biologique
 - II. - 2 Matériel technique
- III - TECHNIQUE EXPERIMENTALE
- IV - RESULTAT
- V - CONCLUSION

CHAPITRE III : ETUDES DE TOXICITE

- I - TOXICITE AIGUE PAR ADMINISTRATION ORALE
- II - TOXICITE CARDIOVASCULAIRE

CHAPITRE IV : FORMULATION D'UNE EMULSION A DE L'EXTRAIT METHANOLIQUE A ACTIVITE HYPOTENSIVE DE LIPPIA MULTIFLORA, MOLD

I -. PREFORMATION

- I - 1. Principe actif
- I. - 2. Contrôle de qualité des matières premières.
- I. -3. Essais de formulation

II - FORMULATION

III - EVALUATION BIOPHARMACEUTIQUE

IV - CONCLUSION

CHAPITRE V : FORMULATION DE GELULES A LP A BASE D'EXTRAIT METHANOLIQUE DE LIPPIA MULTIFLORA

I - PREFORMULATION

- I - 1 Principe actif
- I - 2 Contrôle de qualité des matières premières
- I - 3 Essais de formulation

II - FORMULATION

III - EVALUATION BIOPHARMACEUTIQUE

IV - CONCLUSION

V - ETUDE COMPARATIVE DE L'EMULSION ET DES GELULES
A LP A BASE D'EXTRAIT METHANOLIQUE DE LIPPIA MULTIFLORA

CONCLUSION GENERALE

PERSPECTIVES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Pour ce faire , nous avons adopté le plan suivant en traitant successivement :

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

- La physiologie de la pression artérielle
- L'hypertension artérielle :
 - . généralités
 - . epidemiologie
 - . traitement et coût thérapeutique .

Ces sous -parties nous permettront de situer nos travaux .

- Etude bibliographique du Lippia multiflora , Mold , Verbénacées ,
- Etude des émulsions ,
- Etude des gélules à libération prolongée .

Ces études nous permettront de dégager l'intérêt de l'emploi sous des formes galéniques pratiques des principes actifs extraits des feuilles de Lippia multiflora .

PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE

- Obtention et caractérisation physicochimique de l'extrait méthanolique des feuilles de Lippia multiflora ,
- Etude de l'activité hypotensive de l'extrait méthanolique de Lippia multiflora ,
- Etude de l'activité cardiaque de l'extrait ,
- Etudes de toxicité de l'extrait méthanolique de Lippia multiflora ,
- Formulation d'une émulsion et de gélules à LP à base d'extrait m'thanolique de Lippia multiflora ,
- Essais sur les formes galeniques obtenues .

PARTIE I :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

PHYSIOLOGIE DE LA PRESSION ARTERIELLE

La pression artérielle dépend principalement de quatre éléments qui sont:

- le débit cardiaque(DC) , produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique;
- la résistance périphérique totale(RPT) ou somme des résistances artérielles des divers organes et tissus;
- le volume sanguin circulant(VSC);
- la compliance artérielle.

le DC, la RPT, et le VSC sont les facteurs déterminants de la pression artérielle. Ils sont soumis au contrôle de trois mécanismes régulateurs que sont les systèmes vasopresseurs (système nerveux sympathique, système rénine angiotensine) et l'excrétion rénale de sodium.

I- SYSTEMES VASOPRESSEURS (figure 1)

Deux systèmes vasopresseurs jouent un rôle prépondérant dans la régulation cardio-vasculaire. Il y ' a d'abord le système nerveux sympathique, qui innerve de manière ubiquitaire les vaisseaux sanguins artériels et veineux ainsi que le coeur. Il y ' a ensuite le système rénine-angiotensine. Il s'agit là d'une cascade enzymatique qui, une activée, conduit à la formation d'une hormone aux propriétés vasopressives très puissantes, l'angiotensine II.

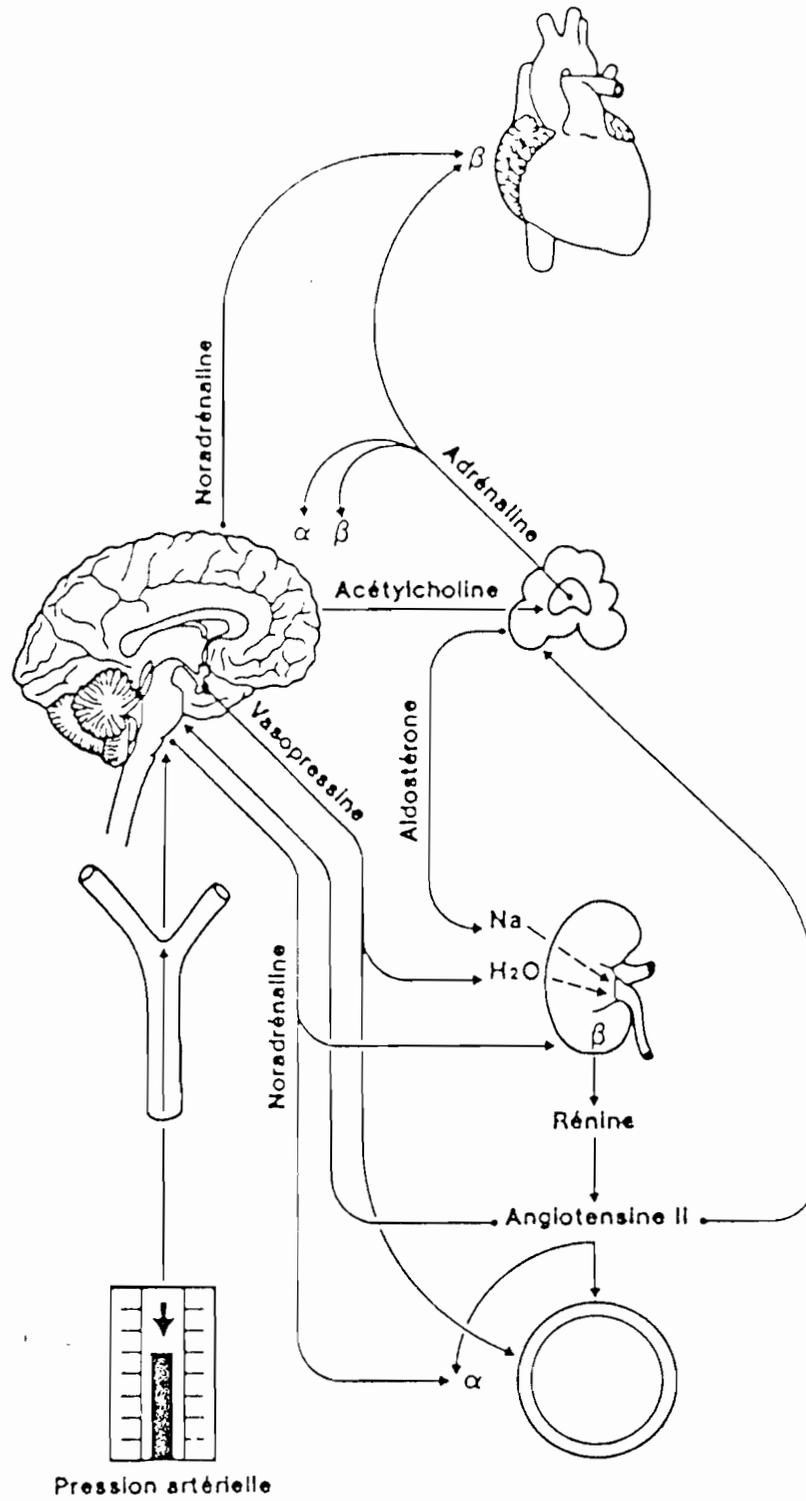


Figure 1 : Systèmes vasopresseurs jouant un rôle dans la régulation cardiovasculaire

I - 1 Le système nerveux sympathique

L'activation de ce système résulte en une libération de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses. Quant à l'adrénaline, elle est mise en circulation dans le sang lors la médullosurrénale est stimulée. Ces deux catécholamines se lient ensuite aux récepteurs alpha et bêta adrénergiques des cellules effectrices.

La stimulation des récepteurs bêta adrénergiques accélère la fréquence cardiaque, renforce la contraction du muscle myocardique et a pour conséquence une augmentation du débit cardiaque.

La vasoconstriction des artères et des veines est la conséquence de l'effet des catécholamines sur les récepteurs alpha-adrenergiques : .l'accroissement du tonus sympathique au niveau des artérioles provoque une augmentation de la résistance vasculaire périphérique; .la contraction du système nerveux capacitif facilite le retour nerveux et le remplissage du, ce qui tend à élever le débit cardiaque.

I - 2 Le système rénine-angiotensine

Lorsque ce système est activé, il se forme de l'angiotensine II, une hormone pourvue de propriétés vasoconstrictrices à la fois au niveau des vaisseaux artériels et veineux.

L'angiotensine II constitue également un stimulus physiologique de la sécrétion d'aldostérone, une hormone d'origine corticosurrénalienne retenant du sodium au niveau des reins.

Le système rénine-angiotensine peut augmenter l'activité nerveuse d'aldostérone, une hormone d'origine corticosurrénalienne retenant du sodium au niveau des reins.

Le système rénine-angiotensine peut augmenter l'activité nerveuse sympathique à au moins deux endroits. D'abord au niveau central, plus particulièrement au niveau des noyaux du tronc cérébral qui jouent un rôle clé dans la régulation cardiovasculaire. Au niveau périphérique, l'angiotensine II, en activant des récepteurs localisés sur le versant pré synaptique de la terminaison nerveuse, augmente la quantité de noradrenaline libérée pour une décharge nerveuse donnée.

L'effet tensionnel de la stimulation du système sympathique est donc amplifié par la réponse du système rénine -angiotensine, le contraire étant également vrai lorsque le second de ces systèmes est activé avant le premier.

Chez le malade hypertendu il y'a une hyperactivité du système sympathique et/ou du système rénine-angiotensine dans de nombreux cas.

II - MECANISMES PERMETTANT DE LUTTER CONTRE L'ELEVATION DE LA PRESSION ARTERIELLE (figure 2)

L'ajustement fin et rapide de la pression artérielle se fait par l'intermédiaire du **baroréflexe**. Il met en jeu des **barorécepteurs** situés dans le système à haute pression (sinus carotidien et crosse aortique). Ces récepteurs sont distendus lorsque la pression artérielle augmente. Le tronc cérébral en est informé par une voie afférente et réagit en diminuant le tonus du système sympathique, ce qui se traduit en périphérie par une diminution de la P.A et de la fréquence cardiaque.

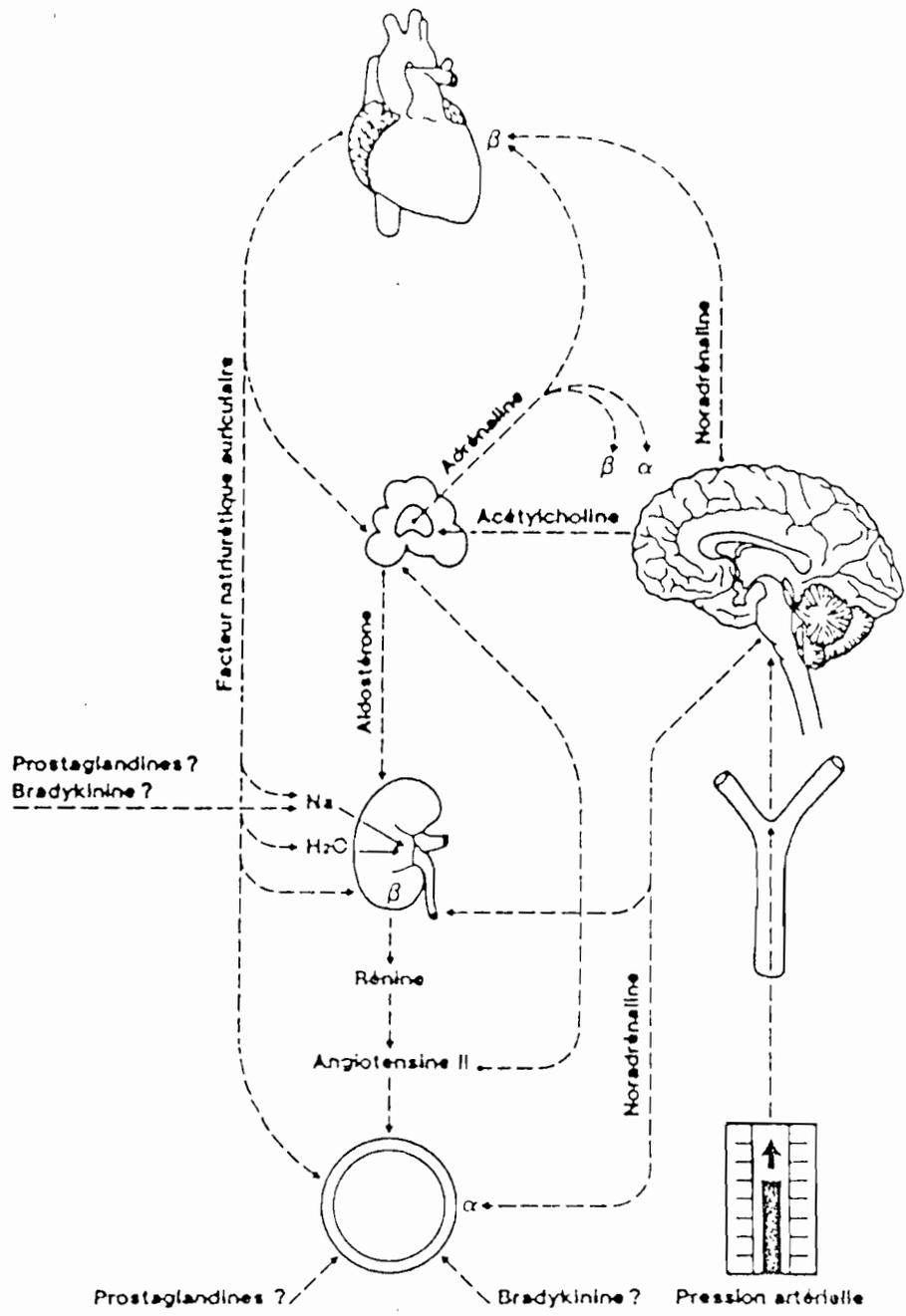


Figure 2 : Mécanismes permettant de lutter contre l'élévation de la pression

Le baroréflexe ne permet pas d'éviter l'installation de manière chronique d'une P.A trop élevée. Cependant, chez le malade hypertendu, il est toujours capable de répondre à un changement rapide de la P.A. Il tend néanmoins à ramener les valeurs tensionnelles non pas à un niveau normal, mais à une valeur de base à la laquelle il s'est adapté , valeur plus ou moins élevée selon le degré d'importance de l'H.T.A.

La place dévolue à d'autres mécanismes antihypertenseurs est encore mal établie. .La réponse purement rénale à l'augmentation de la P.A, consistant en un accroissement de la natriurèse et de la diurèse, représente en soi un moyen de lutte contre le développement de l'H.T.A

Certaines prostaglandines ont des propriétés vasodilatatrices et diminuent la sensibilité vasculaire aux substances vasopressives. Ces prostaglandines paraissent aussi impliquées dans la fonction natriurétique des reins.

Enfin, une hormone contenue dans les oreillettes cardiaques, **le facteur natriurétique atrial(FNA ou ANF)**, a à la fois des effets diurétique, natriurétique et vasodilatateur. Elle exerce par ailleurs un effet supprimeur de la sécrétion de rénine et d'aldostérone. Il n'est pas exclu que ce facteur, libéré dans la circulation lors de surcharge de volume ou de pression dans les cavités auriculaires, ait une action antihypertensive dans certaines circonstances.

L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I - DEFINITION

L'H.T.A est difficile à définir de façon précise puisque les limites entre les chiffres normaux et pathologiques sont arbitrairement et diversement fixées. on peut cependant admettre que toute P.A atteignant ou dépassant 17cmHg de pression systolique et 10cmHg de pression diastolique doit considérée comme franchement anormale.

Toute fois, avant de parler d'élévation tensionnelle pathologique, il convient:

1°/ d'éliminer les fluctuations accidentelles en effectuant la mesure dans des conditions aussi proches que possibles de l'état basal et en considérant l'ensemble de courbe tensionnelle plutôt q'une seule détermination.

2°/ de rapporter les chiffres obtenues à l'age du sujet, car la pression artérielle augmente physiologiquement au cours des années.

Mais une définition purement manométrique est non seulement imparfaite puisqu'elle accorde aux chiffres une rigueur qu'ils n'ont pas; elle est aussi trop étroite car elle réduit l'H.T.A à la valeur d'un signe.

II - CLASSIFICATION

Une classification largement employée de nos jours est celle préconisée par l'O.M.S.

Selon cet organisme, sont considérés comme respectivement normo ou hypertendus les adultes ayant à plusieurs reprises une pression artérielle en position < à 140/90mmHg ou > 160/95mmHg. En fonction des chiffres de P.A diastoliques on distingue :

- les H.T.A modérées où la PAD < 105mmHg
- les H.T.A légères où la PAD < 115mmHg
- les H.T.A sévères où la PAD < 130mmHg
- les H.T.A malignes où la PAD > 130mmHg

Les valeurs comprises entre 140 et 160mmHg pour la systolique et entre 90 et 95mmHg pour la diastolique sont tenues pour limites et peuvent inciter à un traitement

III - CAUSES DES HYPERTENSIONS

On distingue les HTA essentielles(pour lesquelles on ne retrouve pas de cause apparente) et les HTA secondaires.

III - 1 Les HTA essentielles

Ce sont de loin les hypertensions les plus souvent rencontrées(95% des HTA). Il n'existe pas de cause décelable à ces HTA. Mais l'absence de cause ne veut bien entendu pas dire absence de mécanisme.

III - 2 Les HTA secondaires

Elles représentent une petite fraction des HTA

Ces HTA secondaires peuvent être:

1°/ d'origine iatrogène

- La consommation régulière de réglisse, ou de boissons à base d'anthesis est à l'origine de l'apparition d'HTA permanente.

- Les oestroprogestatifs peuvent également induire une HTA, par les modifications qu'ils apportent dans l'équilibre hormonal.

2°/ d'origine endocrinienne

Ce sont des HTA liés à une anomalie dans la sécrétion des glandes produisant les hormones.

- Syndrome et maladie de cushing

Caractérisé par une hyper-sécrétion des hormones gluco-corticoïdes(cortisol) élaborée par la surrénale.

Il s'agit d'une cause très rare d'HTA, dont le traitement est chirurgical.

- Syndrome de conn

C'est une sécrétion inappropriée d'aldostérone, par une tumeur surrénalienne. Le traitement doit chirurgical chaque fois que possible.

- Phéochromocytome

Il s'agit encore d'une tumeur surrénalienne, très riche en cathécolamines (Adrénaline et NA). On comprend que la libération de ces cathécolamines sont à l'origine de poussées hypertensives.

- Hyperthyroïdie

Dans certaines circonstances, la thyroïde peut fonctionner de façon anormalement importante et libérer de grandes quantités d'hormones. Parmi les conséquences de cette hyper-sécrétion hormonale, on retrouve une HTA.

3°/ Les HTA d'origine rénale

- Toutes les atteintes rénales, sont susceptibles d'entraîner le développement d'une HTA. Celle-ci d'ailleurs, provoque une aggravation des lésions rénales , et ainsi constitue un cercle vicieux . Tous les éléments du tubule peuvent être touchés dans les maladies rénales (glomérules, tubules, environnement tubulaire). Chacune de ces anomalies peut s'accompagner d'une HTA.

- La sténose de l'artère rénale :

le rétrécissement d'une artère rénale s'accompagne d'une sécrétion inappropriée de rénine par le rein sous-perfusé. Pour ce rein tout se passe comme s'il existait une hypotension : il libère donc une quantité importante de rénine, provoquant une HTA par le biais de l'angiotensine II et à l'aldostérone. Le traitement en est chirurgical.

4°/ Les HTA d'origine aortique

(Coarctation de l'aorte)

Il s'agit d'une malformation de l'aorte qui détermine l'apparition d'une HTA chez l'enfant ou l'adolescent. Ce rétrécissement de la crosse de l'aorte est l'origine d'une HTA en amont, et d'une hypotension en aval du rétrécissement aortique. Le traitement là encore est chirurgical, avant l'apparition d'un HTA autonome.

5°/ Stress et anxiété

On s'attache actuellement à définir des causes psychologique, émotionnelles et affectives, car elles interviennent dans l'apparition et le développement de l'HTA.

L'HTA pourrait se présenter comme une maladie d'adaptation au stress.

Des études faites sur une grande échelle, en particulier par un cardiologue (le Professeur SAFAR) et un psychiatre (le Docteur CONSOLE) ont permis de définir des groupes de malades ayant des caractères spécifiques susceptibles de présenter et de développer une HTA. (**tableau 1**) .

TYPES	I (43%)	II (33%)	III (10%)	IV (14%)
VIE INSTINCTUELLE	pas de plainte	plaintes; émotivité	plainte; découragement	peu de plaintes
VIE RELATIONNELLE	pas de difficulté ...	difficultés professionnels	difficultés professionnels et personnels	difficultés moyennes, bonne adaptation
APPRECIATION PAR LE MEDECIN	paisible ;autonome	tourmenté dépendant	agressif interiorisé dépendant	agressivité socialisée assurance
CARACTERE	tout va bien	hyper-réactif	dépressif	dynamique ; adapté

Tableau 1 : Résumé de la typologie des hypertendus

IV - CLINIQUE - BILAN - ENQUETE ETIOLOGIQUE

IV - 1 Mesure de la pression artérielle

L'utilisation d'un sphygmonomètre à mercure est recommandée. La mesure de la PA doit s'effectuer en position assise, après quelques minutes de repos. La pression systolique correspond à l'apparition de bruits auscultatoires, la pression diastolique à la disparition de bruits auscultatoires (phase V). Deux mesures sont recommandées au cours de la même consultation, séparées par au moins trois minutes. La mesure de la pression artérielle en position debout a pour but de rechercher une hypotension orthostatique. La taille de la poche gonflage du brassard doit être adaptée au périmètre du bras.

IV - 2 Circonstances de découverte

- Parfois, lors d'accidents révélateurs, qui peuvent être :

- neurologiques : simples "éclipses" transitoires ou tableaux dramatiques comme ramollissement cérébral, hémorragie cérébrale, méningée ou cérébroméningie, hématome intracérébral, oedème-méningé ;

- sensoriels : hémorragie labyrinthique (vertige vrai), hémorragie rétinienne ou de la chambre antérieure de l'œil, thromboses vasculaires oculaires, paralysies des nerfs oculo-moteurs ;

- cardiaque : grand œdème aigu du poumon ou accident coronarien, mineur ou majeur (infarctus du myocarde) ;

- rénaux : hématurie franche ou manifestations diverses d'une grande insuffisance rénale.

- Parfois, à cause de "petits signes" moins alarmants :

- Céphalées parfois pulsatiles, souvent du matin, occipitales, en casque ou "migrainoïdes"

- épistaxis parfois très abondants voire préoccupants ;

- troubles oculaires comme mouches volantes, brouillards ;

- dyspnée, indice d'une insuffisance ventriculaire gauche débordante ;

- crampes musculaires ;

- pollakiurie.

- Souvent, c'est une découverte systématique à l'occasion d'un examen de médecine préventive, l'hypertension restant totalement asymptomatique

IV - 3 Bilan du retentissement viscéral

IV - 3 - 1 Retentissement encéphalique

On l'apprécie par :

. l'examen neurologique, notamment à la recherche d'un syndrome d'irritation pyramidale ;

. le fond d'oeil et la tension artérielle rétinienne.

Les chiffres de la tension artérielle rétinienne doivent être comparés à la minima artérielle brachiale.

Le fond d'oeil permet de reconnaître 4 stades : (classification de KEITH)

- stade I: artères rétinienne grèles , cuivrées (sclérose);

- stade II: sclérose modérée ou accentuée avec exagération du reflet artériel . Les artères compriment les veines qu'elles croisent (signe du croisement)

- stade III: rétinopathie hypertensive . L'œdème , les exudats et les hémorragies rétinienne s'ajoutent aux anomalies précédentes.

- stade IV: œdème papillaire, lequel s'adjoit aux lésions du stade III.

. l'électroencéphalogramme (EEG) peut révéler :

- des accidents vasculaires cérébraux cliniquement latents. La complication la plus connue est "l'hémorragie cérébrale" qui résulte de la rupture d'une artère athéromateuse.

- une encéphalopathie hypertensive, caractérisée par un syndrome d'élévation de la pression artérielle cérébrale avec céphalées et manifestations nerveuses, mais de caractère fugace et réversible.

IV - 3 - 2 Rétentissement cardiaque

Il n'est au début qu'électrocardiographique et radiologique, plus tardivement clinique .

- L'ECG montre avant tout une hyperventriculation gauche de type surcharge systolique: AQRS gauche, AT droit, haut voltage de QRS dans les dérivations frontales et dans le précordium. indice de Sokolow > 40mm, et onde T négative, asymétrique, face au ventricule gauche.

Peuvent s'adjoindre un bloc complet ou incomplet de la branche gauche et des signes d'ischémie primaire (insuffisance coronarienne associée) .

- Les radiographies en 4 incidences du thorax montrent un allongement et un bombement exagéré de l'arc inférieur gauche témoignant de l'H.V.G ; tardivement, des hiles flous, une granité des 2 bases, un épanchement pleural bilatéral, témoignent du poumon cardiaque par I.V.G (insuffisance ventriculaire gauche).

- L'auscultation cardiaque, au début, ne trouve qu'une forte accentuation de B2 au foyer aortique. Ultérieurement décèle tachicardie, galop gauche présystolique, prodiastolique ou de sommation, voire souffle systolique apexien

plus ou moins doux, mais variable, d'insuffisance mitrale fonctionnelle, tous signes témoins d'un I.V G.

IV - 3 - 3 Retentissement rénal

Il s'exprime avant tout par une protéinurie et une altération progressive des épreuves fonctionnelles rénales globales (clairance de l'urée, de la créatinine, etc...) .

Si ces altérations sont découvertes en même temps que l'HTA , on se demande si elles sont cause ou effet de la maladie hypertensive:

- . Une hématurie plaide en faveur d'une glomérulo-néphrite causale mais peut être témoin d'un infarctus au cours d'une HTA essentielle;

- . Une leucocyturie plaide en faveur d'une pyélonéphrite causale mais peut être le témoin d'une surinfection rénale de toute hypertensoin.

IV - 4 Principes de l'enquête étiologique

1° L'interrogatoire doit préciser:

- Les antécédents familiaux : HTA familiale , lithiase rénale familiale , diabète familial , etc;

- Les antécédents "rénaux " : protéinurie , hématurie , colique néphrétique ;

- Les antécédents tuberculeux ou de traumatismes lombaires;

- Certaines habitudes culinaires : emploi du sel, absorption de réglisse;

- certains symptômes d'orientation:

- . sueurs , glycosurie transitoire (phéochromocytome)

- . asthénie musculaire intense, tétanie (aldostéronisme)

2° L'examen clinique doit être complet, mais doit s'arrêter souvent:

- à la palpation systématique des artères fémorales (coarctation);
- à la palpation des fosses lombaires à la recherche de gros reins (polykystose);
- à l'auscultation des lombes à la recherche d'un souffle (sténose artère rénale).

3° Des examens systématiques complémentaires s'imposent toujours à savoir

:

- dosage de la protéinurie des 24 heures;
- examen cyto-bactériologique des urines : débit-minute des hématies et leucocytes, recherche de cristaux, identification des germes, recherche de bacille de Koch, cultures "banales" et sur milieu de Lowenstein;
- ionogramme plasmatique et urinaire;
- bilan fonctionnel rénal : clairance de l'urée et de la créatinine, etc.
- glycémie et recherche d'une glycosurie, cholestérolémie;
- dosages répétés des catécholamines urinaires;
- éventuellement, bilan phosphocalcique, uricémie, uraturie, oxalurie, dosage de la rénine;
- et surtout urographie intraveineuse fonctionnelle, minutée, avec cystographie pré et post-mictionnelle.

D'autres examens sont parfois nécessaires, en fonction des hypothèses diagnostiques déjà formulées à partir de ce premier train d'examens complémentaires. Il faut souligner que l'artériographie rénale et surtout la biopsie rénale ne sont pas sans danger chez les hypertendus, si bien que leurs indications doivent en être pesées.

V - PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DE L' H.T.A EN AFRIQUE : CAS DE LA CÔTE D'IVOIRE

L' H.T.A est répandue dans le monde .

Aux Etats-Unis sa prévalence est estimée à 15,2% et à 20% en France .

En Afrique également , elle constitue un problème de santé publique avec une fréquence hospitalière à 41% à Libreville et Ibadan , 32,5% à Dakar , 23,7% au Mali et 21,5% à Abidjan .

Les raisons de cette prévalence importante de l' H.T.A tiennent à plusieurs facteurs le plus souvent intriqués .

1 - L' âge

Les tranches d'âge les plus atteints se situent entre 41 et 60 ans (47%) tandis que les sujets âgés de moins de 40 ans ne représentent que 3% . Généralement , si la fréquence de l' H.T.A augmente c'est que les chiffres de PA augmentent avec l' âge (de 2mmHg par an) .

2 - Le sexe

En Côte d' Ivoire la population globale d' hypertendus comporte 57,79% d' hommes et 42,21% de femmes .

Dans certaines régions africaines , les femmes paraissent plus souvent hypertendus que les hommes . C'est l' exemple du Mali où 65% des femmes sont hypertendus pour 35% d' hommes .

Cependant d' autres auteurs ne trouvent aucune différence significative entre les deux sexes .

3 - Les facteurs génétiques

Il existe une tendance familiale à l'hypertension , sans transmission par gène unique . La maladie serait "polygénique " .

Il faut noter qu'il existe une relation très étroite , entre le niveau de PA chez les jumeaux.

Ainsi si l'un des deux développe de l' HTA , il est fréquent de constater l'apparition de l' HTA chez le second .

Pour ce qui concerne les facteurs raciaux , il apparait que les facteurs génétiques sont associés à des éléments sociaux économiques et nutritionnels . Aux USA les sujets de race noire développent des HTA en général plus sévères , et plus rebelles aux traitements que les sujets blancs habitant la même région .

4 - Sodium et potassium

Il existe une corrélation entre les apports sodés de l'alimentation , et le niveau d' HTA d'une population . Il existe un effet pur d' HTA si les en sel sont inférieurs à 10g par 24 heures .

Si les apports en sel sont fondamentaux , ils ne suffisent pas à tout expliquer . En effet dans les pays occidentaux , où les apports de sel sont nettement excessifs , seuls 10 à 30% des sujets vont développer une HTA .

5 - Le poids corporel

Le poids moyen des hypertendus dépasse de 10 à 15% le poids des sujets normotendus .

L'obésité représente en C.I , selon une étude , environ 0,4% des antécédents familiaux .

Notons qu'une réduction pondérale , indépendamment de tout traitement , diminue les chiffres tensionnels . Il suffit d'ailleurs d'un faible amaigrissement , pour avoir souvent une diminution substantielle des chiffres de PA .

6 - Le diabète

Il semble exister une liaison particulière entre diabète et HTA , liaison indépendante du niveau de poids .

Le diabète représente en CI . selon une étude, 1,73% des antécédents familiaux de l' HTA .

7 - Les facteurs psychologiques , l' alcool , le tabac

--L' hypertension pourrait être définie comme une maladie d'adaptation au stress et à l'anxiété .

--Dans notre population hypertendue , une notion de consommation de boissons alcoolisées a été retrouvée chez 30,51% . On admet actuellement , que la consommation excessive d'alcool est responsable de la survenue de l' hypertension artérielle .

--Aux urgences médicales du CHU de treichville d' Abidjan , la population de tabagiques hypertendus est de 23% . tandis que BERTRAND à l' institut de cardiologie d' Abidjan rapporte le chiffre de 21% .

En Afrique du sud , SEEDAT et collaborateurs , retiennent comme facteur de risque de la maladie coronarienne dans la population noire à Durlan , le tabagisme . Ce facteur se chiffrait à 28,1% chez les hommes et 3,4% chez les femmes .

8 - Les facteurs sociaux-professionnels

--L'HTA est plus fréquente (87,01%) , dans les catégories sociaux professionnels défavorisés .

--De même les conditions de travail semblent intervenir de façon importante , et les chiffres de PA sont plus élevés chez des sujets soumis aux bruits .

9 - Sédentarité

Il est difficile de mettre en évidence une liaison directe entre sédentarité et HTA . Les sujets sédentaires ont habituellement un poids excessif , et c'est peut-être par ce biais qu'il existe une relation entre HTA et sédentarité .

VI - TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

VI - 1 Objectifs du traitement

Le traitement doit répondre à quatre objectifs :

- **efficacité** : elle n'est en pratique appréciable qu'au niveau des chiffres tensionnels . Cependant , il ne faut jamais perdre de vue que l'objectif est la protection des organes-cibles et la prévention des complications ;

- **sûreté** : le traitement ne doit induire aucun effet néfaste pour le patient . Des effets secondaires , même mineurs , doivent conduire à changer la thérapeutique car ils compromettent son suivi à long terme par des patients habituellement asymptomatiques ;

- **simplicité** , gage d'un bon suivi du traitement ;

- **économie** : à avantages égaux pour le patient , le traitement moins coûteux doit avoir notre préférence .

VI - 2 Conduite du traitement

VI - 2 - 1 Approche non médicamenteuse

La prise en charge du malade hypertendu en tenant compte de son mode et de son hygiène de vie est très importante . Cette méthode non pharmacologique comporte des mesures diététiques essentielles :

- restriction sodée modérée 3 à 5g/l. ;
- restriction calorique chez l'obèse ;
- arrêt de la consommation d'alcool et de tabac ;
- lutte contre la sédentarité et les autres facteurs de risque vasculaire associées .

Dans l'HTA légère , il est recommandé de ne prendre la décision de mise en route d'un traitement médicamenteux qu'après au minimum 3mois de surveillance alors qu'un traitement non pharmacologique a été proposé et que la PAD est $> 100\text{mmHg}$ ou que la PAS $> 100\text{mmHg}$.

VI - 2 - 2 Traitement médicamenteux

VI - 2 - 2 - 1 Les médicaments de l'HTA

Ils appartiennent à six classes essentielles : les diurétiques , les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (I.E.C) , les antagonistes calciques , les beta-bloquants , les anti-hypertenseurs centraux .

1 / Les diurétiques

1 - a les différentes catégories et leurs mécanismes d'action

Ils augmentent tous la diurèse et la natriurèse .

1 - a - 1 Les diurétiques hypokalémiants

Ce sont les diurétiques de l' anse , les dérivés thiazidiques et les apparentés thiazidiques .

**** Les diurétiques de l'anse** agissent en inhibant la réabsorption du sodium et du chlore , principalement au niveau de l'anse de heulé . Leur action est puissante , rapide et brève.

Les spécialités sont : Lasilix , Furosémix , Burinex , Eurélix .

****Les dérivés thiazidiques et apparentés** inhibent la réabsorption du sodium et du chlore au niveau du segment cortical de dilution . Leur action est modérée et prolongée .

Les spécialités sont : Naturine , Esidrex , Brinaldix , Hygroton-Quart ,
Lumitens , Chronexan , Fludex , Tenstaten .

1 - a - 2 les diurétiques hyperkalémiants

Ce sont des épagueurs potassiques agissant :

- par antagonisme de l' aldostérone, ayant des effets anti-hypertenseurs et natriurétiques modérés.

Les spécialités sont : Aldactone , Practon , Spiroctan , Spironome microfine ,
Soludactone.

- ou indépendamment de l'aldostérone :

Spécialité : Modamide.

1 - a - 3 les associations entre hypo- et hyperkalémiants

Les spécialités sont : Logirène , Modurétique , Cyclotériam , Isobar , Prestole , Aldalix.

1 - b Contre-indications

- hypersensibilité aux sulfamides
- encéphalopathie hépatique
- insuffisance rénale sévère
- hyperkaliémie (pour les hyperkaliémiants)

1 - c Effets secondaires

- rénaux : insuffisance rénale
- sanguins : neutropénies, thrombopénies
- cutanés : avec les dérivés thiazidiques
- endocriniens: avec les spironolactones

2 - Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (I.E.C)

Ce sont les inhibiteurs de la kininase II (enzyme de conversion : E.C) empêchant ainsi la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II. Ce qui entraîne : la réduction de la synthèse d'angiotensine II (vasoconstriction) et la chute des taux plasmatiques; la réduction de la formation d'aldostérone qui provoque une rétention hydrosodée; l'accumulation potentielle de bradikinine vasodilatatrice, d'ou la diminution des résistances périphériques par vasodilatation.

2 - a Les spécialités sont : Lopril , Captolane , Rénitec , Coversyl , Triatec
Acuitel , Cibacène , Zestril .

Celles existant en association sont : Captea , Ecazide , Corenitec ,
Cibadrex .

2 - b Les contre-indications

Absolue : allergie

Relative : insuffisance rénale
sténose artère rénale
grossesse et allaitement

2 - c Les effets secondaires

Troubles rénaux : - Protéinurie plus fréquente en cas d'insuffisance
rénale ou de néphropathie pré-existante.

- Insuffisance rénale aigue oligo-anurique ou à
diurèse conservée.

Manifestations cutanées : Rash (manifestation d'hypersensibilité) ,
urticaire

Troubles hématologiques : Neutropénie

Troubles cardiovasculaires : Hypotension.

3 - Les inhibiteurs ou antagonistes calciques

Ce sont des substances qui, au niveau de la membrane cellulaire, bloquent
l'augmentation de la perméabilité du calcium due à la dépolarisation ou à l'activation
des récepteurs.

3 - a Les spécialités

- à effets cardiaque et vasculaire : Isoptine , Tildiem , Amlor

- à effets vasculaires prédominants : Adalate , Loxen , Baypress , Icaz . .
- celles en association avec des bêta-bloquants : Bêta-Adalate ,

Tenordate

3 - b Les effets secondaires

Ils sont essentiellement cardiovasculaires :

- effets vasodilatateurs : flush, céphalées, tachicardie
- effet inotrope négatif : insuffisance cardiaque;
- effets sur la conduction cardiaque : bradycardie simple, bloc auriculventriculaire.

3 - c Précaution d'emploi

ECG avant traitement (Vérapamil).

4 - Les beta - bloquants

Ce sont des antagonistes compétitifs et spécifiques des effets bêta-adrénergiques des catécholamines. Leurs principaux mécanismes d'action sont :

- au niveau cardiaque : Diminution de la fréquence cardiaque
Diminution du débit cardiaque
Diminution de la contractilité (vasodilatation : activité sympathomimétique intrinsèque(ASI))
- au niveau coronarien : Meilleure perfusion du réseau coronaire
Redistribution vers l'endocarde
- au niveau rénal : Inhibition de la sécrétion et de l'activité de la rénine.

4 - a Les différents bêta-bloquants

On distingue : les cardiosélectifs qui suppriment sélectivement les effets bêta 1 cardiaques des catécholamines;

et les non-cardiosélectifs qui suppriment tous les effets bêta-adrénergiques.

- *Cardiosélectifs sans ASI : dans Ténormine , Aténolol , Lépressor
- *Cardiosélectifs avec ASI : dans Sectral
- *Non cardiosélectifs sans ASI : dans Avlocardyl, Corgard , Trandate.
- *Non cardiosélectifs avec ASI : dans Transicor , Viskén .

4 - b les contre-indications

ce sont : -le bloc auriculo-ventriculaire de haut degré;
 -l'insuffisance cardiaque congestive non contrôlée;
 -l'asthme, les bradycardies importantes et le phénomène de Raynaud.

4 - c les effets secondaires

Une bradycardie excessive, un bloc auriculo-ventriculaire, la défaillance cardiaque, l'hypoglycémie, l'effet rebond, la bronchoconstriction, l'artériopathie périphérique.

4 - d Précaution d'emploi

ECG avant traitement, artériopathie, bradycardie.

5 - Les alpha - bloquants

Ce sont des anti-hypertenseurs vasodilateurs.

- Ils diminuent les résistances périphériques et entraînent une vasodilatation.
- Ils nécessitent une mise en route du traitement très progressive (effet de première dose).
- Leurs effets secondaires possibles sont l'asthénie, les vertiges, de l'hypotension orthostatique, les céphalées, des troubles digestifs(nausées, vomissements), des manifestations allergiques.

Les spécialités sont : Eupressyl , Minipress .

6 - Les anti - hypertenseurs centraux

Par leur effet alpha-2 sympathomimétique sur les centres bulbaires, ils entraînent une diminution du tonus sympathique périphérique et de la tension artérielle.

Leurs principaux effets secondaires sont la sédation, la bouche sèche, la constipation et le rebond hypertensif.

Les spécialités sont : Aldomet , Equibar, Catapressan , Estulic , Eutan .

7 - Les anti-hypertenseurs vasodilatateurs

Ils ont une action vasculaire périphérique directe sur les artérioles, diminuant le post-charge, entraînant une baisse tensionnelle avec tachycardie réflexe et une augmentation du flux sanguin rénal

Les spécialités sont : Népressol , Lonoten

Hyperstat , Nipride.

Les deux derniers sont réservés à l'hôpital.

8 - Les anti-hypertenseurs divers

Citons : - Tensionorme , Esimil .

VI - 2 - 2 - 2 Les stratégies thérapeutiques

normalisation des chiffres tensionnels doit être obtenue avec le plus petit nombre de médicaments et le moins possible d'effets secondaires . Le traitement se

fera par étapes successives de deux semaines au moins . On debute par une monothérapie . En l'absence d'amélioration un seul médicament sera ajouté . L'échec de cette bithérapie va conduire à une trithérapie .

En pratique courante , il n'est pas possible de prédire de façon fiable le type de médicament qui a la plus grande probabilité d'être efficace chez un malade donné .

Il faut savoir que la courbe dose-réponse de la majorite des médicaments est relativement plate . Par ailleurs , la titration de la dose se solde souvent par une augmentation notable de l'incidence des effets secondaires .

Il existe des associations possibles d' antihypertenseurs et des préférences de traitement selon le type de malade.

VI - 2 - 2 - 3 Examen d'un hypertendu sous traitement symptomatique

L'examen du malade sous traitement antihypertenseur vise à assurer la surveillance de la tolérance et de l'efficacité du traitement . Cette surveillance portera sur des éléments cliniques et des examens complémentaires .

1 - Surveillance de la tolérance

L'interrogation sera systématique à la recherche de signes fonctionnels que pourraient déclencher les médications précises que prend le malade .

Les troubles fonctionnels à rechercher le plus souvent sont :

- . des malaises orthostatiques
- . des troubles digestifs (diarrhées ou constipation)
- . une sécheresse des muqueuses

- . des troubles sexuels chez l'homme
- . des troubles des règles chez la femme
- . une gynécomastie douloureuse chez l'homme .

--- L'examen clinique : recherche toujours une tendance à l'hypotension orthostatique en prenant la PA couché puis debout; la fréquence cardiaque doit être notée et il faut tenir compte d'une bradycardie , d'une tachycardie ou de troubles du rythme , ces facteurs pouvant amener à modifier la thérapeutique .

--- La surveillance biologique : porte sur des éléments selon les produits administrés mais les natriurétiques étant très fréquemment utilisés , il faut étudier les électrolytes sanguins (surtout la kaliémie , l'uricémie et la glycémie)

2 - L'efficacité du traitement

Le but recherché est d'obtenir des chiffres tensionnels qui sauf cas d'espece , ne doivent pas dépasser 14,5 / 9,5 . Une fois atteint ce but il ne faut pas réduire la thérapeutique mais au contraire maintenir le traitement jusqu'à ce que la stabilisation ait été prolongée .

Il faut également évaluer l'évolution du rétentissement viscerale de l'HTA par des bilans réguliers qui doivent comporter : Fond d'oeil avec prise de la tension artérielle rétinienne , l'électrocardiogramme et clearance de la créatinine .

3 - La fréquence de contrôle

Les contrôles seront d'autant plus rapprochés que :

- l'HTA est sévère;
- le traitement est lourd ;
- l'instauration du traitement est récente.

Quel que soit le type initial de l'HTA , une fois le traitement bien établi et les chiffres bien stabilisés , l'on peut se contenter d'un contrôle de la tolérance clinique et biologique et de l'efficacité clinique tous les 3 ou 6 mois , d'un bilan viscéral une fois par an .

VII - EVALUATION DU COUT DU TRAITEMENT MEDICAL DE L' HTA

Nous donnerons un aperçu du prix public dans les officines de pharmacie et le coût de revient mensuel des antihypertenseurs les plus utilisés. (**tableau 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8**)

Les coûts de revient mensuel minimal et maximal sont évalués en considérant respectivement les doses quotidiennes per os minimal et maximal rapportées à la consommation d'un mois (que nous considérons constitué de 30 jours) .

Nous retiendrons dans chaque tableau le prix le plus bas et le prix le plus élevé.

Considérant que le traitement antihypertenseur s'étend généralement sur plusieurs mois dans l'année , nous avons ainsi evaluer le strict minimum que peut coûter des médicaments antihypertenseurs .

Spécialités	Boite de	Prix public franc CFA	Dose quotidienne per os		Coût de revient mensuel (CFA)	
			minimale	maximale	minimale	maximale
Aldomet 250	30 cp	2115	2 cp	6 cp	4230	12710
" 250	100 cp	6160	2 cp	6 cp	6160	11088
" 500	30 cp	3760	1 cp	3 cp	3760	11280
Catapressan	20 cp	2360	2 cp	4 cp	7080	14160
Estulic	30 cp	3535	1 cp	2 cp	3535	7070

Tableau 2 : Evaluation du coût de certains antihypertenseurs d'action centrale.

Avlocardyl 40	50 cp	2670	4 cp	8 cp	6408	12816
" 160	28 gél	6705	1 gél	2 gél	7184	14368
Corgard 80	20 cp	5035	1 cp	2 cp	7553	15105
Sectral 200	20 cp	3355	1 cp	2 cp	5033	20130
" 400	30 cp	10190	1/2 cp	2 cp	5095	20380
Visquen 15	28 cp	8875	1 cp	2 cp	9509	19018
Tenormine 100	28 cp	9775	1/2 cp	1 cp	5236	10473

Tableau 3: Evaluation du coût de certains antihypertenseurs bêta-bloquants.

Nepressol 25 (AntiHT vaso-actif)	40 cp	1405	2cp	3 cp	2108	3162
-------------------------------------	-------	------	-----	------	------	------

Tableau 4 :

Adalate 20 retard	30 cp	7575	2cp	3cp	22750	15150
Loxen 20	30 cp	4955	3cp cp	2	15865	9910
Loxen 50 LP	60 gél	15540	2 cp	1cp	31080	15540

Tableau 5 : Evaluation du coût de certains inhibiteurs calciques

Renitec	5	28 cp	6660	2 cp	14271
"	20	30 cp	19040	1/2 cp	10200
Lopril	25	30 cp	7710	1 cp	7710
"	50	28 cp	13715	1/2 cp	6858
				8 cp	57085
				4 cp	40800
				2 cp	30840
				2 cp	27430

Tableau 6: Evaluation du coût de certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Modurétic		4705	1 cp	4 cp	
Lasilix 40		1650	1 /2 cp	2 cp	
Aldactazine		4170	3 cp	8 cp	
Esidrex		860	1 cp	4 cp	

Tableau (7): Coût de certains diurétiques

Le coût du traitement médical semble très élevé car en plus du prix élevé des spécialités , il faut ajouter des problèmes de recours multiples à des médecins

différents, de l'absence de schéma thérapeutique standard et de la non utilisation des médicaments essentiels en milieu hospitalier.

Les coûts thérapeutiques sont rédhibitoires avec un coût moyen d'environ 277000 FCFA au Mali () contre 260000 pour BERTRAND à Abidjan.

Si l'on prend en considération le SMIG (salaire minimum interprofessionnel garanti) de l'Africain , la faible proportion de salariés dans la population générale , le revenu monétaire très modeste de la grande majorité des travailleurs ruraux et enfin le prix élevé des médicaments , l'obstacle économique à la lutte est réel en Afrique .

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LIPPIA MULTIFLORA , MOLD , VERBENACEES

L'étude ethnobotanique et bibliographique nous a permis de savoir que de nombreuses plantes sont utilisées en médecine traditionnelle africaine pour leur propriété antihypertensive doublée chez la plupart d'une activité favorisant la diurèse .

Certaines de ces plantes utilisées par les tradipraticiens africains pour le traitement de l'hypertension artérielle ont fait l'objet d'études pharmacologique et ou phytochimique . Parmi celles-ci nous avons retenu le lippia multiflora en fonction de différents critères notamment :

1 - plante ayant fait l'objet d'étude phytochimique approfondie , donc de composition connue .

2 - plante dont l'activité antihypertensive a été prouvée par au moins deux travaux . Le mécanisme d'action de cette plante a même été ébauché .

3 - plante d'utilisation courante par les populations africaines .

4 - plante largement présente en Côte d'Ivoire .

5 - facilité d'approvisionnement sur les marchés d'Abidjan

I- GENERALITES SUR LA FAMILLE DES VERBENACEES

Lippia multiflora est une plante tropicale appartenant à la famille des Verbénacées. Cette famille se place parmi () les dicotylédones-gamopétales-ordre des lamiales.

Parmi les caractères les plus constants de cette famille () ont été signalées :

- des feuilles astipulées, possédant des poils tecteurs et sécréteurs;
- des fleurs hermaphrodites, irrégulières, isolées ou le plus souvent en cymes, grappes ou panicules terminales; le style est apical et l'ovule généralement ascendant, à micropyle tourné vers le bas et en dehors;
- des fruits drupacés ou sous forme de polyakènes indéhiscent;
- des graines généralement exalbuminées.

La morphologie des verbénacées varie beaucoup suivant leur origine. Les verbénacées européennes sont le plus souvent des herbes qui présentent un fruit tétrakène. Celles d'origine méditerranéenne sont surtout constituées par des sous-arbustes ou arbustes dont le fruit est un drupe. Dans les régions tropicales, les verbénacées sont représentées par des sous-arbustes ou des arbustes, mais aussi par de grands arbres.

On connaît environ 3000 espèces de verbénacées réparties en une centaine de genres , poussant principalement dans les régions tropicales des deux hémisphères.

II - GENERALITES SUR LE GENRE LIPPIA HOUST

II - 1 Synonymies (141)

- Acantholippia Griseb. in Guett. Abh XIX (1874), 244
- Aloysia, Ort & Palau, ex. l'Hérit . Strip., 1784, 21
- Cryptocalyx, beuth. in Ann. Nat. Hist. ,ser. I, 1839
- Dipterocalyx, cham in Linnaea, 1831
- Panope, Rafin, Fl . Tellur, 1836,103
- Phyla, Lom, Fl, Cochinch, 1790,66.
- Piarimula, Rafin, in Med-Repas. New York, 1836, 352
- Zapania, Lam., Illutr. t.17, texte, n° 42, 1791.

II - 2 Caractères du genre

Ce sont des herbacées suffrutescentes ou frutescentes (12) ui se distinguent par :

- des feuilles opposées, verticillées ou alternes, dentées.
- des fleurs en épis allongés ou capituliformes, irrégulières ; le calice est denté ou découpé en 2 à 4 lobes (seulement dans les espèces africaines (hytchinson et al 1962)) ; la corolle est 4-lobée ; les 4 étamines didymanes sont insérées au milieu de la corolle.
- des fruits secs et indéhiscents.

La classification des espèces dans ce genre se fait par la forme de la bractée, la disposition des feuilles ou la forme de la tige (12) .

II - 3 Espèces

On dénombre plus d'une centaine d'espèces tropicales, principalement américaines.

La flore ivoirienne comporte 3 espèces de *Lippia* (141) :

- Lippia multiflora* Moldenke
- Lippia adoensis* Hoscht
- Lippia chevalieri* Moldenke

D'autres espèces sont rencontrées des différentes régions d'Afrique, notamment :
(53)

- Lippia nodiflora*
- Lippia ootesii*
- Lippia rudula*
- Lippia somalensis*
- Lippia asperiflora*
- Lippia plicata*.

III - L'ESPECE LIPPIA MULTIFLORA MOLDENKE

(70)

III -1 Noms vulgaires (70)

Thé de Gambie, Thé de savane.

III -2 Noms vernaculaires (141)

- Baoulé : Ageina grein
- Dioula : Bûsag
- Bambara = Ganéla
- Mandingue = brigé
- Ser = mbalat
- Wolof = ribormbor, mbalat, dute

III - 3 Synonymie

Lippia adoensis Hoscht

III - 4 Répartition géographique

Ce lippia se rencontre dans les régions intertropicales du monde, plus particulièrement en Afrique et en Amérique. Il est très commun, dans les savanes boisées soudanaises. Trouvé à l'état spontané, Lippia multiflore est abondamment répandu au Sénégal, Guinée, Ghana, Nigeria et en Côte d'Ivoire.

En Côte d'Ivoire, ce Lippia se trouve en abondance dans les régions du centre et du Nord.

III - 5 Usages traditionnelles

Lippia multiflora est utilisée en boisson theiforme par les populations ouest-africaines , pour ses propriétés stimulante , antigrippal et béchique . (70)

Dans certaines régions africaines , la plante est utilisée dans le traitement de l' HTA. (92)

Le macéré de poudre de racines est recommandée par les guérisseurs peul firdou comme médicament à la fois revigorant et calmant dans les affections sourdes et tenaces de l'abdomen (70).

Les sommités fleuries et les feuilles sont également utilisés dans l'insuffisance hépatique , les cholécystites chroniques , les ictères , les ascites avec gros foie , les troubles secondaires des hépatobiliaires ; on utilise aussi l'alcoolat en friction pour les rhumatismes et l'alopecie (70) .

L'essence du lippia multiflora est considéré comme un succédané de l'essence de romarin aussi bien en parfumerie qu'en pharmacologie .(70)

III -6 Description (89)

(Photo 1 et figure 3)

C'est un abrisseau aromatique, ligneux et dressé, pouvant atteindre 2 mètres cinquante et plus de haut.

Photo 1 : *Lippia multiflora* , Mold , Verbenacées



Figure 3 : *Lippia multiflora* Moldenke

A . Feuille - B . Inflorescence - C . Bractées florales - D . Fleur - E . Partie de la corolle - F . Etamine - G . Style - H . Fruit - I . Graines .

1/ L'appareil végétatif

Plante vivace par sa souche. Les tiges et les rameaux sont moyennement fixes, finement striés, quadrangulaires, souvent purpurescents et ramifiés aux inflorescences. Les Feuilles sont verticillées, la plupart du temps ternées ; les pétioles sont fines, longs de 2 à 5 mm et soyeux.

Le limbe de chaque feuille, de texture épaisse, est étroit et elliptique, allongé de 5,3 cm à 13 cm et de 1 à 3,3 cm de large, d'un vert grisâtre plus lumineux sur la face inférieure. Le limbe s'amincit aux deux extrémités ; il est découpé uniformément en dents de scie aux deux tiers terminaux de la feuille.

La face supérieure des feuilles, soyeuse, présente des poils bulbeux à leur base tandis que la face inférieure montre une forte densité de poils que constituent une pubescence blanchâtre.

La nervure centrale, plane ou très largement manquée à la face supérieure, est proéminente à la face inférieure. Les nervures secondaires sont très fines, au nombre de dix ou davantage de chaque côté de la nervure médiane, planes ou très légèrement marquées sur la face supérieure, plus proéminentes sur la face inférieure, légèrement marquée sur le bord. Les petites nervures forment un réseau abondant et régulier, plus en relief sur la face inférieure.

.2/ L'appareil reproducteur

L'inflorescence est en panicules terminales ayant souvent jusqu'à 20 cm de long sur 10 cm de large ; les pédoncules sont semblables, par leur texture et leur pubescence, aux parties hautes des tiges. Les épis subcapités sont cylindriques et oblongs, de 2cm de long, très riches en pédoncules pubescents de 3 à 10 mm de long portant de nombreuses fleurs.

Ces fleurs, blanches, très petites, ont un calice très fourni en poils. Leur corolle comporte un tube en entonnoir d'environ 2 mm de long, très fin à la base, élargi de 1mm au sommet. La portion fine est glabre et la portion élargie soyeuse en sa surface externe.

Le fruit est un capsule glabre, ovoïde, se divisant en 2 noyaux renfermant chacun une graine elliptique.

III - 7 Composition chimique des feuilles de lippia multiflora (141 , 142 , 108)

Les feuilles de lippia multiflora renferment :

-- une huile essentielle dont la composition est la suivante :

composés majoritaires

. tagétone cis . tagétone trans . Ipsénone . Myrcène

composés minoritaires

. Alpha-thujène . Limonène . Alpha-pinène
. Gamma-terpinène . Sabinène . Hydrate de sabinène
. P-cymène . Linalol . Thymol
. Campre . Carvanol . Acétate de thymyle
. Beta-caryophylène . Alpha-musolène . Oxyde de caryophylène

-- des acides aminés

-- des stérols

-- des carotenoides

- des flavonoïdes
- des composés peptidiques
- des polyphénols type acide phénol

III - 8 Travaux pharmacologiques antérieurs sur le lippia multiflora

III - 8 - 1 Travaux sur l'activité de la plante au niveau de la pression artérielle

En 1977, Noamessi démontre l'action antihypertensive, hypnotique et sédatrice de l'infusé de feuilles de lippia multiflora. Il signale une action vasodilatatrice importante sur le chat et le rat.

Ce même auteur mentionne que l'hypotension pourrait résulter d'une action combinée de l'action relaxante musculaire et de l'effet de l'extrait aqueux sur les récepteurs alpha et bêta adrénergiques.

En 1978, Yao koffi prouve de nouveau l'activité antihypertensive de lippia multiflora sur des rats blancs mâles et normotendus.

Ce même auteur mentionne que la plante présente :

- une activité relaxante de la musculature lisse intestinale en l'occurrence le fundus de l'estomac de rat et le jéjunum de lappin.
 - et une action inhibitrice de la biosynthèse de la thromboxane A2.
- . Cette dernière aurait une activité vasoconstrictrice et proagrégante plaquettaire (Shibouta et al)

III - 8 - 2 Travaux sur les autres activités de la plante

Des travaux réalisés en 1989 (142) ont montré que l'huile essentielle contenue dans les feuilles de *lippia multiflora* présente une activité antibactérienne et antifongique .

FORMULATION GALENIQUE

I - DEFINITION ET INTRODUCTION

La formulation consiste, en premier lieu, à sélectionner la forme pharmaceutique en fonction du principe actif et de la voie d'administration considérée. A chaque type de forme sont associées des spécifications biopharmaceutiques des excipients.

En second lieu elle consiste à sélectionner qualitativement et quantitativement le principe actif et les excipients en fonction de la forme galénique et des opérations pharmaceutiques y conduisant. Il en résulte des spécifications physiques et technologiques des excipients.

Enfin, elle étudie le procédé de fabrication, son changement d'échelle et la production des premiers lots industriels.

Un principe actif ou une drogue végétale ou animale ne devient véritablement un médicament qu'à partir du moment où il est formulé et où il a répondu à certain nombre d'impératifs :

-Impératif analytique : le principe actif doit pouvoir être contrôlé et analysé, ses impuretés caractérisées et quantifiées, etc.

-Impératif cinétique : la biodisponibilité du principe actif doit être connue, ainsi que celle de la forme pharmaceutique retenue.

-Impératif économique : le médicament doit être produit à un coût qui ne soit prohibitif car il sera commercialisé dans un environnement concurrentiel, rendu de plus en plus contraignant par les autorités de tutelle de chaque pays.

-Impératif industriel : les <<prototypes>> et les petites séries qui servent aux différents essais devront être reproduits ensuite <<en grand>>, à l'échelle industrielle.

-Impératif international : les médicaments d'aujourd'hui, et encore davantage demain, s'adressent à de nombreux marchés et doivent donc se conformer aux différentes exigences réglementaires des pays concernés.

-Impératif marketing : le médicament doit correspondre à un besoin et à une attente, aussi bien des médecins prescripteurs que des patients.

-Impératif médical : le médicament doit être efficace et répondre aux objectifs thérapeutiques pour lesquels on l'a développé.

-Impératif pharmaceutique : le médicament produit doit garder, tout au long de sa vie, ses modalités de fabrication et ses caractéristiques analytiques et cinétiques. Il doit être conforme au dossier pharmaceutique et garder ses caractéristiques de qualité tout au long de sa période de stabilité.

-Impératif toxicologique : la toxicologie du principe actif doit être bien sûr connue et vérifiée, ainsi que celle de la forme pharmaceutique, la formulation en effet ne devant pas aggraver la toxicité du principe actif.

Tous ces impératifs expliquent les difficultés pour aboutir à la mise sur le marché d'un médicament. Il s'agit donc bien d'un cheminement long, très coûteux et aléatoire, qui fait appel aux compétences de très nombreuses disciplines.

II - FORMES GALENIQUES CLASSIQUES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

II - 1 LES PREPARATIONS INJECTABLES

Ce sont des préparations pour usage parentérale , stériles et destinées à être injecter dans le corps humain ou animal .

Elles se présentent sous forme de solutions, émulsions ou de suspensions stériles; préparées en dissolvant, émulsionnant ou dispersant les produits actifs et les adjuvants éventuels dans l'eau pour préparation injectable ; dans un liquide non aqueux approprié ou dans un mélange de deux liquides, s'ils sont miscibles l'un à l'autre.

Cette forme pharmaceutique est fréquente dans le groupe des inhibiteurs calciques mais rare dans les autres groupes d'antihypertenseurs.

Forme généralement réservée pour le traitement d'urgence de l'HTA en milieu hospitalier.

QUELQUES EXEMPLES

.. ADALATE injectable

D.C.I. : Nifedipine 0,2 mg (inhibiteur calcique)

voie d'adminiistration (v.a) : voie intracoronaire

Excipients : alcool ethylique à 95 % v/v

Polyéthylène glycol 400

eau ppi qsp 1 seringue préremplie de 2 ml.

.. LOXEN injectable

D.C.I. : Nicardipine 5 mg/5ml ou 10 mg / 10 ml (Inhibiteur calcique)

. v.a : voie intraveineuse

Excipients : sorbitol

acide chlorhydrique conc qsp ph 3,5

eau ppi.

.. TILDIEM injectable

D.C.I. : diltiazem sous forme de chlorhydrate (Inhibiteur calcique)

Formulé sous forme de lyophilisat en poudre pour usage parenteral intra-veineuse.

.. LASILIX injectable

D.C.I. : Furosernide 20 mg (Diuretique)

Excipients : chlorure de Na 15 mg

Hydroxyde de Na qsp ph 8,5 - 9,5

Eau ppi qsp 1 ampoule de 2 ml.

II - 2 LES COMPRIMÉS

Les comprimés sont des préparations de consistance solide contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs substances actives et obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules.

les comprimés sont au premier rang, les formes les plus utilisées dans le traitement de l'HTA.

QUELQUES EXEMPLES GROUPES EN DIFFERENTS MODES DE LIBERATION

•Comprimés ordinaires

.. LOXEN 20 (Nicardipine 20 mg) : inhibiteur calcique (I-C)

Excipients : Lactose, amidon de maïs deshydrate, talc, hydroxy
propyl cellulose, carboxy methyl cellulose
calcique, stéarate de Mg.

.. BAYPRESS 10 OU 20 (Nitrendipine 10 mg ou 20 mg) (I-C)

Excipients : Amidon de maïs, cellulose microcristalline,
polyvidone, lauryl sulfate de Na , stéarate de Mg .

.. LASILIX 40 ET LASILIX FAIBLE (20) (Furosemide 40 ou 20 mg)

Excipients : Lactose, amidon de maïs, talc, stearate de Mg.

.. MODURETIC (Hydrochlorothiazide 25 mg + chlorhydrate d'amiloride 2,5 mg)

Excipients : Laque d'aluminium et de jaune orangé s 18% , amidon de maïs, lactose, hydrogène-phosphate de calcium , stearate de Mg.

.. LOPRIL (captopril 25 mg ou 50 mg)

Excipients : cellulose microcristalline, amidon de maïs , lactose, acide stearique qsp 1 comprimé de 100 mg ou de 200 mg.

.. RENITEC (Enalapril 5 mg ou 20 mg)

Excipients : Enalapril 5 mg : Lactose, carbonate monosodique, amidon de maïs, stearate de Mg.

Enalapril 20 mg : Lactose, carbonate monosodique, amidon de maïs , oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune , stearate de Mg.

.. COVERSYL (Perindopril)

Excipients : cellulose microcristalline , lactose, silice colloïdale hydrophobe, stearate de Mg.

Comprimés à libération programmée

FLUDEX (hemihydrate indapamide 2,5 mg)

Excipients : Amidon de maïs, carboxyméthyl cellulose sodique, ethyl cellulose, gomme arabique, lactose, rouge cochenille A, stearate de Mg, oleate de glycérol, polysorbate 80, polyvidone excipient (k 30), silice colloïdale (Aerosil 130) ,

talc, dioxyde de titane, saccharose, cire d'abeille blanche
qsp pour comprimé 0,125 g.

LOXEN 20 (Nicardipine 20 mg) : inhibiteur calcique (I-C)

Excipients : Lactose, amidon de maïs deshydrate, talc,
hydroxy propyl cellulose, carboxy methyl cellulose calcique,
stéarate de Mg.

. Comprimés à libération retard

ADALATE RETARD (nifédipine 20mg)

Excipients : Amidon de maïs , cellulose microcristalline , lactose ,
dioxyde de titane , polyoxyéthylène glycol 4000 , polysorbate 80 , stéarate de Mg ,
oxyde de fer rouge .

SECTRAL (Acebutolol 200 mg, 400 mg, ou 500 mg)

Excipients : pour comprimés pellicules à 200 et 400 mg.

Noyau : lactose, talc, amidon de blé, silice anhydride,
polyvidone, stéarate de Mg .

Pelliculage : Methyl hydroxy propyl cellulose,
polyéthylène glycol 2000.

. Comprimés à libération modifiée

.. ALDOMET (Méthyl dopa 200 mg ou 500 mg)

Excipients : Noyau : acide citrique anhydre, calciedetate de Na, ethyl cellulose, gomme guar, cellulose, silice, stearate de Mg.

Enrobage : Hydroxy propyl methyl cellulose, dioxyde de titane, laque d'aluminium et de jaune de guanine, oxyde de fer, propylène glycol, talc.

II - 3 LES CAPSULES

Les capsules sont des formes médicamenteuses unitaires destinées généralement à l'administration par une voie orale. Elles sont constituées d'une enveloppe de forme et de capacité variables.

L'enveloppe de consistane dure ou molle est conçue pour libérer son contenu après ingestion.

Le contenu des capsules est constitué par un ou plusieurs principes actifs éventuellement additionnés d'un ou plusieurs excipients, et ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe.

Cette forme est généralement très peu usitée. Elle est quelque utilisée dans les crises hypertensives et ceci par voie sublinguale

exemple : ADALATE (Nifedipine) 10 mg Capsules de gelatine oranges.

excipients : Glycerine. eau deminéralisée, saccharinaté sodique, essence de menthe, polyoxyéthylène glycol 400 qsp 386 mg.

enveloppe : gélatine, eau déminéralisée, dioxyde de titane, jaune orangé (E 110) qsp pour 210 mg.

II - 4 LES GELULES

Ce sont des capsules à enveloppe dure. L'enveloppe préfabriquée comporte deux parties de forme cylindrique à fond hémisphérique qui s'emboîtent l'une dans l'autre. Le contenu est en général solide.

Dans le traitement de l'HTA, la forme gelule est généralement une forme à libération prolongée.

Les gélules à libération prolongée ou modifiées sont caractérisées par le fait que le procédé de fabrication tend à obtenir une modification du niveau ou de la vitesse de libération du principe actif dans l'organisme.

Forme très utilisée dans le traitement de l'HTA.

QUELQUES EXEMPLES

Gélules à libération prolongée

TILDIEM

DCI : Diltiazem (inhibiteur calcique)

Enveloppe de la gélule : oxyde de fer jaune , dioxyde de titane

LOXEN

DCI : Nicardipine (inhibiteur calcique)

Exipients : talc , polyoxyéthylène-glycol 400 et 6000 , copolymère

d'estères d'acide acrylique et d'acide métacrylique faiblement salifié par des groupes d'ammonium IV , polysorbate 80, methylhydroxypropylcellulose, copolymères faiblement anionique d'acide metacrylique et de metacrylate de méthyl , microgranules neutres de saccharose .

Enveloppe : gelatine , dioxyde de titane , érythrosine , indigotine , jaune de quinoleine .

TENORDATE

DCI : Nifédipine 20mg (ICA) et aténolol 50mg (beta-bloquant)

Exipients : cellulose microcristalline , amidon de maïs , lactose , polysoebate 80 , stearate de Mg , méthylhydroxypropylcellulose , polyéthylène glycol 4000 , dioxyde de titane , oxyde de fer rouge , carbonate de Mg lourd , laurylsulfate de Na , gelatine .

Enveloppe : gélatine , dioxyde de titane , érythrosine , indigotine .

ALVOLCARDYL

DCI : Propanolol 160mg (beta-bloquant)

Exipients : spheroides : cellulose microcristalline , éthylcellulose , hydroxy propylmethylcellulose .

Gélule : oxyde de titane , gélatine , oxyde noir de fer , érythrosine

Gélules à libération retard

LASILIX RETARD

DCI : Furosemide 60mg (diurétique)

Excipients : granules de saccharose et d'amidon de maïs, polyvinyl pyrrolidone, talc, gomme laque, acide stéarique, gel sec d'hydroxyde d'aluminium.

Enveloppe : gélatine, bioxyde de titane, indigotine et oxyde jaune de fer, anhydride sulfureux.

II-5 LES SOLUTES BUVABLES

Les solutés sont des préparations liquides et limpides obtenues par dissolution d'un ou de plusieurs principes actifs dans un solvant approprié, et administrés par voie orale.

Ces solutés peuvent se présenter soit sous forme de suspension ou sous forme d'une émulsion.

Exemple : EUCTAN DCI : Tolonidine (antihypertenseur d'action centrale)

Composition : Tolonidine nitrate 0,015 g

Parahydroxy benzoate de méthyle 0,027g

Excipient : eau purifiée

III - FORMES D' ADMINISTRATION ET DIFFICULTES DE MISE EN OEUVRE DES DROGUES A HUILES ESSENTIELLES

III - 1 FORMES D'ADMINISTRATIONS DES DROGUES A HUILES ESSENTIELLES

Les formes à visée thérapeutique contenant des huiles essentielles sont des plus variées.

A- Formes liquides

.- Huiles essentielles pures et Dilutions alcooliques.

Ce sont en général des préparations magistrales administrées sous forme de gouttes buvables. Elles sont parfois prescrites pour accentuer l'efficacité d'une crème : quelques gouttes sont déposées sur la peau et immédiatement diluées par la crème pour éviter l'irritation locale.

Ces formes liquides posent d'importants problèmes d'acceptabilité (goût, tolérance), de sécurité d'emploi (posologie imprécise) et de stabilité.

- Solutions organiques dans alcools, glycols, huiles, etc.

les sont utilisées en inhalations (fumigations, aérosols), mais aussi en lotions et liniments à usage externe.

- Emulsions et solutions aqueuses.

Le caractère plus ou moins amphiphile des huiles essentielles facilite leur émulsification, voire même leur solubilisation (solutions micellaires, micro-émulsions) à l'aide de tensio-actifs appropriés.

Les essences « solubles » sont d'un emploi courant en aromatisation des formes liquides (sirops, potions, etc.). Les émulsions sont utilisées dans les formes pour inhalation et fumigation.

B- Formes solides

- Capsules molles dans lesquelles l'huile peut être incorporée dans l'enveloppe de gélatine et/ou divisée à l'état liquide, diluée ou non, à l'intérieur de l'enveloppe.

- Huiles essentielles solidifiées :

. par microencapsulation,
. par adsorption ou inclusion sur des supports inertes (silice, cyclodextrines, etc.).

Les huiles solidifiées facilitent la préparation des formes sèches (comprimés, gélules) ; elles sont parfois utilisées en suspension si la taille des particules est assez petite ($< 50\mu\text{m}$).

Les formes pharmaceutiques préparées avec les huiles essentielles solidifiées sont destinées à la thérapeutique par voie orale (l'adsorption ou l'encapsulation améliorent la tolérance locale) et aux inhalations (comprimés en particulier).

C- Formes pâteuses et semi-solides

- Suppositoires : les huiles essentielles sont en partie solubles dans les excipients classiques (glycérides et PEG) ; la tolérance locale pose souvent des problèmes.

- Gels, crèmes, pommades : destinés à la thérapeutique par voie transcutanée, ces formes topiques peuvent provoquer des phénomènes d'irritation et/ou de sensibilisation.

III - 2 DIFFICULTES INHERENTES AUX SUBSTANCES D'ORIGINE NATURELLE

A la complexité de leur composition, les produits d'origine naturelle , et en particulier les huiles essentielles , ajoutent en général une instabilité se traduisant par l'évolution défavorable de leurs caractéristiques initiales.

Ce vieillissement spontané, inexorable, provoque à la longue des changements organoleptiques tels que : floculation, précipitation, coloration, dénaturation de la saveur, etc. Il est fréquent de voir cette évolution s'accélérer sous l'effet :

- des conditions de l'association (pH, dilution, etc.);
- des réactions avec les autres constituants (tanins et alcaloïdes, aldéhydes et amines, etc.).

Après avoir effectué, au stade préformulation, les essais de sélection des produits les plus compatibles, le galéniste devra étudier un procédé limitant les risques liés à l'évolution des substances d'origine naturelle; il dispose à cet effet de différents artifices qui ne sont que des pis-aller: par exemple :

- provoquer l'évolution par mûrissement dans des conditions à définir;
- éviter l'évolution par des traitements préalables (et contestables) éliminant les composants qui en sont responsables : ajouts d'agents de floculation, traitements par des produits adsorbants (charbon actif, méthanol, etc.);
- masquer les conséquences de l'évolution à l'aide de colorants, de solvants protecteurs;
- protéger les produits les plus fragiles pour les isoler d'un milieu ambiant défavorable, par enrobages divers, microencapsulation (huiles essentielles), séparation (comprimés multicouches, gélules de microgranules différentes, etc.).

IV - LES EMULSIONS

IV - 1 GENERALITES

IV - 1 - 1 Definition

Les émulsions sont des préparations généralement liquides destinées à être administrées telles quelles ou à être utilisées comme excipients, constituées par la dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non nuisible.

La dispersion est généralement assurée grâce à la présence d'1 ou de plusieurs émulsifiants (agents émulsionnants) qui sont le plus souvent des agents de surface (surfactifs) ou des polymères hydrophiles.

Chacune des deux phases, peut renfermer un ou plusieurs P.A et divers adjuvants tels que des substances antimicrobiennes, des conservateurs , des colorants ou même des édulcorants et des aromatisants lorsque la préparation est destinée à la voie orale.

IV - 1- 2 Avantages et inconvénients

a) Avantages de la forme émulsion

- Les émulsions ont été préconisés soit pour faciliter l'absorption des médicaments, soit pour en faciliter la libération ;
- L'absorption de plusieurs principes actifs est améliorée par administration en systèmes émulsionnés;
- Les émulsions sont envisagées pour protéger un principe actif
.. labile

.. dégradé par un milieu de pH défavorable ou par des enzymes des fluides digestifs, il en résulte indirectement une amélioration de la biodisponibilité.

- coût de préparation est inférieur à celui de nombreuses autres formes galénique ;

- permet d'éviter facilement les interactions entre P.A et excipients ;

- la préparation est facile.

b) Inconvénients de la forme émulsion

- Essentiellement une instabilité thermodynamique;

- La masse au point est délicate, si le mode de préparation n'est pas parfaitement défini et étudié, l'émulsion obtenue sera instable et se conservera mal;

- Le dosage par unité de prise n'est pas précis.

IV - 1 -3 Les différents types d'émulsions

(figure 3)

Le liquide dispersé est appelé phase dispersée, ou interne, ou discontinue.

L'autre liquide est appelé milieu de dispersion ou encore phase dispersante ou externe ou continue.

On distingue :

- Les émulsions de type aqueux ou encore émulsions huile dans eau notées L/H (lipophile / hydrophile) anciennement H/E (huile/eau). Ce sont des émulsions dans lesquelles la phase dispersée est lipophile (L), huile végétale ou minérale par exemple, et la phase dispersante hydrophile (H), eau par exemple.

- Les émulsions de type huileux ou encore émulsions eau dans huile notées H/L ou E/H. Ce sont des émulsions dans lesquels la phase dispersée est hydrophile et la phase dispersante lipophile.

Il existe également des émulsions dites multiples par exemple H/L/H (anciennement E/H/E: eau dans huile dans eau).

Figure 3 : Les deux types d'émulsions H/E et E/H

IV - 1 - 4 L'instabilité des émulsions (figure 4)

C'est le principal problème posé par les émulsions.

Les émulsions sont des dispersions liquides thermodynamiquement instables. Leur instabilité vient de la nécessité pour le système de minimiser son énergie libre de surface, créée lors de la fabrication, par la dispersion mécanique de la phase dispersée (huile ou aqueuse).

L'instabilité des émulsions est généralement considérée sous plusieurs aspects :

- **Le crémage** ou la sédimentation de la phase dispersée () qui est due à la différence de densité entre la phase dispersée et la phase dispersante. C'est le rassemblement de tous les globules à la surface ou au fond du liquide dispersant selon que le liquide dispersé est plus léger ou plus lourd que le liquide dispersant.

- **La floculation** qui provient de l'association des gouttelettes en floculats. Elle est fréquemment le précurseur d'une rupture complète liée à la proximité des gouttelettes qui ne sont alors stabilisées que par le film mince de phase dispersante et de stabilisant.

La floculation, le crémage et la sédimentation sont des phénomènes réversibles.

- **La coalescence** qui est un phénomène irréversible résultant de la rupture du film de phase continue situé entre les particules de la phase dispersée qui entrent en collision. C'est la manifestation principale de l'instabilité des émulsions.

- **L'inversion de phase** qui est un phénomène par lequel des émulsions, contenant des fractions volumiques élevées de phase dispersée peuvent s'inverser en passant par exemple de L/H à H/L, et qui apparaît généralement après addition de certains agents, ou par modification de température.

- **Le mûrissement selon Ostwald** ou diffusion moléculaire, qui résulte de la solubilité de très petites gouttelettes (moins de 1 micromètre)dans les gouttelettes plus grandes de même nature, ce qui provoque leur grossissement.

L'objectif du formateur est donc de créer des systèmes ayant des durées de vie les plus longues possible, des propriétés physiques acceptables et un aspect microscopique satisfaisant.

Figure 4 : Etapes de la séparation en deux phases d'une émulsion

IV - 2 FORMULATION DES EMULSIONS

IV - 2 - 1 Introduction

Deux liquides non miscibles peuvent, sous l'effet d'une agitation mécanique, former un système dispersé. Les gouttelettes formées sont d'autant plus fines que l'action mécanique est plus énergique. La dispersion subsiste tant que dure l'agitation, mais dès que cette dernière cesse, les globules se rassemblent, il y'a coalescence et les deux liquides se séparent. Nous avons affaire à un système thermodynamiquement instable.

La formulation d'une émulsion vise à apporter le ou les produits qui vont permettre ou faciliter la formation d'un système stable au repos, pour un temps plus ou moins long suivant l'usage prévu.

IV - 2 - 2 Les principales regles de formulation des emulsions

Ce sont

- Premièrement : le choix du type d'émulsion le mieux adapté,
- Deuxièmement : le choix de l'agent émulsionnant,
- Troisièmement : le choix des techniques d'émulsification,
- et enfin la sélection des méthodes d'essais les plus appropriées

pour évaluer la stabilité d'une émulsion.

A - Choix du type d'émulsion le mieux adapté

Chaque fois que cela est possible, il est préférable de choisir le type de formulation qui conduira à une solution.

Lorsque la préparation d'une émulsion s'impose, il faudra choisir entre une émulsion huile dans eau (H/E ou L/H) ou une émulsion eau dans huile (E/H ou H/L) et décider du rapport phase dispersée sur phase continue.

Le choix du type d'émulsion et la teneur en phase dispersée se décident cas par cas en fonction des contraintes techniques, économiques, toxicologiques, et autres.

B - Méthodologie du choix des surfactifs

Deux méthodes peuvent être utilisées :

- la méthode fondée sur le HLB et le HLB critique
- la méthode fondée sur l'établissement d'un diagramme ternaire : eau-surfactif-huile .

B - 1 Méthodes fondées sur le HLB et le HLB critique

1/ Notion de HLB ou balance hydrophile-lipophile

1 - 1/ Définition

La balance hydrophile-lipophile d'un surfactif ou HLB est un système de classification des surfactifs mis au point par GRIFFIN. La valeur du HLB d'un surfactif est une fonction directe de l'importance de la partie hydrophile dans sa molécule.

Si le HLB est inférieur à 10, les surfactifs sont lipophiles;

Si le HLB est supérieur à 10, les surfactifs sont hydrophiles.

La valeur du HLB des surfactifs est généralement comprise entre 1 et 40.

1-2/ Intérêt du HLB

Sa connaissance facilite le choix d'un surfactif au moment de l'emploi. Très approximativement, on peut admettre les domaines d'utilisation suivant le HLB:

Emulsionnants E/H----- 3 à 6

Mouillants----- 7 à 9

Antimoussants----- < 8 (surtout 1,5 à 3)

Emulsionnants H/E----- 8 à 18

Détergents----- 13 à 15

Solubilisants----- 15 à 18

2 / Notion de HLB critique

2-1/ Définition et généralités

Contrairement à la notion de HLB qui est une caractéristique des surfactifs, la notion de HLB critique est, elle, une caractéristique des phases lipophiles.

Le HLB critique d'une phase lipophile correspond au HLB du mélange d'émulsionnants qui, dans des conditions opératoires bien précises, permet d'obtenir avec cette phase et de l'eau, l'émulsion la plus stable. Le HLB critique est encore appelé HLB optimal ou HLB requis.

Les HLB critiques sont, d'après GRIFFIN, et comme les valeurs HLB, des valeurs additives, c'est à dire des valeurs qui permettent de connaître le HLB critique

d'un mélange de deux ou plusieurs huiles en prenant en considération la proportion des différentes huiles dans le mélange.

2-2/ Détermination du HLB critique

La détermination du HLB critique d'une phase huileuse ne peut se faire que par voie expérimentale. Elle consiste à réaliser une série d'émulsions contenant chacune un mélange de surfactifs de HLB différents. Le HLB du mélange de surfactifs fournissant l'émulsion la plus stable est considéré comme le HLB critique de l'huile utilisée.

Cette détermination peut se dérouler selon les trois étapes suivantes:

-- Première étape : fabrication de mélanges d'émulsionnants de HLB connues dont l'un est doit être lipophile et l'autre doit être hydrophile.

On prépare avec ces émulsionnants un certain nombre de mélanges de HLB différents.

Pour connaître les concentrations respectives des deux émulsionnants à utiliser dans les mélanges, on fait appel à la formule :

$$HLB_m = \frac{HLB_a \cdot X_a + HLB_b \cdot X_b}{X_a + X_b}$$

HLB_m : valeur du HLB du mélange que l'on désire obtenir

HLB_a : valeur du HLB de l'émulsionnant lipophile

HLB_b : " " hydrophile

X_a : poids de l'émulsionnant lipophile

X_b : " " hydrophile

-- Deuxième étape : fabrication d'émulsions à différents HLB.

On prend chacun des mélanges d'émulsionnants réalisés au HLB choisi. On prépare avec chacun deux une émulsion avec l'huile dont on veut déterminer la valeur

du HLB. On a ainsi une émulsion préparée avec un mélange d'émulsifiants de HLB différentes.

Le mode de fabrication doit être strictement identique pour toutes les émulsions.

-- Troisième étape : recherche de l'émulsion présentant les propriétés caractéristiques du HLB critique.

Plusieurs critères d'appréciation peuvent être employés , mais pour une détermination de routine du HLB critique, les tests les plus employés sont :

. l'examen macroscopique qui permet de prévoir la valeur du HLB critique ;

. la mesure de la taille des particules qui permet de les préciser ;

. et la détermination de la stabilité qui permet de la confirmer . Cette détermination consiste essentiellement , pour la recherche du HLB critique , à mesurer la conductivité des émulsions .

B - 2 Méthodes fondées sur l'établissement d'un diagramme ternaire : eau-surfactif-huile

Les émulsions ne sont qu'un des systèmes pouvant apparaître si on mélange en diverses proportions de l'eau , un agent de surface et de l'huile , en l'occurrence ici , une drogue à huile essentielle .

Pour avoir une vue d'ensemble de tous les systèmes obtenus, il est intéressant de recourir au diagramme ternaire .

Etablissement et emploi du diagramme ternaire

La représentation graphique est fondée sur l'utilisation d'un triangle équilatéral. Dans le diagramme ternaire illustré par la figure 5, les trois sommets du triangle correspondent aux constituants A, B, C et les trois côtés aux mélanges binaires AB, BC, CA.

Figure 5 :

Dans un mélange ternaire tel que celui qui est représenté par le point M dans la figure, les proportions des constituants A, B, C sont données par les distances respectives du point M aux côtés BC, CA, AB, chacun étant gradué de 0 à 100 %.

En menant par M les parallèles aux trois côtés, on lit ainsi successivement en b le pourcentage de B, en c le pourcentage de C, en a le pourcentage de A.

Par convention :

- le sommet du haut du triangle représente l'émulsifiant,
- le sommet en bas à droite représente l'huile,
- le sommet en bas à gauche représente l'eau.

On prépare dans un premier temps tous les mélanges émulsifiant-huile dans des proportions variant de 10 en 10 % ; à l'émulsifiant pur et aux neuf (9) mélanges

obtenus on ajoute des quantités d'eau variant de 10 en 10 % . On obtient ainsi une centaine de mélanges qui suffisent à couvrir l'ensemble du diagramme .

Selon les mélanges plusieurs phases se forment . parmi les méthodes les plus facilement utilisables pour les reconnaître , deux sont surtout employés :

- L'examen au microscope polarisant qui permet de voir si la phase observée est isotrope ou anisotrope et , dans ce dernier cas , de préciser sa texture ;

- La mesure de la conductivité qui permet elle , de vérifier si le milieu continu est aqueux ou huileux .

L'obtention d'un diagramme ternaire permet donc de déterminer la zone des émulsions .

C - Techniques d'émulsification

L'agent émulsionnant est dissous dans l'une des phases ou dans les deux phases dans le cas des mélanges d'émulsionnants de solubilités différentes .

L'émulsion peut être préparée en additionnant soit l'huile dans l'eau , soit l'eau dans l'huile .

Diverses méthodes sont utilisées selon l'importance de l'énergie nécessaire pour réduire la phase dispersée en gouttelettes fines . De nombreux appareils et modèles, tant au stade du laboratoire , qu'à l'échelle industrielle sont disponibles . Ces appareils peuvent être classés en :

- mélangeurs simples ,
- moulins colloïdaux ,
- homogénéiseurs ,
- appareils générateurs d'ultrasons .

-- Les dérivés de la cellulose : ce sont la méthylcellulose , la carboxyméthylcellulose sodique et la poudre de cellulose qui sont utilisés comme agents émulsionnants H/E ou agents de suspension .

-- Les protéines : ce sont la gélatine , la caseine du lait et les protéines d'amande.

-- Les alginates , pectines , gélose , carragaheen , dextrines : Ils donnent des solutions colloïdales douées d'une certaine viscosité d'ou leur emploi comme agents de suspensions , épaississants et stabilisants des émulsions du type H/E .

-- Les saponines

-- Les stérols : ceux utilisés sont le cholestérol , les alcools de lanoline et la lanoline elle même.

-- Les lécithines du jaune d'oeuf ou de graines de soja .

A - 2 Les surfactifs ou agents tensio-actifs

1 - Introduction

Les surfactifs sont des substances naturelles ou synthétiques. Ce sont des corps caractérisés par la présence dans leur molécule de deux parties : une partie hydrophile et une partie lipophile . En présence de deux liquides non miscibles, l'une aqueuse , l'autre huileuse , ils viennent se placer à l'interface ou ils s'orientent de telle sorte que la partie hydrophile se trouve dans l'eau et la partie lipophile dans l'huile.

Ces surfactifs sont les plus utilisés comme agents émulsionnants grace à leurs nombreuses propriétés .

2 - Propriétés des agents de surface

§ Ils diminuent la tension superficielle d'une solution c'est à dire l'énergie superficielle libre de la surface de cette solution .

§ Ils diminuent la tension interfaciale entre deux phases non miscibles .

§ ILs sont aptes : à

- faciliter la formation d'une émulsion. Ce pouvoir émulsionnant ainsi défini, n'est pas une valeur absolue liée à chaque agent de surface; il n'a de sens que pour un système de phases liquides déterminé et ne s'applique qu'à ce système;

- former une mousse (pouvoir moussant);
- la mouillance ou tendance à s'étaler sur une surface (pouvoir moillant);
- provoquer une dispersion (pouvoir dispersant);
- promouvoir la détergence (pouvoir détergent);
- et à donner à certains corps peu solubles dans le solvant pur une

solubilité apparente, par association micellaire (pouvoir solubilisant);

§ Certains possèdent des propriétés bactériostatiques et mêmes bactéricides.

3 - Classification

Le classement le plus rationnel , à l'heure actuelle, est celui fondé sur le caractère ionique des agents de surface.

Il existe quatre (4) classes d'agents de surface qui sont :

- les agents de surface anioniques ,
- les agents de surface cationiques ,
- les agents de surface amphotères ,
- les agents de surface non ioniques .

Dans chacun de ces groupes , une classification par famille chimique a été établie.

a/. Agents de surface anioniques

Les agents de surface anioniques sont définis comme étant des "agents de surface possédant un ou plusieurs groupements fonctionnels s'ionisant en solution aqueuse pour fournir des ions organiques chargés négativement et responsables de l'activité de surface ". Les agents de surface anioniques peuvent être divisés en cinq groupes .

Ces agents de surface n'agissent qu'en milieu alcalin : ils sont très irritants et présentent de nombreuses incompatibilités , notamment avec les agents de surface cationiques . .

b/. Agents de surface cationiques

Les agents de surface cationiques sont définis comme étant "des agents de surface possédant un ou plusieurs groupements fonctionnels s'ionisant en solution aqueuse pour fournir des ions organiques chargés positivement et responsables de l'activité de surface " .

Ces agents de surface n'agissent qu'en milieu acide , sont encore plus irritants que les précédents et présentent également des incompatibilités .

c/. Agents de surface amphotères ou ampholytes

Les agents de surface amphotères sont définis comme étant " des agents de surface possédant deux ou plusieurs groupements qui peuvent , selon les conditions du milieu , s'ioniser en solution aqueuse en conférant au composé le caractère d'agent de surface anionique ou cationique " (157).

Ces agents sont stables et actifs à tous les pH et présentent un peu moins d'incompatibilités que les précédents .Toutefois , ils peuvent être légèrement irritants car ils associent les inconvénients d'une double fonction anionique et cationique .

Ces agents sont stables et actifs à tous les pH et présentent un peu moins d'incompatibilités que les précédents .Toutefois , ils peuvent être légèrement irritants car ils associent les inconvénients d'une double fonction anionique et cationique .

d/ . Agents de surface non ioniques

Les agents de surface non ioniques sont définis comme étant " des agents de surface ne donnant pas naissance à des ions en solution aqueuse. La solubilité dans l'eau des agents de surface non-ioniques est due à la présence dans leur molécule de groupements fonctionnels ayant une forte affinité pour l'eau " (157). Ils sont classés suivant la liaison qui unit la partie hydrophile et la partie lipophile de la molécule .

Ces agents de surface sont stables et actifs quel que soit le pH , compatibles avec les trois séries précédentes . et relativement peu irritants , notamment ceux possédant une chaîne hydrocarbonée longue , un nombre important d'oxyde d'éthylène et une liaison ester .

On distingue les agents de surface non ioniques :

- à liaison ester
- à liaison ether
- et à liaison amide

Dans chaque classe , nous citerons ceux inscrits à la pharmacopée française.

d - 1 - Les non ioniques à liaison ester

-- Esters de glycol et d'acide gras

Citons les stéarates d'éthylèneglycol , de propylèneglycol et de diéthylèneglycol.

Ce sont des stabilisateurs d'émulsions , des gélifiants et des opacifiants dans les shampoings , les lotions et les crèmes.

-- Esters du glycérol et d'acide gras

Citons le monostéarate de glycérol.

Ce sont surtout des émulsionnants L/H . Sont utilisés à la fois en cosmétologie et dans l'industrie alimentaire

-- Esters de polyglycérol et d'acide gras

Ce sont des émulsionnants L/H ou H/L .

-- Esters de polyéthyléneglycol et d'acides gras

Ils sont utilisés principalement comme émulsionnants L/H mais aussi comme dispersants et lubrifiants .

-- Esters de saccharose et d'acides gras

Ils sont employés comme émulsionnants L/H et sont caractérisés par une excellente tolérance cutanée .

Les esters lauriques sont de bons moussants et des nettoyants . Ils sont utilisés comme solubilisants , comme détergents doux et comme émulsionnants . Ils sont assez bien bien tolérés et rapidement biodégradés . Leur principal inconvénient est leur prix de revient .

-- Esters de saccharose et de triglycérides

Ils présentent les mêmes applications que les esters de saccharose et d'acides gras .

-- Esters de sorbitanne et d'acide gras

Agents de surface à tendance lipophile , ils sont essentiellement utilisés comme émulsionnants H/L et comme stabilisants .

Ils sont connus sous les noms commerciaux de Span^o ou Montane^o .

Leur emploi est très diversifié :

- . utilisés dans les émulsions H/L pour usage topique et dans les pommades;
- . utilisés dans l'industrie textile comme lubrifiants et adoucissants;
- . inhibiteurs de corrosion et des dispersants des pigments .

-- Esters de sorbitanne polyoxyéthylénés ou esters de sorbitanne polyéthoxylés

Ils sont parfois appelés polysorbates ou esters de polyoxyalkylène polyols .

Ce sont principalement des émulsionnants L/H , des moussants et des solubilisants : ils sont utilisés pour solubiliser , par exemple , certaines essences dans les eaux de Cologne et certains antiseptiques dans les shampoings.

Ils sont également employés dans l'industrie textile comme agents anti-électricité statique et lubrifiants des fibres .

Leurs applications sont donc très nombreuses : ils sont très largement employés dans les domaines pharmaceutiques , cosmétiques et alimentaires , et sont rencontrés également en agriculture , dans l'industrie .

d - 2 - Agents de surface non ioniques à liaison éther

-- Ethers de polyoxyéthylèneglycol et d'alkylphénol

Ce sont surtout de bons mouillants et des détergents . Ils sont parfois utilisés comme émulsionnants L/H ou H/L .

Ils sont moins bien tolérés par la peau que les agents de surface non ioniques à liaison ester du fait de la présence dans la peau d'estérases .

-- Ethers de polyoxyéthylèneglycol et d'alcoolgras

Ce sont des émulsionnants ainsi que des solubilisants.

d - 3 - Agents de surface non ioniques à liaison amide

Ils sont utilisés comme stabilisateurs de mousse . Ce sont de plus des épaississants , des émulsionnants et des mouillants .

Ils entrent dans la composition de shampoings et de bains moussants .

Les principaux agents de surface non ioniques sont indiqués dans le **tableau 8**. Les autres non ioniques présentent peu d'applications industrielles .

Tableau 8 : Les agents de surface non ioniques

4 - Drogues à huiles essentielles et agents de surface

L'émulsification des drogues à huiles essentielles revient essentiellement à résoudre le problème de la solubilisation des huiles essentielles . Cette solubilisation dépend à la fois de l'huile essentielle et de l'agent de surface (158) .

4 - 1 Influence du produit à solubiliser (135, 21, 5)

La nature de la substance à solubiliser influence la solubilisation . Parmi les facteurs qui interviennent il faut citer :

- le poids moléculaire : plus il est faible plus la solubilisation est grande,
- la longueur de la chaîne : plus elle est faible plus , plus également la solubilisation est grande ,
- la structure de la molécule : une double liaison et une cyclisation facilitent la solubilisation .

Cependant il est plus aisé, en pratique, de considérer surtout la polarité de la substance à solubiliser : plus la substance est polaire plus la solubilisation est importante .

Enfin quelque soit la nature de l'huile essentielle , une augmentation de température, dans certaines conditions , a le plus souvent un effet favorable sur la quantité solubilisée .

4 - 2 Influence de l'agent de surface (135)

- L'agent de surface choisi doit être soluble dans l'eau ou dans le solvant de la substance à solubiliser.

- L'agent de surface doit dissoudre la substance à solubiliser afin de former un mélange homogène : ainsi l'agent de surface sera d'autant plus hydrophile que la substance à solubiliser sera polaire .

a. Influence du type d'agent de surface

--Ce sont essentiellement les agents de surface non ioniques qui , ont fait l'objet d'applications pratiques pour la solubilisation des essences et parmi ceux-ci les esters et notamment les polysorbates (90, 48).

L'emploi d'agents de surface non-ioniques est dû à leur très faible toxicité. C'est dans cette classe que se trouvent les agents de surface utilisés par voie orale et par voie injectable, même intraveineuse; ils agissent quel que soit le pH, ils présententrelativement peu d'incompatibilités et le nombre de composés d'hydriphilie différente est important.

L'emploi de polysorbates , plus particulièrement, est peut être dû au fait qu'ils sont inscrits à la Pharmacopée mais aussi, comme l'ont montré certains travaux (122), parce que la présence de noyaux sorbitane augmente le pouvoir solubilisant.

-- Les agents de surface cationiques ont été quelquefois employés . Ce sont essentiellement des sels d'ammonium quaternaires. Ils allient à leurs qualités de solubilisants celle de bactéricides .

Le choix d'un agent de surface cationique comme solubilisant proscrit l'utilisation par voie orale de la solution obtenue (158).

-- Les agents de surface anioniques ont été quelquefois utilisés pour solubiliser des essences (5) .

Pour un pouvoir solubilisant optimal, certains auteurs (164).préconisent d'utiliser un mélange d'agentde surface non-ionique et d'agent de surface anionique.

Comme avec les agents de surface cationiques, l'emploi d'un agent de surface anionique proscrit , là encore, l'utilisation de la solution obtenue par voie orale (158).

b . Influence de la valeur HLB

L'importance de la partie hydrophile, donc du HLB a une influence primordiale.

Les agents de surface qui possèdent un pouvoir solubilisant ont un HLB compris entre 15 et 18 (59).

Toutefois quelques auteurs (119) pensent que pour certains agents de surface la chaîne polyoxyéthylénée doit contenir un nombre optimal de groupement oxyde d'éthylène : au delà le pouvoir solubilisant diminue.

Le HLB de l'agent de surface doit être d'autant plus élevé que le produit à solubiliser est polaire et inversement . Toute huile essentielle possède donc une valeur optimal de solubilisation (124) .

PARTIE II :

ETUDE EXPERIMENTALE

AVANT - PROPOS

Notre étude expérimentale s'est effectuée successivement :

- au laboratoire de pharmacie galénique de la faculté de pharmacie ,
- au laboratoire de matière médicale et de pharmacognosie de la faculté de pharmacie,
- au laboratoire de biochimie du professeur Guedé guina de la faculté des sciences et techniques,
- au laboratoire de physiologie et de biologie animales de la faculté des sciences et techniques ,
- au laboratoire de toxicologie de la faculté de pharmacie,
- au laboratoire de pharmacologie de la faculté de pharmacie,
- au laboratoire national de la santé publique et de la population .

Ces laboratoires nous ont permis :

- d'une part , de disposer de matériels et de protocoles expérimentaux;
- d'autre part , de mettre au point des formes galéniques à moindre coût et d'utilisation quotidienne de *Lippia multiflora* dans le traitement de l'hypertension artérielle en Côte d'Ivoire.

Face à l'arsenal thérapeutique, composé essentiellement de médicaments à base de produits chimiques à action hypotensive , nous avons tenu à apporter un plus en proposant des formes galéniques à base de plante à action hypotensive .

Dans l'optique de vérifier la qualité des plantes récoltées dans le cadre de nos travaux, une série de tests a été effectuée :

- tests physico-chimiques
- test sur la pression artérielle
- test sur l'ECG
- tests de toxicité .

OBTENTION ET CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA DROGUE VEGETALE

I - RECOLTE DE LA PLANTE

La plante a été récoltée dans la région de Toumodi au mois de mars 1994. Le transport s'est effectué dans des conditions garantissant l'intégrité chimique de la plante.

II - TRAITEMENT DE LA PLANTE

Le traitement de la plante, pour l'obtention d'une drogue pure de bonne conservation, va nécessiter les opérations de séchage, de pulvérisation et d'extraction.

II - 1 Opérations de séchage et de pulvérisation

II - 1 - 2 Matériels

- Matériel végétal

Nous avons utilisé les feuilles fraîches du *Lippia multiflora*.

- Matériel technique

- Mortiers traditionnel et de laboratoire
- Tamis

II - 1 - 3 Techniques

- de séchage

Aussitôt au laboratoire , les feuilles sont séchées à la température du laboratoire pendant 24 heures; elles sont ensuite placées au soleil pendant 24 heures . On obtient des feuilles bien sèches.

- de pulvérisation

Les feuilles sèches sont d'abord pillées dans nos mortires traditionnels , puis réduites en poudre à l'aide des mortiers de laboratoire.

La poudre grossière obtenue est tamisée , de façon à éliminer les déchets et obtenir une poudre plus ou moins fine.

II - 2 EXTRACTION

II - 2 - 1 Introduction

Les choix de la méthode et du solvant d'extraction , en vue des essais pharmacologiques , ont été inspirés par des recherches antérieures (141) qui ont montré que :

- l'extrait méthanolique est plus actif que l'infusé aqueux . Il a fallu , selon l'auteur , à peu près 10 fois plus de feuilles pour préparer un infusé aqueux ayant une activité similaire de celle de l'extrait méthanolique .

- l'infusé aqueux provoque une chute tensionnelle rapide et brève , alors que sous l'action de l'extrait méthanolique , l'hypotension se maintient à son niveau maximal pendant un certain temps .

Ainsi la méthode de macération avec pour solvant le méthanol a été retenue .

II - 2 - 2 Matériel

- Le matériel végétal : constitué de la poudre de feuilles sèches de *Lippia multiflora* .

- L'appareillage qui comprend :

- un agitateur magnétique
- un rotavapeur (photo et figure)
- des erlenmeyers
- un entonnoir
- du papier filtre et du coton
- et des ballons pour évaporation .

II - 2 - 3 Méthode

100 grammes de poudre de feuilles sèches sont agités avec 2 litres de méthanol dans un erlenmeyer . La macération se fait à l'aide d'un agitateur magnétique . Après 24 heures d'agitation à 50° C , la solution est filtrée sur du coton puis sur du papier filtre.

Le filtrat est concentré à sec dans un évaporateur rotatif sous pression réduite et à la température de 50° C .

Cette évaporation sous vide s'effectue jusqu'à élimination totale du méthanol de la drogue .La recherche de méthanol est celle décrite à la pharmacopée française 10e édition.

II - 2 - 4 Résultats

Le pourcentage d'extrait obtenu a été calculé pour trois extractions espacées de 1 mois l'une de l'autre . Cela nous permet d'avoir une idée de l'influence du temps de conservation sur le rendement d'extraction .

Les valeurs données dans le tableau () sont les moyennes de trois essais .

	1ere extraction	2eme extraction	3eme extraction
Poudre de feuilles (g) sèches de Lippia mult	100	100	100
Méthanol (litres)	2	2	2
Volume de solution (l) obtenue après 24 h	2,5	2,5	2,5
Volume de solution évaporée (litres)	1,75	1,70	1,80
Poids de l'extrait (grammes)	20,5	19,8	20
Pourcentage d'extrait (%)	14,64	14,56	13,89

Tableau : Tableau récapitulatif de divers préparations à des temps différents.

Le pourcentage de l'extrait a été calculé en faisant une règle de trois :

soit V_1 : le volume de soluté obtenu
 V_2 : le volume de soluté évaporé
 P_1 : le poids de la poudre de feuilles
 P_2 : le poids d'extrait
 $P\%$: le pourcentage d'extrait

$$P\% = P_2 / V_2 \cdot V_1 / P_1 \cdot 100$$

Interprétation :

Le pourcentage d'extrait obtenu ne varie pas avec la durée de conservation de la poudre de feuilles de Lippia multiflora.

En moyenne le pourcentage d'extrait obtenu est de 14,7% .

Photo : Rotavapeur

III - CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE DE L'EXTRAIT

III - 1 Caractères organoleptiques

L'extrait a une odeur semblable à celle de l'essence de romarin.

Il est verdâtre , de consistance fluide à la température ordinaire , mais se solidifie à une température supérieure à 25°C.

III - 2 Réactions de caractérisations

III - 2 - 1 Méthodes

1. Recherche de stérols par la réaction de Liebermann (131)

- 100mg d'extrait sont dilués dans 5 ml de chloroforme
- Filtrer
- Ajouter au filtrat 2 ml d'anhydride acétique et 3 à 4 gouttes d'acide sulfurique concentré.

Cet essai est effectué avec une solution chloroformique témoin de cholestérol qui donne la coloration

1. Recherche des polyphénols par la réaction au chlorure ferrique

- 100 mg d'extrait sont diluées dans 2 ml de méthanol
- Ajouter une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique à 2%.

On effectue un essai avec une solution alcoolique d'acide gallique qui donne la coloration

1. Recherche des flavonoides par la réaction dite à la cyanidine

- 100 mg d'extrait sont dilués dans 2 ml de méthanol
- Ajouter 5 ml d'alcool chlorhydrique et 2 ou 3 copeaux de magnésium .

On effectue un témoin avec une solution alcoolique de rutine qui donne la coloration

III - 2 - 2 Résultats

Toutes les réactions sont positives . Cela démontre le fait que l'extrait méthanolique que nous avons préparé a conservé la majorité des caractères physico-chimiques de la drogue initiale représentée par les feuilles .

IV - DETERMINATION DU PH DE L'EXTRAIT

IV - 1 Techniques

Pour effectuer cette détermination , nous avons préparé une solution en dissolvant 2g d'extrait dans 10 ml d'eau distillée .

Trois types de mesure par des méthodes différentes ont été utilisés :

- Le papier pH ;
- Le pH-mètre ;
- et le dosage de l'activité ou la basicité par l'acide chlorhydrique ou la soude en présence de phénolphtaléine .

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous . Les valeurs présentes dans le tableau sont des valeurs moyennes de 4 mesures et de dosages .

IV - 2 Resultats

Volume d'extrait utilisé	2g / 10 ml d'eau distillée
Valeur mesurée par papier pH	5
Valeur mesurée par pH-mètre	4,85
Volume de HcL versé	Pas de modification quelque soit le volume versé
Volume de NaOH = X ml	5 ml
Normalité de l'extrait = Nm	0,05 N

Tableau : Le pH et la normalité de l'extrait

La normalité de l'extrait est calculée par la formule

$$Nm = \frac{0,1 N \cdot X}{10}$$

0,1 N : normalité de NaOH
X : volume de NaOH
10 ml : volume de la solution d'extrait

IV - 3 Interprétation des résultats

Le pH de l'extrait est acide (pH : 4,85).

La normalité est faible et inférieure à 0,1 N . Cet extrait , du fait de sa faible acidité , sera plus ou moins bien toléré par le mileu gastrique .

ETUDES PHARMACOLOGIQUES

Ces études pharmacologiques repondront à plusieurs objectifs :

Le contrôle de l'activité antihypertensive du lippia multiflora , Mold ,
Verbénacées . En effet cette plante a déjà fait l'objet d'études pharmacologiques
antérieures qui ont prouvé son activité antihypertensive (141) .

Le contrôle de la qualité des souches de plante recueillie .

La détermination des doses efficaces de l'extrait méthanolique du Lippia
multiflora .

Et la détermination de l'activité cardiaque de l'extrait méthanolique .

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L 'EXTRAIT METHANOLIQUE DE LIPPIA MULTIFLORA SUR LA PRESSION ARTERIELLE

I - MATERIELS

I - 1 Matériel biologique

I - 1 - 1 Matériel animal

Les cobayes de sexe mâle ou femelle ont servi à l'expérimentation . Ils ont été stockés à l'animalerie du département de biologie et physiologie animales .

Ils sont gardés en semi-liberté et observés pendant deux semaines . Cela nous permet de sélectionner les sujets sains , résistants , sans surcharge graisseuse , d'homogénéité interindividuelle satisfaisante et normotendus .

La manipulation des animaux sera régulière afin de réduire les réactions émotives .

Nous avons retenu les cobayes de poids compris entre 450 et 600 g .

I - 1 - 2 Matériel végétal

Il est constitué de l'extrait méthanolique du Lippia multiflora .

I - 2 Matériel technique

I - 2 - 1 Matériel opératoire

Le matériel utile comprend :

- un plateau de contention avec 5 attaches
- des ciseaux de Mayo (section et dilacération)
- des pinces à dissection à mors plat (préhension)

- un clamps bulldog
- du cotton
- du fil de tresse
- des seringues reliés à des catéthers
- une solution de NaCl 9‰
- une solution d'éthyl uréthane 20 %
- une solution physiologique de Mac-even. La solution de NaCl 9 % est

le solvant de dissolution de notre extrait.

La solution d'éthylmethane 20 % est préparée à partir de 20 g de cristaux d'éthylméthane pour 100 ml d'eau distillée.

Cette solution anesthésique est administrée à la dose de 1 g / kg.

La solution physiologique de Mac Even est préparée à partir des solutions mères.

Sa composition est la suivante :

Le glucose est dissous peu avant l'utilisation de la solution. Cette solution est ensuite héparinée à raison de 2 g d'héparine pour 50 ml de solution.

La solution de NaCl 9 % est le solvant de dissolution de notre extrait.

I -.2 -.2 Le Dispositif d'enregistrement de la pression artérielle de cobaye

(Figure et photo)

Le dispositif utilisé est le polygraphe Beekman de type 12.611 qui permet de visualiser les pressions systoliques (maximum) et les pressions diastoliques (minimum) sur papier dont la vitesse de déroulement est réglée à 2,5 mm / seconde.

Cet appareil comporte 8 voies et peut enregistrer, outre la pression artérielle, plusieurs phénomènes (électrocardiogramme, variation de la température corporelle...)

Figure 1. Dispositif d'enregistrement de la pression artérielle de cobaye

1. Cobaye
2. Table de dissection
3. Capteur de la pression artérielle
4. Seringue servant à faire la surpression
5. Cathéter introduit dans la carotide
6. Seringue servant à injecter la solution à tester
7. Polygraphe Beckman
8. Moteur
9. Encrier
10. Stylet inscripteur

Photo : Polygraphe Beckman

II. TECHNIQUE EXPERIMENTALE

La technique utilisée est celle de la canulation de la carotide appelée méthode sanglante.

1. Le cobaye est anesthésié à l'éthylméthane (20 %) à raison de 1g / kg de poids corporel.

Calculs pour l'anesthésie d'un cobaye de 500g.

- calcul de la dose à injecter :

$$1 \text{ g} \times \frac{500}{1000} = 0,5 \text{ g}$$

- volume de la solution d'éthyle méthane à injecter

Le volume à injecter à un cobaye de 500 g est de 2,5 ml

2. Sur l'animal anesthésié, on met d'abord en évidence la jugulaire. Cette jugulaire est intulée avec un cathéter relié à une seringue contenant du Mac even hépariné. Ce dispositif permet l'administration directement dans le sang de la solution de l'extrait méthanolique préparée avec le NaCl .

3. Après s'être assuré que le circuit contenant le liquide anticoagulant est exempt de bulle on procédera à l'intubation de la carotide avec un cathéter de polyéthyléno.

Ce cathéter est relié à un capteur spécial de la pression, connecté au polygraphe Beckman.

L'enregistrement de la pression artérielle de cobaye montre des oscillations qui correspondent aux pulsations du coeur.

Ces oscillations cardiaques développent une enveloppe globale qui met en évidence le niveau de la pression minimum (pression systolique).

Les paramètres hémodynamiques étudiés sont l'amplitude de la pression artérielle (en mm unité arbitraire (u.a)) et la fréquence cardiaque (cycles / mm).

III. RESULTATS EXPERIMENTAUX ET DISCUSSION

III-1 Résultats des essais préliminaires

Au cours des essais préliminaires, nous avons recherché la dose à partir de laquelle la baisse de pression artérielle est observée au delà de 15 mn.

Nous avons utilisé 3 cobayes différents par essai. Chaque essai fait l'étude de deux doses différentes.

Pour chaque essai préliminaire, nous présenterons qu'un groupe de 3 enregistrements obtenus sur un cobaye.

1. Essais préliminaires n°1

Dans le tableau N°11, est résumée l'évolution des paramètres hémodynamiques observées au cours de 3 essais sur 3 cobayes différents pour des doses de 15 mg/kg et 25 mg/kg.

Sur la figure 8, nous avons 3 enregistrements réalisés sur un cobaye :

A : enregistrement normal

A1: enregistrement après administration d'une dose de 15mg/kg de poids corporel de cobaye

A2 : enregistrement après administration d'une dose de 25 mg/kg de poids corporel

DOSES		Fréquence cardiaque (cycle/mn)	Pression artérielle (mm unité arbitraire)	Durée de la baisse de la P.A (secondes)
15 mg/kg	1 ^{er} cobaye			
	.N	285	41	12
	.AT	285	39	
	2 ^{ème} cobaye			
	.N	300	39	10
	.AT	300	37	
	3 ^{ème} cobaye			
	.N	270	50	13
.AT	270	47		
25 mg/kg	Moyenne			
	.N	285	43	12
	.AT	285	41	
	1 ^{er} cobaye			
	.N	285	41	27
	.AT	285	38	
	2 ^{ème} cobaye			
	.N	300	39	24
.AT	300	37		
25 mg/kg	3 ^{ème} cobaye			
	.N	270	50	30
	.AT	270	48	
	Moyenne			
	.N	285	43	27
	.AT	285	41	

Tableau n°11: Activité de l'extrait méthanolique aux doses de 15mg/kg et 25 mg/kg sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle du cobaye normotendu

A.1

A.2

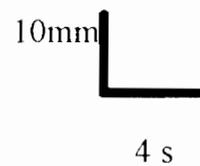


Figure 8 : Enregistrements à 15 et 25 mg / Kg

2. Essais préliminaires n°2

Dans de tableau 12 , est résumée l'évolution des paramètres hémodynamiques observées au cours de 3 essais sur 3 cobayes différents pour des doses de 40 mg /kg et 50 mg /kg.

Sur les figures 9 et 10, nous avons 5 enregistrements réalisés sur un cobaye.

En B , l'enregistrement normal

En B1 , l'enregistrement immédiatement après administration d'une dose de 40mg /kg de poids corporel.

En B2 , l'enregistrement qui présente le retour à la normale de la P.A pour une dose de 40mg /kg de poids corporel.

En B3 , l'enregistrement immédiatement après administration d'une dose de 50mg /kg de poids corporel.

En B4, l'enregistrement de la P.A 15 mm après administration de la dose de 50 mg /kg.

DOSES		Fréq . cardiaque (cycle/mn)	P. A(en mm unité arbitraire)	Durée de la baisse de la P.A(en secondes)
40 mg/kg	<u>1er cobaye</u>			
	. N	225	40	300
	. A.T	225	38	
	<u>2e cobaye</u>			

	. N	255	43	330
	. A.T	255	40	
	<u>3e cobaye</u>			
	. N	240	38	240
	. A.T	240	36	
	<u>Moyenne</u>			
50 mg/kg	-N	240	40	300
	- A.T	240	38	
	<u>1er cobaye</u>			
	. N	225	40	>900
	. A.T	210	37	
	<u>2e cobaye</u>			
	. N	255	43	>900
	. A.T	255	39,5	
	<u>3e cobaye</u>			
	. N	240	38	>900
	. A.T	240	35	
	<u>Moyenne</u>			
-N	240	40		
-A . T	235	37	>900	

Tableau 12 :Activité de l'extrait méthanolique aux doses de 40 mg /kg et 50 mg

B

B 1

B .2

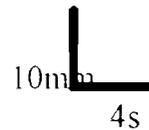
10mm 

Figure 9 : Enregistrements normal , et après 40 mg / Kg 4 s

B .3

B . 4

Figure 10 : Enregistrements à 50 mg /Kg



Récapitulatif

Des quatre doses étudiées 15 ; 25 ; 40 ; 50 mg /kg de poids corporel, seule la dose de 50 mg /kg entraîne une baisse de pression artérielle dont la durée d'action est supérieure à 15 minutes.

Ainsi pour les essais de recherche de la dose efficace, nous commencerons la prospection à partir de la dose de 50mg /kg de poids corporel de cobaye.

III. - 2 Résultats des essais de recherche de la dose efficace

Nous retiendrons comme dose efficace, la dose qui permet une diminution progressive de la pression artérielle et aboutit après 45 minutes de traitement à une diminution de 50 % de la P.A.

Nous avons utilisé 3 cobayes par dose .

Les essais ont été effectués sur la gamme de doses suivante :

50 mg /kg, 75 mg /kg, 100 mg/kg, 125 mg /kg.

Pour chaque dose, nous avons considéré les enregistrements après 15 minutes et 45 minutes.

Dans les tableaux 13 , 14 , 15 , 16 sont résumées respectivement les évolutions des paramètres hémodynamiques observées aux doses de 50 ; 75; 100 ; et 125 mg /kg.

Les figures 11 , 12 , 13 , 14 présentent respectivement les enregistrements aux doses de 50 ; 75 ; 100 et 125mg /kg.

		1er Cobaye	2e Cobaye	3e Cobaye	Moyennes
Fréquence Cardiaque (cycles/mn)	Normale	255	270	240	255
	à 15 mn	255	270	240	255
	à 45 mn	240	255	225	240
	% de variation à				

	15 mn	0	0	0	0
	% de variation à 45 mn	5,88 %	5,55 %	6,25 %	5,88 %
Pression artérielle (mm unité arbitraire)	Normale	20	30	24	24,66
	à 15 mn	18	28	22	22,66
	à 45 mn	17	26	20	21
	% de variation à 15 mn	10 %	6,66 %	8,33 %	8,11%
	% de variation à 45 mn	15 %	13,33 %	16,66 %	14,84 %

Tableau 13 : Activité de l'extrait méthanolique de *Lippia multiflora* à la dose de 50 mg / Kg de poids corporel de cobaye sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez le cobaye normotendu , aux temps de 15 et 45 mn après administration .

C .

C . 1

C . 2

Figure 11 : Enregistrements à 50 mg / Kg



C : Enregistrement normal

C . 1 : Enregistrement après 15 mn

C . 2 : || 45 mn

		1er Cobaye	2e Cobaye	3e Cobaye	Moyennes
Fréquence	Normale	240	255	285	260

Cardiaque (cycles/mn)	à 15 mn	240	255	285	260
	à 45 mn	225	240	270	245
	% de variation à 15 mn	0	0	0	0
	% de variation à 45 mn	6,25 %	5,88 %	5,26 %	5,76 %
Pression artérielle (mm unité arbitraire)	Normale	36	40	27	34,33
	à 15 mn	32	35	24	30,33
	à 45 mn	19	24	14	19
	% de variation à 15 mn	11,11 %	12,5 %	11,11 %	11,65 %
	% de variation à 45 mn	47,22 %	40 %	48,14 %	44,65 %

Tableau 14 : Activité à la dose de 75 mg / Kg

D .

D . 1

D . 2

Figure 12 : Enregistrements à 75 mg / Kg



D : Enregistrement normal

D . 1 : Enregistrement après 15 mn

D . 2 : || 45 mn

		1er Cobaye	2e Cobaye	3e Cobaye	Moyennes
Fréquence	Normale	225	195	200	207
Cardiaque	à 15 mn	225	195	200	207

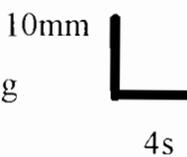
(cycles/mn)	à 45 mn	210	180	185	192
	% de variation à 15 mn	0	0	0	0
	% de variation à 45 mn	6,66 %	7,89 %	7,50 %	7,25 %
Pression artérielle (mm unité arbitraire)	Normale	44	40	42	42
	à 15 mn	31	27	29	29
	à 45 mn	23	19	21	21
	% de variation à 15 mn	29,55 %	32,5 %	31, %	31, %
	% de variation à 45 mn	47,72 %	52,5 %	50 %	50 %

Tableau 15 : Activité à la dose de 100 mg / Kg

E .

E . 1

E . 2

Figure 13 : Enregistrements à 100 mg / Kg 

E : Enregistrement normal

E . 1 : Enregistrement après 15 mn

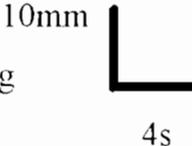
E . 2 : || 45 mn

		1er Cobaye	2e Cobaye	3e Cobaye	Moyennes
Fréquence Cardiaque (cycles/mn)	Normale	195	225	240	220
	à 15 mn	195	225	240	220
	à 45 mn	180	210	225	205

F . 1

F . 2

Figure 11 : Enregistrements à 125 mg / Kg



F : Enregistrement normal

F . 1 : Enregistrement après 15 mn

F . 2 : || 45 mn

Recapitulatif

Tous les résultats sont récapitulés au tableau 17.

La figure 15 présente l'histogramme des pourcentages de variation de la fréquence cardiaque à 15 et 45 mn après l'administration à des doses différentes de l'extrait méthanolique de L.m.

La figure 16 présente l'histogramme des pourcentages de variation de la pression artérielle à 15 et 45 mn

III - .3 Discussion

Toutes les doses uniques étudiées entraînent une faible variation de la fréquence cardiaque.

Le pourcentage de variation de la pression artérielle sous l'action de l'extrait méthanolique du *Lippia multiflora* est dose dépendante et est également fonction du temps après administration.

Toutes les doses uniques (50, 75, 100, 125 mg /kg) étudiées entraînent une baisse de la pression artérielle aussi bien à 15 minutes qu'à 45 minutes après l'administration.

La dose de 50 mg /kg n'entraîne pas une baisse suffisante de la pression artérielle.

La dose de 75mg /kg entraîne une faible diminution à 15 minutes de la P.A. Cette diminution est ensuite élevée à 45 minutes mais n'atteint pas les 50 %.

La baisse de la P.A, à la dose de 100 mg /kg, est importante à 15 minutes (> 15%) et atteint les 50 % à 45 minutes.

La baisse de la P.A, à la dose de 125mg /kg, atteint déjà les 50 % à 15 minutes après l'administration.

Doses	Pourcentage de variation de la fréquence cardiaque à		Pourcentage de variation de la pression artérielle à	
	15 mn	45 mn	15 mn	45 mn
50 mg/ Kg	0	5,88 %	8,11 %	14,84 %
75 mg/Kg	0	5,76 %	11,65 %	44,65 %
100 mg/Kg	0	7,25 %	31 %	50 %
125 mg/Kg	0	6,82 %	50 %	65 %

Tableau 17 : Activité de l'extrait méthanolique de L.m sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez le cobaye normotendu, à doses différentes et à divers temps après l'administration.

Figure 15 : Histogramme des pourcentages de variation de la fréquence cardiaque (F . C)

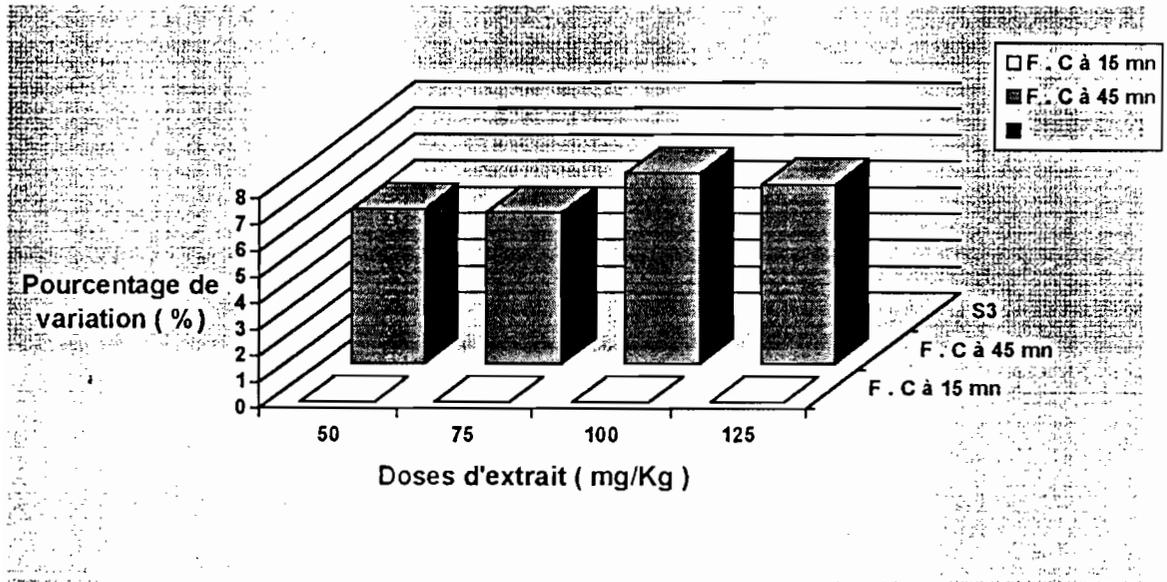
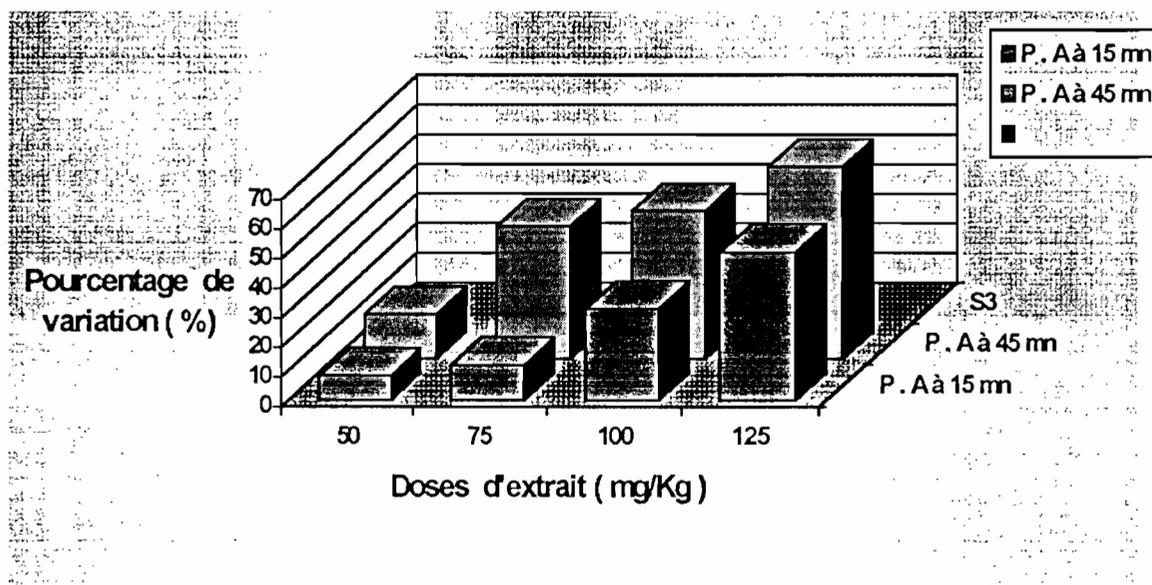


Figure 16 : Histogramme des pourcentages de variation de la pression artérielle (P . A)



IV. CONCLUSION

Nous éliminons les doses de 50 mg /kg et 125 mg/kg parce qu'elles entraînent respectivement une faible diminution et une baisse trop élevée de la pression artérielle.

Entre les doses de 75 et 100 mg /kg, nous considérons comme dose efficace la dose de 100 mg /kg.

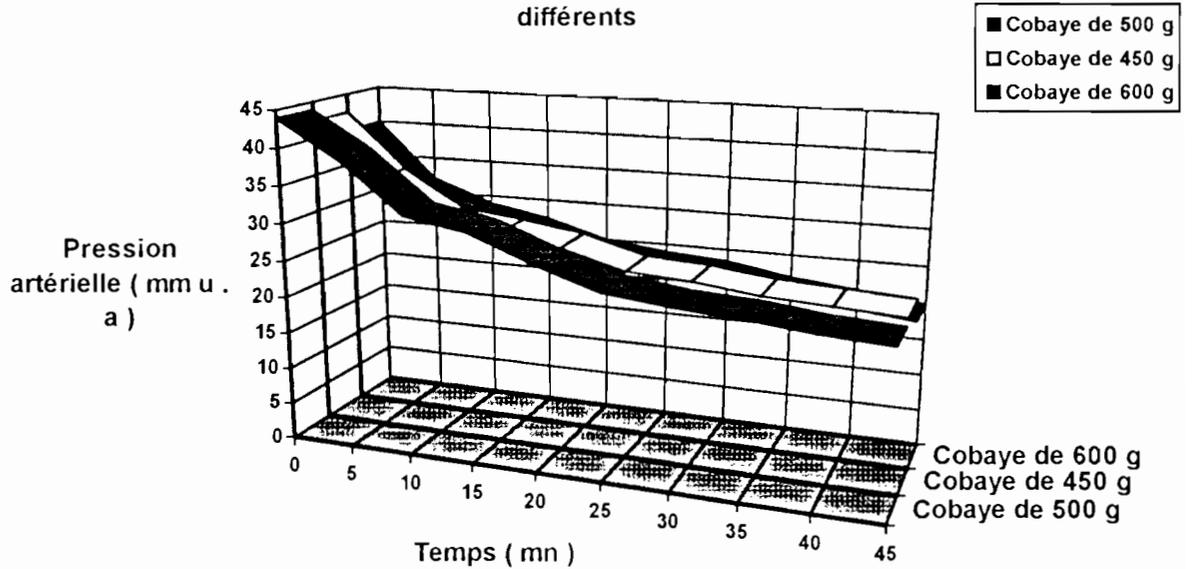
En effet, cette dose de 100 mg /kg entraîne une baisse importante de la pression artérielle dans les quinze (15) premières minutes (>15 %) ; cette diminution est ensuite progressive pour atteindre les 50 % à 45 minutes après l'administration.

Du point de vue thérapeutique, cette dose est intéressante parce qu'elle est ni faible, ni trop élevée.

La figure 17 montre la progression de la baisse de la pression artérielle de cobaye, à chaque 5 minutes à la dose de 100 mg /kg.

Pour la suite de nos travaux, nous retiendrons cette dose de 100 mg /kg.

Figure 17 : Evolution de la modification au cours du temps de la pression artérielle de cobaye à la dose de 100 mg/Kg chez des cobayes de poids différents



TEST HEMODYNAMIQUE DE L'EXTRAIT METHANOLIQUE DU LIPPIA MULTIFLORA SUR L'ELECTROCARDIOGRAMME DE COBAYE

I. BUT DU TEST

L'objectif de ce test est de répondre à une question :

L'extrait méthanolique, à la dose efficace de 100 mg /kg, a-t-il un effet direct ou indirect sur le fonctionnement du coeur ?

II . MATERIELS

II - 1 Matériel biologique

Nous avons utilisé le même matériel biologique que pour le test de la pression artérielle.

II. - 2 Matériel technique

II. - 2 - 1 Matériel opératoire

En plus du matériel opératoire énuméré pour le test de la P.A, nous avons également utilisé :

- la pâte à ECG (electrode cream demargue HELLIGE)
- des aiguilles
- des pinces
- du papier photosensible à ECG

II - 2 - 2 Dispositif d'enregistrement de l'electrocardiogramme de cobaye (photo 5)

L'activité électrique du cobaye, recueillie entre des électrodes placées au niveau du creux de la patte antérieure droite et du sinus sterno-costal gauche, est proche de celle obtenue en dérivation II chez l'homme (bras droit - jambe gauche).

Photo 5 : Dispositif d'enregistrement de l'électrocardiogramme de Cobaye

III - . TECHNIQUE EXPERIMENTALE

1. Le cobaye est anesthésié à l'éthyluréthane (20 % à raison de 1 g /kg de poids corporel ;
2. La jugulaire est ensuite mise en évidence puis intubée avec un cathéter pour permettre l'administration de nos solutions ;

3. Les creux des quatre pattes sont soigneusement rasés de tous les poils. Ils sont ensuite imprégnés de pâte à ECG et placés au contact des électrodes grâce aux pinces et aux aiguilles ;

4. Les électrodes sont reliés au dispositif d'enregistrement.

Nous avons travaillé aux caractéristiques suivantes :

- . vitesse de déroulement du papier à ECG et de 2,5 mm /s
- . sensibilité 2 cm/mV
- . Tarrage II
- . chauffage maximum

IV - RESULTATS

Afin de pouvoir comparer les résultats obtenus, nous avons calculé les intervalles PR, RT, ST, et TP selon le mode suivant :

$$PR = PqR$$

$$RT = R(s)T$$

$$ST = sT + \frac{1}{2} T$$

$$TP = TP + \frac{1}{2} T.$$

Les tests ont été réalisés pour les doses de 100 et 200 mg / Kg .

Les figures 18 et 19 donnent respectivement les tracés ECG de cobaye pour les doses de 100 et 200 mg/Kg .

Chaque dose a été testée sur trois cobayes de poids différents .

Nous ne constatons aucune variation de l'électrocardiogramme de cobaye aussi bien pour la dose efficace (100 mg/Kg) que pour deux fois cette dose .

A

A'

A''

Figure 18 : Electrocardiogramme de cobaye à la dose de 100 mg/Kg:

A : Tracé normal

A' : Tracé 15 mn après injection de la dose

A'' : Tracé 40 mn après injection de la dose

B

B'

B''

Figure 19 : Electrocardiogramme de cobaye à la dose de 200 mg/Kg

B : Tracé normal

B' : Enregistrement après 15 mn

B'' : Enregistrement après 45 mn

V - CONCLUSION

La dose de 100 mg d'extrait méthanolique de *Lippia multiflora* par Kilogramme de poids corporel de cobaye , alors qu'elle entraîne une baisse de moitié de la pression artérielle de cobayé à 45 mn après injection , ne produit aucun effet sur le coeur dans ce même temps .

ETUDES DE TOXICITE

Deux fois cette dose efficace n'a également aucun effet sur le coeur .

Nous avons effectué deux sortes d'études de toxicité :

- Une étude de toxicité aigue par administration orale ;
- Une étude de toxicité cardiovasculaire.

L'étude de la toxicité cardiovasculaire s'est faite par observation de l'electrecardiogramme (ECG) avant et après administration de doses très élevées de l'extrait méthanolique de *Lippia multiflora* .

Le choix de la voie orale comme voie d'administration pour l'étude de la toxicité aigue, a été inspiré par le fait que les formes galeniques préparées sont des formes orales.

ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE PAR ADMINISTRATION ORALE

I - . INTRODUCTION

L'étude de la toxicité aigue consiste à déterminer le degré d'agressivité d'une substance administrée à doses élevées en une ou plusieurs fois.

Elle recherche, d'une part les limites de l'inocuité du produit, et d'autre part, essaie de mettre en évidence les fonctions ou organes atteints lorsque la dose administrée quitte la zone thérapeutique pour entrer dans la zone toxique.

La réponse obtenue est du type « tout ou rien ».

Le critère le plus important est la dose léthale ou dose mortelle.

On determine une dose léthane 50 ou DL 50 qui est la dose produisant 50 % de mortalité.

II - MATERIELS ET METHODE

II - 1 Matériels

II - 1 - 1 Matériel animal

Nous avons utilisé des souris blanches.

8 lots de 4 souris ont servi à l'expérience. Ces lots sont homogènes de sorte à évaluer l'effet toxique de l'extrait méthanolique sans préjuger de la taille des animaux.

4lots de 4 souris ont servi à chaque serie d'essais.

<u>Lots</u>	<u>Poids des souris en grammes</u>			
A	19,5	20	20,5	20
B	21	21,5	20,5	21
C	22	22,5	21,5	22
D	21,5	22,5	22	22

Tableau 18 : Poids des souris pour la première série d'essais.

<u>Lots</u>	<u>Poids des souris en grammes</u>			
A1	22	21	22,5	22,5
B1	21	20,5	21,5	21
C1	21,5	22,5	22	22
D1	20,5	21	21	21,5

Tableau 19 : Poids des souris pour la deuxième série d'essais.

II - 1 - 2 Matériel végétal

A partir de l'extrait méthanolique, nous avons préparé deux gammes de concentrations.

Le milieu de dissolution utilisé est de l'eau distillée.

	Solution 1	Solution 2	Solution 3	Solution 4
Quantité d'extrait méthanolique de L.M (g)	0,17	0,34	0,67	0,84
Volume d'eau distillée utilisée (ml)	5	5	5	5

Exemple : calcul de la dose d'extrait méthanolique par kilogramme de poids corporel de souris, lorsqu'on administre la solution 1 à 0,6 ml /20 g de poids de souris.

1 ml de solution 1 renferme 34 mg d'extrait méthanolique

=> 0,6 ml de solution 1 renferme 20,4 mg d'extrait méthanolique (E.M)

=> 20,4 mg E.M pour 20 g de poids corporel de souris

x 1000 g de poids corporel de souris

$$x = \frac{20,4}{20} \times 1000 = 1,02 \text{ g}$$

Ainsi donc, lorsqu'on administre 0,6 ml de la solution 1 (S . 1) (34 mg /ml) à une souris de 20 g cela équivaut à une dose de 1 g /kg de poids corporel de souris.

Le tableau (22) fait le récapitulatif de la gamme de doses (g /kg) utilisée au cours de cette étude de toxicité aigue par voie orale.

	S . 1	S . 2	S . 3	S . 4	S . 5	S . 6	S . 7	S . 8
Conc. des solutions (mg d'extrait /ml d'eau .d)	34	68	134	168	334	400	500	668
Doses (g .d'extrait								

/Kg de poids corporel de souris)	1	2	4	5	10	12	15	20
--------------------------------------	---	---	---	---	----	----	----	----

Tableau 22 : Gamme de doses (g /kg) d'extrait méthanolique utilisée au cours des études de toxicité aigue.

III - RESULTATS

A l'issue de la première serie d'essai, nous avons observé aucun décès. cela nous a emmené à entreprendre une deuxième serie d'essais qui a aboutit à un résultat identique (aucun décès).

IV - CONCLUSION

L'extrait méthanolique du lippia multiflora n'est pas toxique par voie orale. Sa toxicité aigue est pratiquement nulle à des doses très élevées chez la souris.

ETUDE DE LA TOXICITE CARDIOVASCULAIRE

I - INTRODUCTION

La plupart des effets toxiques cardiovasculaires sont dûs à des médicaments prescrits pour des affections cardiovasculaires, et correspondent à une activité pharmacologique excessive du produit (ex : hypotension majeure avec un antihypertenseur, etc...).

Il est donc parfois difficile de décider à quel moment une activité thérapeutique cardiovasculaire devient un effet toxique.

Les altérations de l'ECG sont les principales manifestations cardiotoxiques (22).

Il est impératif de différencier les modifications spécifiques dues aux effets pharmacologiques des effets toxiques du produit testé.

En particulier il est essentiel de détecter les effets sur la conduction et la durée des potentiels d'action qui ne laissent pas de trace anatomopathologique.

La toxicité cardiaque peut se manifester au plan électrocardiographique par des arythmies, des troubles de la conduction, des modifications de voltage et / ou des troubles de la reproduction.

II - MATRIELS

II - 1 Matériel biologique

Même matériel biologique que pour le test de la P.A.

II - 2 Matériel technique

Même matériel technique que pour le test ECG.

III - TECHNIQUE EXPERIMENTALE

Même technique expérimentale que pour le test ECG.

IV - RESULTATS EXPERIMENTAUX

La gamme de dose étudiée est la suivante :

400 mg /kg ; 600 mg /kg ; 800 mg /kg ; 1 g /kg.

Nous avons utilisé un cobaye par dose et avons effectué des enregistrements à 10, 15 et 30 minutes.

Les figures 20 , 21 , 22 , 23 donnent respectivement les enregistrements ECG aux doses de 400 , 600 , 800 et 1 g /kg aux temps T. 10 , T. 15 et T. 30.

Les tableaux 23 , 24 , 25 , 26 donnent respectivement les variations des intervalles PR , RT , ST et TP pour les quatre doses au cours des trois temps .

V. DISCUSSION ET CONCLUSION

FORMULATIONS GALENIQUES

Dans cette dernière partie de nos travaux , nous avons réalisé deux formes galéniques à base d'axtrait méthanolique à activité hypotensive de *Lippia multiflora* , Moldenke , Verbénacées , utilisée en medecine traditionnelle comme antihypertenseur

Les formes galéniques qui ont fait l'objet de nos travaux sont les émulsions et les gélules à libération prolongée .

L'émulsion obtenue a fait l'objet d'une étude galénique et d'une évaluation biopharmaceutique .

Les gélules préparées ont quand à elles fait l'objet d'une évaluation biogalénique et biopharmaceutique .

A la fin de ces travaux , nous avons procédé , sur le plan biopharmaceutique, à une étude comparative des deux formes galéniques obtenues .

FORMULATION D'UNE EMULSION A BASE
D'EXTRAIT METHANOLIQUE DE LIPPIA
MULTIFLORA

I - PREFORMULATION

Elle consiste essentiellement à faire les choix :

- du type d'émulsion le mieux adapté
- de l'agent émulsionnant
- et des techniques d'émulsification .

Une fois réalisée l'émulsion de base , nous procéderons aux choix du conservateur , de l'édulcorant et de l'aromatisant .

Le choix des matières premières s'est porté sur :

- celles couramment utilisées dans les émulsions à base d'huiles essentielles ;
- celles disponibles au laboratoire de Pharmacie galénique ;
- et celles à faible prix d'achat .

Ce choix a été conditionné par des contrôles de qualité .

I- 1 PRINCIPE ACTIF

Extrait méthanolique de *Lippia multiflora* , Mold , Verbénacées .

.Extrait fluide à la température ordinaire et de consistance dure à une température $> 27^{\circ} \text{C}$;

.peu soluble dans l'eau ;

.saveur amère et odeur semblable à celle de l'essence de Romarin .

I - 2 CONTROLE DE QUALITE DES MATIERES PREMIERES

Nous avons procédé au contrôle physicochimique des matières premières utilisées dans notre formulation .

Il a permis d'identifier et de caractériser nos matières premières .

Les résultats sont regroupés au tableau

Matères premières	Propriétés physico-chimiques	Usage
Monolaurate de polyoxyéthylène sorbitane ou polysorbate 20 (Tween 20)	liquide huileux, jaune-brunâtre , limpide. miscible à l'eau, à l'éthanol et au méthanol, insoluble dans l'huile grasse .	Agent émulsionnant et solubilisant

Ref. ATLAS Lot n° A-6494	Forme une mousse abondante par agitation avec 10ml d'eau à 50°C	
Monoléate de polyoxyéthylène sorbitane ou polysorbate 80 (Tween 80) Ref. SEPPIC MONTANON Lot 275	Liquide limpide, huileux, jaunâtre, miscible à l'eau, à l'éthanol et insoluble dans l'huile grasse . Forme une mousse abondante par agitation avec 10ml d'eau à 50°C. Additionné à 5% en volume d'eau de brome , le mélange se décolore .	Agent émulsifiant et solubilisant
Acide ascorbique Ref. Gilfrer et Barbezal n° 3796	Poudre cristalline sensiblement blanche, inodore, facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther . pH de la solution aqueuse : 2,5	Conservateur anti-oxydant
Saccharinate sodique Ref. n° 31 0836 lot 69099 Coopération pharmaceutique française	Poudre cristalline blanche, faiblement aromatique, de saveur sucrée très prononcée ; facilement soluble dans l'eau et le méthanol, insoluble dans l'éther .	édulcorant

Tableau : résultats des contrôles physico-chimiques des excipients utilisés .

I - 3 ESSAIS DE FORMULATION

I - 3 - 1 PREPARATION DE L'EMULSION DE BASE eau - surfactif - drogue

I - 3 - 1 - 1 Choix du type d'émulsion le mieux adapté

C'est le système huile dans eau qui est choisi .

En effet , l'eau présente de nombreux avantages : c'est le liquide le plus accessible , le moins cher , il est non toxique et non inflammable .

Nous avons choisi de réaliser des émulsions à faible teneur en phase interne comprenant :

- une teneur en eau $>$ ou $=$ 60 %
- une teneur en agent émulsionnant $<$ ou $=$ 20 %
- et une teneur en principe actif comprise entre 20 et 30 %
(représente la phase interne)

I - 3 - 1 - 2 Choix du groupe d'agents émulsionnants

Les agents cationiques et anioniques sont éliminés parce qu'ils ne sont pas tolérés par la voie orale .

Parmi les surfactifs non ioniques disponibles , les esters de Sorbitane et d'acide gras , et les esters de Sorbitane polyoxyéthylénés ou polysorbates sont les plus accessibles économiquement .

L'extrait méthanolique de *Lippia multiflora* est très peu soluble ; ainsi les surfactifs utilisés doivent avoir un bon pouvoir solubilisant .

Nous éliminons donc les esters de Sorbitane et d'acide gras qui sont des épaississants et possèdent un faible pouvoir solubilisant .

Les agents émulsionnants sélectionnés sont :

- le Monolaurate de polyoxyéthylène sorbitane (Tween 20)
- le Monoléate de polyoxyéthylène sorbitane (Tween 80)

I - 3 - 1 - 3 Choix de l'ordre d'addition des phases

Le choix s'est fait par expérimentation.

a/ Le matériel

- une balance électrique
- des capsules
- des pipettes jaugées
- un mortier et un pilon en porcelaine
- une spatule

b/ Mode opératoire

Nous avons préparé une fraction de 2g d'émulsion .

Les différentes quantités ont été pesées à la balance et les volumes mesurés à la pipette jaugée .

les mélanges ont été effectués dans le mortier .

c/ Protocole expérimental

1er essai

- 1 : Préparation d'une solution eau + surfactif
- 2 : Addition de la solution eau + surfactif à l'extrait méthanolique

2e essai

- 1 : Préparation du mélange surfactif + extrait

2 : Addition de l'eau au mélange surfactif + extrait

c/ Résultats

du 1er essai : solubilisation lente et difficile; elle nécessite une grande énergie;

du 2e essai : Très bonne solubilisation et nécessite peu d'énergie .

d/ Conclusion

L'ordre d'addition des phases pour la suite de nos opérations est le suivant

1. mélangeage de l'extrait + le surfactif dans un mortier
2. l'eau est ensuite ajoutée progressivement sous agitation au mélange extrait + surfactif .

I - 3 - 1 - 4 Choix de l'agent émulsionnant

Ce choix va se faire par la détermination du HLB critique .

Rappelons que le HLB critique de la phase lipophile correspond au HLB du mélange d'émulsionnants qui , dans des conditions opératoires bien précises , permet d'obtenir avec cette phase et de l'eau , l'émulsion la plus stable .

Cette détermination du HLB critique va nécessiter trois étapes :

1ere étape : fabrication de mélanges d'émulsionnants de HLB connus;

2e étape : fabrication d'émulsions à différents HLB;

3e étape : recherche de l'émulsion présentant les propriétés caractéristiques de l'HLB critique .

1 . Matériel

- mortiers et pilons en porcelaine
- Balance électrique

- Capsule
- éprouvette
- spatule

2 . Protocole expérimental

2 . 1 Fabrication du mélange d'émulsionnants

Pour connaître le HLB du mélange d'émulsionnants , on fait appel à la formule :

$$HLB_m = \frac{HLB_a \cdot X_a + HLB_b \cdot X_b}{X_a + X_b}$$

HLB_m : valeur du HLB du mélange que l'on désire obtenir

HLB_a : -----de l'émulsionnant le plus lipophile (tween 80 dont le
HLB = 15)

HLB_b : ----- le plus hydrophile (tween 20 dont
le
HLB = 16,7)

X_a : poids du tween 80

X_b : poids du tween 20

Chaque mélange préparé a un poids de 1g.

Le tableau présente tous les mélanges d'émulsionnants et leur HLB .

	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Quantité en g de	1	0,8	0,6	0,4	0,2	1
- Tween 80	0	0,2	0,4	0,6	0,8	0
- Tween 20						
HLB calculé du	15	15,34	15,68	16,02	16,36	16,70

mélange						
---------	--	--	--	--	--	--

Tableau : HLB des mélanges préparés

2.2 Fabricaion d'émulsions à différents HLB

On aréalisé des émulsions ayant un pods global de 2g et dont la composition standard est la suivante :

60 % eau

20 % extrait

20 % mélange de tweens

3. Résultats

l'extrait se solubilise bien dans tous les mélanges de tweens préparés .

Mais sur le plan macroscopique , les émulsions préparées avec un seul tween ont un meilleur aspect ; ces émulsions ont aussi l'avantage d'être de préparation plus aisée et plus rapide .

De plus il revient plus économique de travailler avec un seul tween qu'avec un mélange de deux tweens .

Ainsi pour la suite de nos travaux , les essais se feront sur les émulsions préparées avec un seul tween .

I - 3 - 1 - 5 Recherche des proportions des trois phases (eau, surfactif, drogue) aboutissant à l'émulsion de base présentant la plus grande stabilité

Pappelons qu'une émulsion de base est une émulsion constituée uniquement d'une phase lipophile (extrait méthanolique), d'une phase hydrophile (eau) et d'un surfactif.

La détermination de l'émulsion de base présentant la plus grande stabilité va se faire par tâtonnement en faisant varier les proportions des trois constituants.

Les critères d'appréciation utilisés sont :

- la facilité de solubilisation du mélange phase lipophile + surfactif dans l'eau ;
- l'examen macroscopique ;
- le contrôle de la structure ;
- le contrôle de la stabilité aux tests physico-chimiques .

A - Matériel

- Mortiers et pilons de porcelaine
- balance électrique , capsule, éprouvette, spatule
- bain-marie
- centrifugeuse
- viscosimètre d'engler
- microscope optique
- conductivimètre

B - Protocole expérimental

B - 1 Réalisation de mélanges binaires surfactif + extrait

La teneur en surfactif utilisé est $<$ ou $=$ 50 % dans tous les mélanges binaires préparés .

Nous avons préparé des mélanges binaires de 1g de poids .

Le critère d'appréciation utilisé pour la sélection des meilleurs mélanges binaires préparés est la facilité ou non de la solubilisation de l'extrait méthanolique dans le surfactif .

Les tableaux présentent respectivement les résultats obtenus avec le tween 20 et le tween 80 .

	Mélanges binaires				
	Mb1	Mb2	Mb3	Mb4	Mb5
Quantité de tween 20 (g)	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Quantité d'extrait (g)	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5
solubilisation	insuffisant e	insuffisante	bonne	bonne	bonne

Tableau

	Mb 6	Mb 7	Mb 8	Mb 9	Mb 10
Q . de tween 80 (g)	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Q . d'extrait (g)	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5
solubilisation	insuffisante	insuffisante	bonne	bonne	bonne

Tableau

Les mélanges binaires Mb1, Mb2, Mb6 et Mb7 sont éliminés parce qu'ils présentent une solubilisation qui est insuffisante . Cela est dû à la trop faible quantité de surfactif.

B - 2 Réalisation de mélanges ternaires surfactif + extrait + eau

La teneur en eau utilisée est \geq ou $=$ 60 % dans tous les mélanges préparés.

Les tableaux donnent respectivement les mélanges ternaires obtenus à partir des mélanges binaires tween 20 + extrait et tween 80 + extrait .

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

1 . ADON J. J

Formulation d'une pâte dentifrice à base d'huile essentielle à activité antibactérienne de L.M Moldenke.

Thèse de Docteur en pharmacie soutenue en 1993.

2 . AG ARYA M.

Effets physiologiques de l'extrait méthanolique de sida acuter sur la P.A et l'activité contractile des structures musculaires lisses utérine et vasculaires

DEA de physiologie animale, 1992

3 . AKE A. , ADJA N.

Plts medicinals de C.I

Convention n° 701 437 Ministre de plan,
22 décembre 1990, 1993.

4 . GORIS , A. LIOT , ANDRE GORIS, JANOT M.M

Pharmacie galénique. Tome II

5 . ALQUIER R.

The solublization of odorons produits in aquerons media. Soap Perf. 30, 80-84 , 1957.

6 . ANDARY C.

Constitution à l'étude bitanique, chimique et pharmaco dynamique d'Orobande rapum- genistae + huiel (orobanchaes).

Thèse de doctorat pharmacie , 1975.

Université de Montpellier 1.

7 . ANDRE STAMM

Opérations pharmaceutiques industriels, Travaux pratiques,
Université de Paris-Sud, 1974.

- 8 . AIACHE J. M, AIACHE S. , RENOUX R.
Initiation à la connaissance du indet .
Edition Masson.
- 9 . AIACHE J.M, AIACHE S, RENOUX R, MOHAMED K.
Le point sur les gélules. Aspects biopharmaceutiques.
Labo-Pharma-Prisl-Tech +31 , 1983.
- 10 . AIACHE J.M , DEVISSAQUET J. Ph., GUYOT H.
A.M. GLOSSAIRE - Biopharmacie , Galenique 2 , Techn et Doc ,
1978.
- 11 . ASTRUC A. : traite de chimie galenique.
Paris , Edition maloine , T. II 2ème Edition , 1928.
- 12 . BAILLON H.
Dictionnaire de botanique
Hachette édition Paris.
- 13 . BATAILLE B. , BANIAN J.P., RAHMAN L. , LIGASKI K., JACOB
M. , DURU C. , BAYLAC G., PIRECH A.
Optimisation de l'étape de sphéronisation dans la fabrication de
granules à bases de dérivés celluloses par extrusion -
sphéronisation. Journal de chimie de Belgique, 1990, 45, 2, 125-
130.
- 14 . BATAILLE B. , JACOB M., DURV C et Puech H.
Faisabilité d'un granulé à base de poudre de pancréas.
Formulation et contrôle thérapeutique.
STP PHRMA 6(1) 18-22 1990.

15 . BENTEJAC . R.

Essentials oils in antitussive and expectorant preparations.
An illustration of formulations prepared by substances of
natural origin.

16 . BENTEJAC. R.

Rôle de la galénique dans le développement des médicaments.
Pharm. Hops. Fr., 1983 , 65 , 139-143.

17 . BERIEL. H., BOITARD. M.

Pharmacodynamie spéciale.
Volume 2 . Edition par d' A. E. P. G.

18 . BESANCON. P., LAFAYE. A., FORIGOT .R.

Etude des différents degrés de précision des méthodes X2
minimum en analyse granulométrique par tamisage.
Science technique. Phar-T.B - n° 10 décembre 1984.
557-504.

19 . BOITARD. M., LARRAZ. G., H. BEVIRAL.

Pharmacodynamie spéciale..

20 . BOUQUET A . , DEBRAY M .

Plantes médicinales de C.I
Travaux et documents de l'O.R.S.T.O.M n°32 Paris 1971

21 . BREINLICH J.

dans : SHINODA - solvants properties of surfactants solutions
M DEKKER , New York , 1926

22 . BROMONT P . , LANTZ B .

Evaluation de la sécurité d'emploi des médicaments

Collection de l'Institut de recherches internationales SERVIER

sous la direction de POIRIER J-P .

Edition DOIN , 117--132

23 . BROSSARD P . , WOUESSIDJENE D .

Contrôle de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides à libération prolongée .

S.T.P Pharma 6 (10) 1990 , 728-741

24 . BROU A . N .

Etude étiologique de l'H.T.A à l'I.C.A

Thèse de doctorat en médecine

25 . BURI P .

Biodisponibilité des émulsions

Galenica 5 , Tech et Doc , 563-572

26 . CAPAN Y .

Les formes pharmaceutiques orales solides à L.P

Sciences techniques -Pharma , T .13 , 1984 , 43

27 . CARATINI Roger

Bibliothèque pratique de l'enseignant . Botanique

Edition Bordas , Paris 1983

28 . CARMENT , LE BLOND T.

Constitution à l'étude de plantes médicinales d' A. O. F. et d' A. E. F.

Thèse de Doctorat en chimie, Paris 1957.

29 . CHARMEL J. C, POELMAN M.C

Les enrobages gastroresistants.

Sciences Techn-Pharm - T.J . n°6 1976.

30 . CHEMTOB C , MATHIEU P.

Les capsules dures ou gelules : conseil de fabrication.

Les actualités pharmaceutiques , 1983 , 32-34.

31 . CHENU

Plantes médicinales tropicales et ivoiriennes.

Edition Daren. Les 2 plateaux, Abidjan, 1988.

Tomes 1, 2, 3, 4, 5.

333

32 . COHEN G.

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

S. T. P PHARMACIE 6 (HORS SERIE) 20-23, 1990.

33 . COHEN Y. (rappel physial en la pa)

Abrégé de Pharmacologie.

Edition Masson.

34 . Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicinales (C.I.O M.S)

Nomenclature internationale provisoire des maladies du sept cardiovasculaire..

Masson et compagnie, Editeurs, 1984. 16-18.

35 . Consensus d'experts.

Pour un bon usage des médicaments de l'HTA.

Revue Inscire n° 93 , février 1990.

- 36 . COSTA R, OCCHIUTO F. , CIRCOSTA C. , RAGUSA S. , BUSA G. ,
BRIGUGLIO F., TROUATO T.
Etude comparée de l'activité cardiovasculaire des jeunes pousses, des
feuilles et des fleurs de *Cratagus oxycanther*.
Plantes médicinales et phytothérapie.
Tome 20, n°2, 20(2), 1986, 115-128.
- 37 . COVOL P. , ELKIK F. , MENAD
Renine - Angiotensine et HTA, Paris.
Did Edition 1984.
- 38 . DAVID Pierre.
U. E. R des sciences pharmaceutiques.
Laboratoires de pharmacologie galénique.
3ème édition, P 887.
- 39 . DECHAZUL.
Constitution à l'étude épidémiologique de l'HTA en C.I.
Thèse Doctorat d'état en Médecine.
- 40 . DELAMARE J. , LAFITE G. , LEMAIGNEN J.F.
Dictionnaire des maladies cardiovasculaires.
Sandoz Editions , page 125.
- 41 . DESPRE A., BUXE RAAUD J.
Les inhibiteurs de l'enz de conversion.
Actualités pharmacologiques, 1990, 273.

42. DIALLO B. A.

Itinéraires thérapeutique et coût de l'H.T.A en urbain malien.

Medecine d'Afrique noire, Tome XXXXI, n°2, fev 1994, 106-107 443

43. DIALLO B.A

Profil épidémiologique de l'H.T.A en ml hospitalise à Bamako.

Medecine d'Afrique noire, Tome XXXXI, n° 2, fev 1994, 106-107.

44. DIALLO Ousmane

Méthode d'étude de la bioclispl des f. pharmaceutique destinées à la V.O.

Exemples de l'aspirine, Thèse de Doctorat en pharmacie.

Abidjan 1982.

45. DOROSZ Ph : Guide pratique des modets.

Paris, Edition Maloine, 5ème Edition, 1987.

46. DREYFUIS M.F , BROSSARD D. , CHAUMERL J-C

Contrôle de la vitesse de dissolution à partir de cp de B-blogrants par la méthode à la palette tourmenté.

STP Pharma 2(14) 247-250 1980.

47. DUGUENOIS P.

Les mdets aromatiques, leurs caractères et leurs contrôles.

Actual . pharmacie, 1979,154, 17-22.

48. ELL .O.I

Dans

SHINODA : solvants propecties of surfactant.

Solutions - M- Dekker , New-York, 1967.

49. EMBERGER L. , CHADEF AUD M.

Traite de botanique (systématique).

Masson Edition Paris 1960.

50. ENGLER A. , PRANTL K.
Die Natürlichen Pf Lauzen Familien.
Tome IV , 1897, P. 132.
51. FLORENCE A.T. , RIEG F.
L'instabilité des imulsions.
Galenia J. Technique et document.
52. FOURASTE I. , STANISLAS . E.
Conservation de drogues à huile essentielle en fonction de l'emballages.
53. FRITEL D. , FENDIER J. P. , BAGLIM A.
Tdm de l'HTA.
Paris , édition Merc Sharp à dohme, 1974.
54. GARNIER Marcel, DELAMANE Valery.
Dictionnaire des termes techniques de medecine.
21ème édition , Maloine , 1986.
55. GAYOT A . CARPENTIER M . , MEYBECK A .
Stabilisation des émulsions par les polymènes hydrophiles.
J . Pharma . Belgique , 1980 , 41 , 5 , 299-307.
- 56 . GINET
Apport des méthodes statistiques à l'interprétation des données de stabilité.
Sciences , Techniques pharm- T. W - n° 9. Novembre 1981.
403-413.
57. GOFSTEIN
Physiologie de la P. A.
Conf de cardiologie. Fascicules 8.

Librairie Maloine S .A . Paris , pages 1--10.

58. GORIS A.L. , LIOT A. , JANOT M.M et GORISAN
Pharmacie galenique.
Paris , édition Masson , 5 . II , 1988.
59. GRIFFIN W . C
Classification of surface active agents by HCB.
J-Svc. Coson. Chem , 1, 311-325, 1949.
60. GUEDON T . (Pr la def)
Hemodynamique,de l'HTA.
61. GUENST J. (Pr la def)
L'HTA indi 2 Periqueqmt H.
Pathologie medicale.
Paris, Masson , 1987.
62. GUICHARD C.
Elements de Technologie pharmaceutique.
Edition Medicale Flammarion 1967.
63. GUITARD P. , LEMBERGER H. SUCKER H.
optimisation statistique d'une formule Pharmaceutique.
Laboratoire Pharma. probl Techn 1988.
64. GUYOT - HERMANCE A.M
Tests « in vitro » de biodisponibilité des formes médicamenteuses solides (libération, dissolution, assopt°).
Science . Techn- Pharm . T.3 , n° 10, décembre 1974, 601-610.

65. HANDJANI- VILA R-M. , RONDOT B.

L'utilisation des diagrammes d'épuline de phase pour l'étude et la formulation des émulsions.

Galénica 5. Technique et documents.

66. HERGNANER R.

Chemotaxonomie des Pf lauzen.

Vol 6 , Birkhausen Verlage , Basel und Stuggant 1973.

67. HOTTON J. M , KAHN J-C

HTA et résistances périphériques, pages 3--17.

68. Htypertension artérielle.

Centre de formulation et communication.

69. JONGLAND J. , PoYEN B. , RODOR I., CALLAND M.C, JEAN PH. , THOMAS H.

Eléments psychiques des mdets prescrits chez l'hypertendu .

J . Pharmacie. Cliniques. Ther, 1990.

70. KERHARO J , ADAM J.

Pharmacologie Sénégalaise traditionnelle.

Edition Vigot . Paris, 1973.

71. KERHARO J. , BRUGUET A.

Plts médicinaux et toxiques de la lm et de Haute-Volta.

Edition Vigot, Paris 1950.

72. LAFAYE A. , BESANGON R. , FRIGOT P.

Interprétation mathématique des résultats d'analyses granulométrique.

Sciences Techn . Pharm- Tome 13- n°9- 1984, 159-167.

73. LAFFITE . N et RABBATE J.

Etude des essences de *L. advensis* H.

Chimique Industr. , 1940, 43, 365-367.

74. La lettre du cardiologue - Hors serie.

Système 1993, 12-13.

75. Le Chat P. , LARGIER G. , POVVEIS B. VINCENS M., WEBER
S. (Rappel physiol D.A)

Pharmacologie médicale, Paris, Masson, 1989.

76. Le Grand G.

Manuel de préparation en pharmaceutique l'usage des élèves préparateurs,
étudiants en Pharmacie et maître d'apprentissage.

Edition Masson, 9^o édition, 1982.

77. Le AIR A.

Pharmacie galénique et maîtrise de la qualité du médicament.

Science- Technique Pharmace. Tome 9- n^o 9. Nov 1980, 41.

78. LE HIR Main.

Vers l'officialisation de l'essai de dissolution.

Science- Techn. Pharm- Tome 10- n^o 1, 1981, 19-22.

79. LE HIR A.

Abrégé de Pharmacie galénique. Edition Masson.

2^{ème}, 5^{ème}, et 6^{ème} Edition.

2^{ème} Edition , 91-108.

5^{ème} Edition , 165-170.

6^{ème} Edition , 211-227.

80. LEQUEUENE M. , AKA GILLE D.
Eléments de pathol medicale (Pr le def).
Paris , Flammarion.
81. LENEGRE J., SOULIE P.
Maladie de l'appareil cardiovasculaires.
Tome II. Flammarion.
82. LETROUREY R.
Manuel de botanique forestière Afrique tropicale.
Edition Nogent , Paris, 1979.
83. LUONG A.T.T
Appareillages et procédés de fabrication.
Galenica J. Technique et Document.
84. MAIGA M.A., A.G. RHALY A.
Epidemiologie de l'HTA.
Medecine d'Afrique noire, Tome XXXVI, n° 03.
Mars 1989, 224-229.
- 85.MARCON L.
Méthodes d'études des agents de surface.
Galenica 5. Technique et documentation.
86. MAURICE J.
Formes galenique et plantes Pharmaceutiques.
Les actualités Pharmaceutiques 1981.
87. MEYER P. (Def)
HTA : mec clinique et traitements m.

Paris , Flammarion, Medecine -Science.

88. MEYER P (Def P.A)

Physiologie humaine.

Paris, Flammarion, Medecine-Science, 1978.

89.MOLDENKE H.N

New and noteworthy plants.

Phytologie 1949, Vol 3, n° 4, 168-169.

90. MONTE-BOVI A.J

The use of solubized oils in the préparation of certain galenicals.

J. A. P.A Pratical Pharmacy. 12, 107-108, 1950.

91. N'CHO SEKA THEODORE

Essai de formulation galenique et évaluation biopharmaceutique des plantes utl
en medecine traditionnelle pour le titment des ulcerr gastuduodenary.

Thèse de Docteur en Pharmacie.

92. NOAMESSI B.K, ADEBAYO G.J, B AM GBOSSE O.A.

The vasecular actions of aquerius extrait of L. M. Plants medic.

1975, 3, 256-258.

93 . NOBOU N. D.

Evaluation biopharmaceutique et formulation galénique de deux extraits
de plantes utilisés en pharmacopée traditionnelle .

Thèse de docteur en pharmacie présentée en 1993

94 . NONAKA G . , NISHIOKA I.

Bitter phenyl propanoid glycosides from conandun ramoides

phytochemistry 1977, 16, 205-267

- 95 . ORECHIONI A. , PUISEUX F. , SEILLER M.
Notions de HLB et de HLB critique
Galenica 5. Tech et Doc .
- 96 . OSTERMANN G. , ANDREJAK M. , GARCIA P.H , HARY L.
Les inhibiteurs calciques : mecanismes d'action et propriété
pharmacologique
Tempo Med , 1987
- 97 . OYENIYI O. , AGBE
Soil organic water and yield of forest and tree crops plant and soil
1980, 57 , 61-67
- 98 . PALFREY L. , SABETAY S. et PETIT P.
L'huile essentielle de Lippia adoensis
Chim . indus , 1940, 43, 367-370
- 99 . PARIS M. Hurabielle
Abrégé de matière médicale
Tomes 1 et 2
Edition Masson , Paris , 1981
- 100 . PAULIAN de Felice L.
Guide de l'étude de quelques plantes tropicales.
Edition Gauthier - Villars , Paris, 1967
- 101 . Pharmacopée Française
VIII e Edition , 1976

- 102 . Pharmacopée Française
IX e Edition , 1976
- 103 . Pharmacopée Française
X e Edition , 1983
- 104 . Pharmacopée Française
X e Edition , 1988
- 105 . Pharmacopée Française
X e Edition , 1990
- 106 . PERROT E.
Matières premières usuelles du règne végétal
Thérapeutique , hygiène , industrie 2e volume
Edition Masson , Paris
- 107 . PEYRON
Les agents de surface en aromatisation
XIVe journées en aromatisation
Labo-Pharm-Probl techn - 31 , 332 , 83 , 521-530
- 108 . PLANO
Contribution à l'étude de *Lippa multiflora* Moldenke (Verbénacées)
Thèse de doctorat . Pharm , Toulouse 3 . 1984
- 109 . PLORIN P. F , DELVAR
Le traitement anti-hypertenseur . Moyens et méthodes
Coeur 2000 , 1980 , 4 , 148-152

110 . PUISEUX F. , SEILLER M .

Avant -propos : Agents de surface et émulsions
Galenica 5 . Tech et Documentation

111 . RABATE J.

Etude des essences de Lippia adoensis Hoecht
Revue botanique . Appl Agric Trop , 1938, 18, 201, 250-254

112 . REYNIER J-P. , FONDARI J. , BOVIS A .

Méthode d'interprétation statistique des résultats de tests de dissolution
Labo-Pharma-Problèmes et Techniques n° 308 Avril 1981 , 245-251

113 . ROUSSOS J .

Formulation des émulsions
Galenica 5 . Tech et doc

114 . RUCKEBUSCH Y.

Physiologie . Pharmaceutique . Thérapeutique animales
Maloine S.A Paris

115 . SAFAR M. , PANNIER B. , LAURENT S.

Le traitement de l'HTA , reponses aux questions des praticiens
Paris , Ed Pil, Bayer Pharma , 1986

116 . SAFAR M. , ROLAND E.

Traitement médical de l'HTA
Guide thérapeutique pratique

Paris , J.P . Bailler , 1981

117 . SAFAR M. , WEISS Y., ROLAND E. , SCHMITT H .

Les antihypertenseurs in dir Giroud J-P et collaborateurs

Pharmacologie clinique , bases thérapeutiques

Edition Expansion scientifique , 1978

118 . SAGON J.

Contrôles et conditionnement des émulsions

Galenica . Tech et Doc

119 . SHINODA K et KUNIEDA

Conditions to produce so cailed microémulsions , factors to innease the solubility of oil and water by solubilizer .

Collors interf . Csi , 42 , 381-387, 1973 .

120 . SICHE J-P , DE GAUDEMARIS R. , RIACHI M. , MALLION J-M

Mesur de la pression artérielle sous contrainte : methodologie et intérêt clinique

Plublication Sandoz : HTA actualités n°23 , 31

121 . SIMON A.

HTA essentielle . Stratégie d'emploi des médicaments antihypertenseurs

La revue de medecine interne , Sept 1986 , Tome XII , n°4 , 433-440

122 . SJOBLOM L.

dans Shinoda -solvants properties of surfactants solutions

M dekker - New-York , 1973

123 . SOHOUENOU D'assomption

Contribution à l'observance thérapeutique dans l'HTA

Thèse de doctorat d'état en médecine

124 . STRIHNSE S.J et LANGET M.

Application of the solubilisation of essential oils

Soap Perf . Coson . 34, 461-472, 1961

125 . SUC J-P

Le rein coupable et victime

Coeur et santé , 1988, Janvier n°spécial

126 . TAFFOUREAU M.

Gélules d'hier et d'aujourd'hui

Les actualités pharmaceutiques n° 195 , 1983, 35

127 . TCHERDAKOFF

Examen d'un hypertendu

Conférences de cardiologie . Fascicule 16

Librairie Maloine S.A Paris , 72

128 . TINGTAD Janes E.

Essais de dissolution en vue de « l'optimisation de la formulation et du
contrôle de routine »

Sci . Tech - Pharm - T.7 - n°4 - Avril 1975 , 177-200

129 . Travaux pratiques de pharmacie galénique

Faculté de Pharmacie . Abidjan . 5e année

- 130 . Travaux pratiques de pharmacie galenique
Faculté de pharmacie . Abidjan . 4e année
- 131 . Travaux pratiques de pharmacognosie
Faculté de pharmacie . Abidjan . 3e année 1995
- 132 . Travaux pratiques de physiologie animale
Faculté des sciences et techniques . Abidjan . Maîtrise
- 133 . Travaux pratiques de physiologie animale
Faculté de pharmacie . Abidjan . 3eannée , 1992
- 134 . VABE Franck S .
Valorisation des substances naturelles
Thèse de docteur en pharmacie , 1993
- 135 . VAUTION C.
Les agents de surface . Classification
Galenica 5 . Tech et documentation
- 136 . VEILLARD M.
La formulation ou le choix des excipients
S.T.P Pharma 6 (hors-série) 29-36 , 1990
- 137 . VIAL- BERNASCONI A-C , DOELKER E . , BURI P.
Gélules à libération modifiée : formes divisées et monolithiques
S.T.P Pharma 4 (5) 397-409 , 1988

- 138 . Vocabulaire des agents de surface . Termes et definitions
Comité international des dérivés tensio-actifs
Commission de terminologie , 2e Edition , Paris , 1972
- 139 . WAEBER B. , HAYOZ D. , BURNIER M. , NUSSBERGER J. ,
BRUNNER H.R (Lausanne)
Quand et comment traiter l'HTA ?
Revue de medcine et hygiène , 49e année , 1991, 274-279
- 140 . WAEBER B. , NUSSBERGER J. , BRUNNER H.R
Antihypertenseurs
Pharmacologie , des concepts fondamentaux aux applications
thérapeutiques
sous la direction de MICHEL Schorderet
- 141 . YAO KOFFI
Recherche phyto-chimique et pharmacologique sur trois verbénacées
utilisées comme antihypertenseurs en medecine traditionnelle
Thèse de doctorat 3e cycle , Toulouse , 1985
- 142 . ZINZENDORF NANGA Y.
Contribution à l'étude des plantes médicinales utilisées en odonto-
stomatologie traditionnelle .
Thèse de docteur en pharmacie , 1989
- 143 . ZOHOUN TH. , AGBOTON H. , DIOP S. , LEGBA L. , SOTON D. ,
SODOKPA F.

/

HTA en zone rurale

Medecine d'Afrique noire , Tome XXV , n° 10 , 1988

RESUME

Lippia multiflora Moldenke (Verbénacées) fait partie des plantes utilisées en médecine traditionnelle pour leur propriété hypotensive. Elle est utilisée en boisson theiforme par les populations ouest-africaines dans le traitement de l'hypertension artérielle. En 1977, Noamessi a démontré l'action antihypertensive, hypnotique et sédatrice de l'infusé de feuilles de *Lippia multiflora*. Il a signalé une action vasodilatatrice importante sur le chat et le rat.

L'extraction méthanolique a été préférée à l'infusé aqueux parce qu'il a fallu 10 fois plus de feuilles pour préparer un infusé aqueux ayant une activité similaire de celle de l'extrait méthanolique. La technique utilisée pour mesurer l'effet hypotensive du principe médicamenteux chez le cobaye est celle de la cannulation de la carotide appelée méthode sanglante. La dose efficace de 100mg d'extrait méthanolique par kg de poids corporel a entraîné une baisse de la pression artérielle à 15mn de l'ordre de 15%, et à 45 mn de l'ordre de 50%. A cette dose efficace, on n'a constaté aucun effet direct ou indirect sur le fonctionnement du cœur.

Les essais de formulation nous ont permis de développer des gélules et une émulsion à caractère hydrophile (huile dans eau) comprenant le polysorbate 80, un conservateur, l'acide ascorbique et un édulcorant, le saccharinate sodique. Ces excipients ont été choisis après plusieurs essais de préformulation.

Selon le même protocole expérimental qui a permis de mettre en évidence l'activité hypotensive de l'extrait méthanolique, une évaluation biopharmaceutique de l'émulsion et des gélules a été conduite. Les résultats de cette étude relative se sont révélés concordants avec les résultats des essais pharmacologiques préliminaires. Cela démontre que l'extrait méthanolique des feuilles de *Lippia multiflora Moldenke* a conservé son activité hypotensive après sa mise en forme gélules et émulsion.

En collaboration avec les pharmacologues, une autre méthode expérimentale non sanglante, pour tester l'activité antihypertensive, est en cours d'élaboration. Cette méthode devrait nous permettre, après administration orale de la formulation, de mesurer la baisse de la pression artérielle. A la suite de ces travaux, des formes galéniques sèches seront développées et évaluées.