



UNIVERSITE
JEAN LOROUGNON GUEDE

UFR ENVIRONNEM

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE

Union-Discipline-Travail

Ministère de l'Enseignement Supérieur et
de la Recherche Scientifique

MASTER

PHYSIQUE-CHIMIE APPLIQUE

Option : Environnement

THEME :

**ETUDE DE QUELQUES METABOLITES SECONDAIRES ET
FORMULATION GALENIQUES DES FEUILLES
D'AZADIRACHTA INDICA UTILISEES DANS LE
TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE.**

LABORATOIRE des
Sciences
Technologique
et de Environnement
(LSTE)

SOUTENU
PUBLIQUEMENT LE :
.....01/03/2021.....

Présenté par :

M'BRA Kouassi Fulgence

JURY

- **Présidente :** M. BEUGRE Grah Maxwell, Professeur Titulaire,
Université Jean Lorougnon Guede
- **Directeur :** M. DONGUI Bini Kouamé, Professeur titulaire,
Université Jean Lorougnon Guede
- **Encadreur :** M. SYLLA Tahiri, Maître-assistant,
Université Jean Lorougnon Guede
- **Examineur :** M. AKPETOU Kouamé Lazare, Maître-Assistant,
Université Jean Lorougnon Guede

DEDICACE

Ce travail, et bien au-delà, je le dédie à

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Ma mère feu KOUAKOU Aménan, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon oncle Feu N'GORAN Kouakou Lucien qui m'a toujours encouragé à persévérer dans l'endurance dans mes études, merci pour ton soutien moral, financier et ta confiance totale.

A mes frères et sœurs, N'GUESSAN Serge Armand, KONAN Kouassi Noel, KONAN Kouadio Charles, KANGAH Akissi Naomie, KANGAH Konan Joël, pour leur soutien tout le long de ces années d'étude scolaire et universitaire. Je leur souhaite une longue vie pour qu'ils puissent bénéficier un jour du fruit de mon travail.

Docteur SYLLA Tahiri mon encadreur, acceptez cet humble travail, comme le symbole de toute ma reconnaissance et de votre attachement à ma réussite.

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect à mon Directeur de mémoire, Mr. DONGUI Bini Kouamé, Professeur titulaire, Université Jean Lorougnon Guéde de Daloa, pour sa patience, son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, la rigueur et l'orientation dont j'ai pu bénéficier.

Je tiens à exprimer ma grande considération et mes sentiments de reconnaissance à Mr. BEUGRE Grah Maxwell, Professeur Titulaire, Université Jean Lorougnon Guéde de Daloa, qui me fait l'honneur de présider ce jury.

C'est avec un grand plaisir que je remercie infiniment Mr. AKPETOU Kouamé Lazare, Maître-Assistant, Université Jean Lorougnon Guéde de Daloa, qui me fait l'honneur d'accepter et de juger ce modeste travail, qu'il trouve ici ma très profonde gratitude.

Mes remerciements vont à l'endroit du Professeur KOUASSI Kouakou Lazare, Directeur de l'UFR Environnement, pour la qualité de l'enseignement dispensée, sa disponibilité et ses sages conseils et surtout ses efforts pour la bonne marche de l'UFR ;

Je remercie le professeur DIBI Brou, Directeur du Laboratoire des Sciences Technologiques et de l'Environnement (LSTE) de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect à mon encadreur, Mr SYLLA Tahiri, Maître-assistant, Université Jean Lorougnon Guéde de Daloa pour sa patience, son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, la rigueur et l'orientation dont j'ai pu bénéficier tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Je tiens à dire un grand merci à la famille KONE et particulièrement à M. KONE Benjamin et à sa femme KONAN Ahou Agathe pour leurs soutiens physiques, morale, financier et de m'avoir accueilli et offert un cadre favorable à mes études universitaires à Daloa. Que le tout puissant vous le rende au centuple.

Les remerciements vont également à l'endroit de tous les enseignants de l'UFR Environnement pour leur contribution à la formation des étudiants durant ces années ; Mes pensées vont aussi à l'endroit de tous mes amis de Master II physique chimie et des promotions précédentes, pour leurs soutiens et la fraternité.

Table des Matières

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES, SYMBOLES ET FORMULES CHIMIQUES	v
LISTE DES TABLEAUX	vi
LISTE DES FIGURES	vii
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	2
Chapitre I : <i>AZADIRACHTA INDICA</i> OU NEEM	2
I. PRÉSENTATION DE <i>L'AZADIRACHTA INDICA</i>	2
I.1 ORIGINE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE, CLASSIFICATION	2
I.2 USAGES MEDICINAUX.....	3
Chapitre II : MÉTABOLITES SECONDAIRES	4
II. SCREENING PHYTOCHIMIQUE DES EXTRAITS	4
II.1 FLAVONOÏDES	4
II.2. TANINS	5
II.3. COUMARINES.....	5
II.4. QUINONES LIBRES ET ANTHRAQUINONES	6
I.5. ANTHOCYANES	7
I.6. TERPENOÏDES	7
I.7. ALCALOÏDES	8
II.8. SAPONOSIDES OU SAPONINES	8
II.9. STEROLS ET TRITERPENE	9
II.10. HUILES VOLATILES (HUILES ESSENTIELLE)	10
II.11. GLYCOSIDES CARDIAQUES	10
Chapitre III : HYPERTENSION ARTERIELLE	11
III.1. QU'EST-CE QUE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ?	11
III.2. SIGNES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	11
III.3. ÉVOLUTION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	12

III.3.1. ACCIDENTS NEUROLOGIQUES	12
III.3.2. ACCIDENTS SENSORIELS	12
III.3.3 ACCIDENT CARDIAQUES	12
III.3.4 ACCIDENT RENALS	12
III.4 CAUSES ET FACTEURS DE RISQUE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	12
III.4.1 FACTEURS DE RISQUE	13
III.4.2 TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	13
III.4.3 MEDICAMENTS ANTI-HYPERTENSEURS	13
Chapitre IV : FORMULATION GALENIQUE DU SIROP ET GELULES	14
I. PRESENTATION DU SIROP	14
II. PRÉSENTATION DES GÉLULES À BASE DE PLANTES MÉDICINALES.....	14
DEUXIEME PARTIE: MATERIELS ET METHODES	15
Chapitre I : MATERIEL	15
I. MATERIEL VEGETAL	15
II. MATERIEL TECHNIQUE	15
II.1 SOLVANTS.	15
II.2 REACTIFS.....	15
II.3 APPAREILLAGE.....	15
II.4 AUTRES MATERIELS.....	15
Chapitre II : METHODES.....	16
I. PREPARATION DES EXTRAITS.....	16
II. ANALYSE PHYTOCHIMIQUE.....	16
II.1 TEST DE DETECTION DES FLAVONOÏDES.....	16
II.2 TEST DE DETECTION DES TANINS.....	17
II.3 TEST DE DETECTION DES COUMARINES.....	17
II.4 TEST DE DETECTION DES QUINONES LIBRES.....	17
II.5 TEST DE DETECTION DES ANTHOCYANES.....	17

II.5 TEST DE DETECTION DES TERPENOÏDES.....	17
II.6 TEST DE DETECTION DES ALCALOÏDES (REACTIF DE MAYER).....	17
II.7 TEST DE DETECTION DES SAPONOSIDES.....	17
II.8 TEST DE DETECTION DES STEROLS ET TRITERPENES (TEST DE LIEBERMANN-BURCHARD)	18
II.9 TEST DE DETECTION DES HUILES VOLATILE.....	18
II.10 TEST DE DETECTION DES GLYCOSIDES CARDIAQUES.....	18
II.11 TEST DE DETECTION DES ANTHRAQUINONES... ..	18
II.12 COMPOSES REDUCTEURS.....	18
CONCLUSION PARTIELLE.....	18
III. FORMULATION MEDICAMENTEUSE.....	19
III.1 FORMULATION DU SIROP.....	19
III.1.1 EXTRACTION DU PRINCIPE ACTIF.....	19
III.1.2 PREPARATION DU SIROP	19
III.1.3 CONTROLE DE QUALITE	19
III.2 METHODE DE PREPARATION DES GELULES ET CRITERES DE VALIDATION	20
III.2.1 PREPARATION DES PRINCIPES ACTIFS.....	20
III.2.2 CONTROLE QUALITE DES GELULES A BASE DES FEUILLES D'AZADIRACHTA INDICA	21
TROISIEME PATIE : RESULTATS ET DISCUSSION.....	22
Chapitre I : EXTRACTION.....	22
Chapitre II : TESTS PHYTOCHIMIQUES.....	23
Chapitre III : FORMULATION GALENIQUE.....	25
I. CONTRÔLE DE QUALITÉ DU SIROP.....	25
II. CONTRÔLE QUALITE DES GELULES.....	27

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	30
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	31
ANNEXES.....	35

LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES, SYMBOLES ET FORMULES CHIMIQUES

Cm	: centimètres
EtOH	: Ethanol
FeCl ₃	: Chlorure ferrique
g	: gramme
HCl	: Acide chlorhydrique
HE	: Huiles Essentiel
HHDP	: Hexahydroxydiphénique
H ₂ SO ₄	: Acide sulfurique
HTA	: Hypertension artérielle
KOH	: Hydroxyde de potassium
m	: mètres
mm	: millimètres
ml	: millilitres
NaOH	: Hydroxyde de sodium
NH ₄ OH	: Hydroxyde d'ammonium
OMS	: Organisation mondial de la santé
UJL _o G	: Université Jean Lorougnon Guéde
UV	: Ultra-violet

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Caractéristiques des extraits des feuilles de neem	22
Tableau II: Résultats des tests phytochimiques des extraits des feuilles de Neem.....	23
Tableau III: Test d'uniformation des masses	28

LISTE DES FIGURES

Figure 1: arbre de Neem	2
Figure 2: Feuilles de Neem	2
Figure 3: Grains de Neem.....	2
Figure 4: Quelques Flavonoïdes.....	4
Figure 5: Structure chimique d'un tanin condensé (proanthocyanidine) et d'un gallotannin (1,2,3-tri-O-galloyl- β -D-glucose)	5
Figure 6: Methyl-2-amino-3, 5-dibromobenzoate	6
Figure 7: Structures de 1,4-benzoquinone et 9,10-antraquinones	6
Figure 8: Cyanidine	7
Figure 9: Quelques Terpénoïdes	7
Figure 10: Structure des alcaloïdes	8
Figure 11: Structure de la digitogénine	9
Figure 12: Oleanolic	9
Figure 13: cholestérol	9
Figure 14: α -Terpiénol	10
Figure 15: Ouabaïne	10
Figure 16: Schéma de la Réactions mises en jeu lors de la caractérisation des flavonoïdes....	16
Figure 17: Étapes de la réaction de LIEBERMANN-BURCHARD	18
Figure 18: Sirop à base des feuilles d'Azadirachta indica.	27
Figure 19: Gélules à base de Neem et un flacon	28

LISTES DES ANNEXES

Annexe 1: Extrait de Neem.....	35
Annexe 2: Test 1 sur les flavonoïdes.....	35
Annexe 3: Test sur les Tanins.....	35
Annexe 4: Test des saponines.....	35
Annexe 5: Test sur les stérols	35
Annexe 6: Test sur les alcaloïdes.....	35
Annexe 7 : Test sur les Coumarine.....	36
Annexe 8: Test sur les glycosides cardiaques.....	36
Annexe 9: Test sur les Stérols et Triterpènes	36
Annexe 10 : Test sur les Flavonoïdes	36
Annexe 11: Balance analytique pour les pesées	36
Annexe 12: Appareil de mesure de la tension artérielle.....	37
Annexe 13: sirop et gélules	37

INTRODUCTION

INTRODUCTION

En Afrique, le Neem est connue et largement utilisée avec succès pour combattre le paludisme. En dehors de son action antipaludique, la plante possède de nombreuses autres propriétés qui ont été démontrées. Une recherche récente sur l'huile de neem a montré qu'il est à la fois anti-inflammatoire, antibactérien et dans une certaine mesure réduit la fièvre et abaisse la glycémie. La recherche sur le diabète indique que la feuille de neem et l'huile agissent pour stabiliser le sucre sanguin et peut être utile pour traiter ou retarder le diabète de type 2 (Loukou, 2016).

« En Côte d'Ivoire, les statistiques sur l'hypertension artérielle indiquent un taux de prévalence de 38% dont 28% en entreprises », a affirmé Rachel Ange Achi-Yao, secrétaire générale de la Fondation de l'Institut de cardiologie d'Abidjan (Fondation Ica) [Attoh *et al.*, 2016].

En 2015, un décès sur deux serait occasionné principalement par les accidents vasculaires cérébraux et les maladies cardiaques, précisent les autorités ivoiriennes. L'Hypertension Artérielle (HTA) est un vrai problème de santé publique.

L'hypertension artérielle (HTA) et le diabète de type 2 sont deux pathologies souvent étroitement liées. Ainsi, un patient diabétique à 2 fois plus de risque de souffrir d'hypertension qu'un individu non diabétique (Loukou, 2016).

Au vu de ces avantages, le neem a tellement d'usages médicaux que l'arbre est considéré comme une pharmacie naturelle.

Nous avons voulu, dans la présente étude, mettre au point différents types de Médicaments Traditionnels Améliorés (MTA) à base de neem pour élargir les possibilités de traitement et de lutte contre ce fléau.

Ce travail a été motivé par :

- la valorisation et la promotion des plantes médicinales de Côte d'Ivoire et d'Afrique;
- la volonté de confirmer ou d'infirmer les usages traditionnels;
- le souci d'élaborer différentes formulations galéniques contre l'HTA accessibles aux populations contrairement aux médicaments de synthèse trop chers à fabriquer ou à acheter.

Pour mener à bien cette étude nous avons subdivisés ce mémoire en trois (3) parties : La première partie contient les généralités ensuite la deuxième partie présente le matériel ainsi que les méthodes utilisées ; quant à la troisième partie, elle présente les résultats obtenus et leur discussion. Enfin nous terminons par une conclusion et perspectives pour une éventuelle continuation du travail.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

Chapitre I : MARGOUSIER / MARGOSIER OU NEEM

I. PRÉSENTATION DE L'AZADIRACHTA INDICA (NEEM)

I.1 Origine et répartition géographique, classification et description

Originnaire du sub-continent indien et plus précisément, de la Birmanie et/ou du Sud de l'Inde et pour d'autres de la partie Sud-Est au Sud de l'Asie, allant de l'Indonésie à l'Iran, le neem, désigné par les botanistes sous le nom d'espèce *Azadirachta indica* A. Juss, est une plante de la famille des Meliaceae sous famille des meloideae. Il possède aussi de nombreux noms vernaculaires en fonction des régions et pays où il a été identifié (Asie) et introduit (Pacifique Sud, Australie, Amérique et Afrique) [Ayéko, 2008].

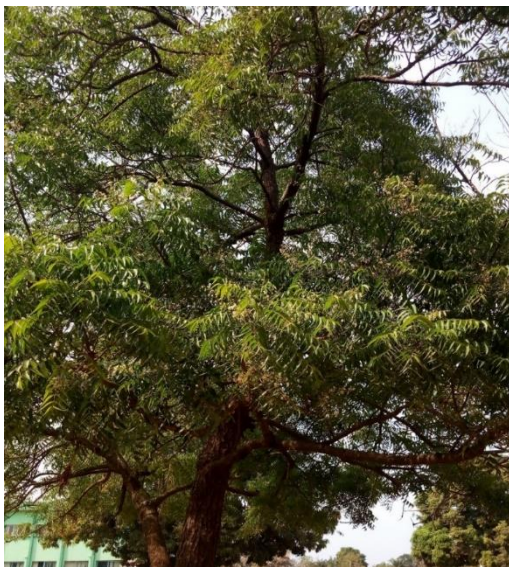


Figure 1: Arbre de Neem



Figure 2: Feuilles de Neem



Figure 3: Grains de Neem

I.2 Usages médicaux

L'huile de Neem est utilisée par exemple dans le traitement des troubles digestifs, des inflammations oculaires et auriculaires et des infections des voies respiratoires du type bronchite, des maladies liées aux parasites intestinaux, des problèmes respiratoires, de la constipation, du rhumatisme et des ulcères. Elle soigne également les infections de la peau elle a été prouvée efficace dans la stabilisation du taux de sucre dans le sang et pourrait aussi stimuler le système immunitaire. L'huile de Neem est aussi utilisée dans l'hygiène ou les soins vétérinaires. Le Neem par le rôle fertilisant de ses feuilles et ses graines est utilisé dans la culture du riz et de la canne à sucre (Chevallier, 2016).

Au temps où les « Veda » (peuple Hindou) furent composés, le Neem était appelé « Sarva Roga Nivarini », ou « celui qui peut guérir toutes les affections et les maladies », et est toujours considéré comme tel plusieurs siècles après. Les feuilles de Neem sont utilisées pour protéger les stocks de récoltes et de grains. L'usage du Neem est resté profondément ancré dans les mentalités indiennes, (Jaber, 2017).

En Afrique, le Neem est abondamment planté en alignement dans les villes et villages comme arbre d'avenue et d'ombrage. (Chevallier, 2016).

Le jus des feuilles fraîches ou bouillies s'emploie contre les croûtes de la peau Au Mali, la décoction des rameaux feuillés est utilisée pour soigner la jaunisse. Traditionnellement, dans la médecine ayurvédique, l'huile de graines de Neem, des extraits aqueux de feuilles de Neem, de la poudre de feuille de Neem ou la fumée de feuilles sèches de Neem en train de brûler sont utilisés en Inde pour prévenir et traiter les maladies fongiques (Chevallier, 2016).

Les brindilles de cet arbre sont utilisées pour curer les dents. Son bois sert de bois de feu et est utilisé dans la confection des meubles et dans la construction des toits des maisons. L'huile de Neem qui est tirée de la graine sert à la fabrication de savon, de cires, de lubrifiants et de combustible pour l'éclairage et le chauffage. Les résidus de la production d'huile peuvent servir d'engrais. Le Neem ralentit l'action nitrifiante des bactéries dans le sol et prolonge la présence utile de l'urée (Chevallier, 2016).

Chapitre II : MÉTABOLITES SECONDAIRES

Les plantes produisent divers composés organiques, dont la grande majorité ne semble pas participer directement à leurs croissance et développement. Ces substances, traditionnellement appelées métabolites secondaires, sont souvent distribuées différemment parmi des groupes taxonomiques limités dans le règne végétal (Hanson, 2003). Ils sont responsables des activités biologiques des plantes médicinales (Croteau *et al.*, 2000; Hanson, 2003). Sur la base de leurs origines biosynthétiques, les métabolites secondaires des plantes peuvent être divisés en trois grands groupes : les composés polyphénoliques, les terpénoïdes et les alcaloïdes (Crozier *et al.*, 2008)

II. SCREENING PHYTOCHIMIQUE DES EXTRAITS

II.1 FLAVONOÏDES

Le terme flavonoïde désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols (Seyoum *et al.*, 2006), ils sont considérés comme des pigments quasiment universels des végétaux, souvent responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. À l'état naturel les flavonoïdes se trouvent le plus souvent sous forme d'hétérosides. Du point de vue structurale, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules. En effet plus de 6400 structures ont été identifiées. Les flavonoïdes sont des dérivés benzo-γ-pyrane. Leur structure de base est celle d'un diphenyl propane à 15 atomes de carbone (C6-C3-C6), constitué de deux noyaux aromatiques qui désignent les lettres A et B, reliées par un hétérocycle oxygéné, qui désignent la lettre C (Figure 4). Les flavonoïdes possèdent plusieurs activités biologiques intéressantes telles que l'activité antimicrobienne antifongique, anti-inflammatoire et une activité contre la peroxydation lipidique et l'atteinte hématologique (Benyahia, 2017).

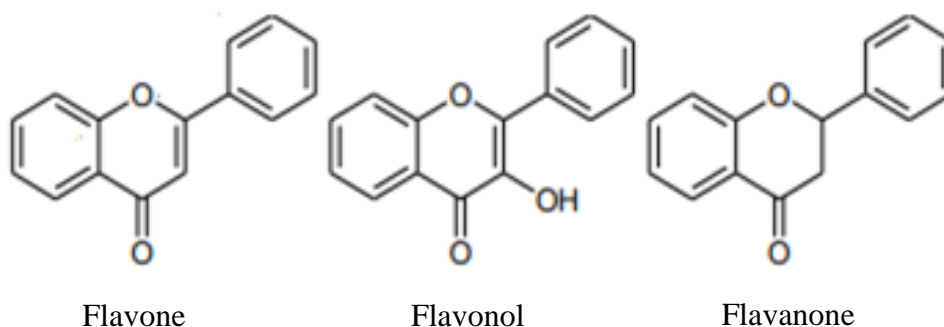


Figure 4:Quelques Flavonoïdes

II.2 TANINS

Les tanins sont des substances polyphénoliques en (C_{15}) n, polaires, de saveur astringente, de structures variées et de haut poids moléculaire (>3000 Da). Ils sont capables de se lier aux protéines en solution et les précipiter ce qui leur confère la propriété de tanner la peau (Benikhlef, 2017). Ils sont classés en deux groupes distincts (Figure 5) :

Les tanins condensés : appelés pro anthocyanidines ou procyanidines, se sont des composés qui ne possèdent pas de sucre dans leur molécule et leur structure est voisine de celle des flavonoïdes. Il s'agit des polymères flavoniques constitués d'unités de flavan-3-ols liées entre elles par des liaisons carbone-carbone (Benikhlef, 2017).

Les tannins hydrolysables : sont des oligo- ou des polyesters d'un sucre qui est très généralement le glucose et d'un nombre variable de molécules d'acide phénol qui est soit l'acide gallique dans le cas des tanins galliques, soit l'acide hexahydroxydiphénique (HHDP) et ses dérivés d'oxydation dans le cas des tanins ellagiques (Bruneton, 2009).

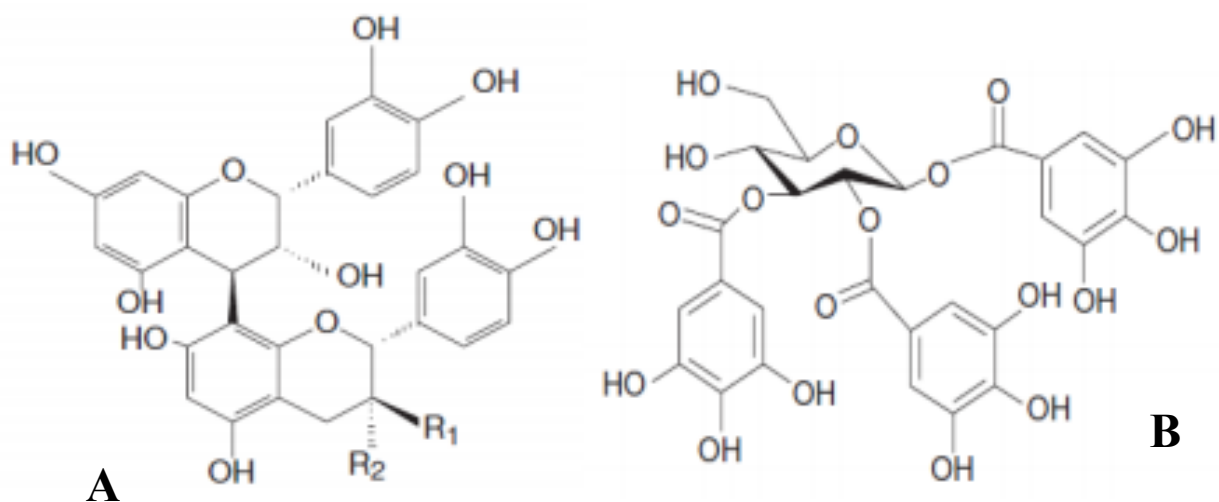


Figure 5: Structure chimique d'un tanin condensé (proanthocyanidine) (A) et d'un gallotanin (1,2,3-tri-O-galloyl-β-D-glucose) (B) (Benyahia, 2017).

II.3 COUMARINES

Présentes dans de nombreux végétaux, les coumarines sont des 2H-1-benzopyran-2-ones. Elles sont produites en grande quantité en réponse à une attaque biotique ou abiotique. Ces composés sont connus pour leurs propriétés anticoagulantes, antivirales, immunostimulantes, tranquillisantes, vasodilatatrices, anticoagulantes (au niveau du coeur), hypotensives.

Elles sont également bénéfiques en cas d'affections cutanées (Figure 6) [Bruneton, 2009].

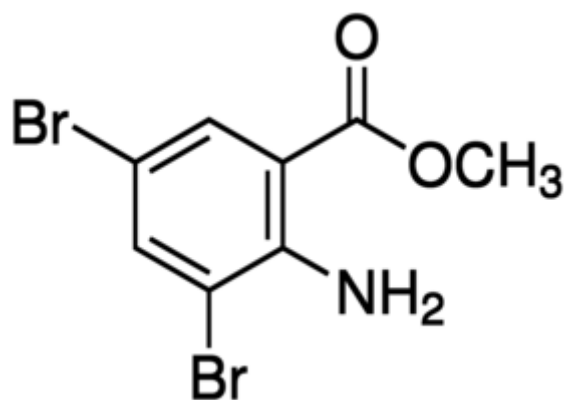


Figure 6: Methyl-2-amino-3, 5-dibromobenzoate

II.4 QUINONES LIBRES ET ANTHRAQUINONES

Les quinones sont des composés oxygénés qui résultent de l'oxydation de dérivés aromatiques caractérisées par un motif 1,4-dicéto-cyclohexa-2,5-diéniq (para-quinones) ou 1,2-dicéto-cyclohexa-3,5-diéniq (ortho-quinones) (Figure 7) [Bruneton, 2009]. Elles sont ubiquitaires dans la nature, principalement dans le règne végétal et sont très réactives (Benyahia, 2017).

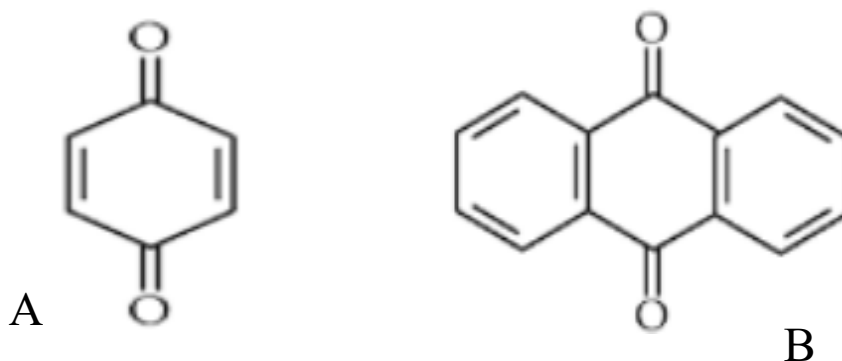


Figure 7: structures de 1,4-benzoquinone (A) et 9,10-antraquinones (B) [Benyahia, 2017]

I.5 ANTHOCYANES

Les anthocyanes sont les colorants hydrosolubles responsables de la couleur rouge à la couleur propre des plantes (Figure 8). Ayant un potentiel considérable dans l'industrie alimentaire en tant qu'additifs sûrs et efficaces. Ils sont utilisés comme diurétiques, antiseptiques urinaires et dans les troubles de la fragilité capillaire. Leur plus grande spécificité reste cependant leur propriété d'améliorer la vision nocturne en facilitant la régénération du pourpre rétinien (Hennebelle *et al.*, 2004)

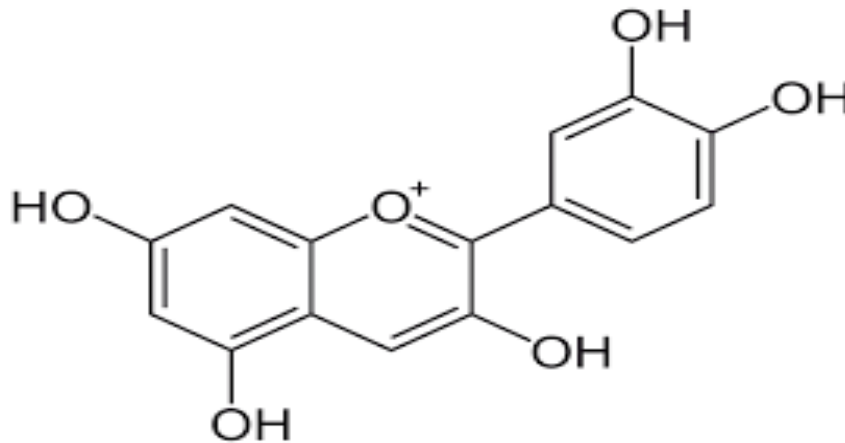


Figure 8: cyanidine

I.6 TERPENOÏDES

L'unité de base de leur biosynthèse est l'isopentényldiphosphate (IPP = isopentényl pyrophosphate) et son isomère le diméthylallyl-diphosphate (Figure 9). En effet, les terpènes possèdent d'importantes propriétés thérapeutiques, notamment en cancérologie, dans le traitement de l'inflammation ou encore des infections bactériennes (Christianson, 2008)

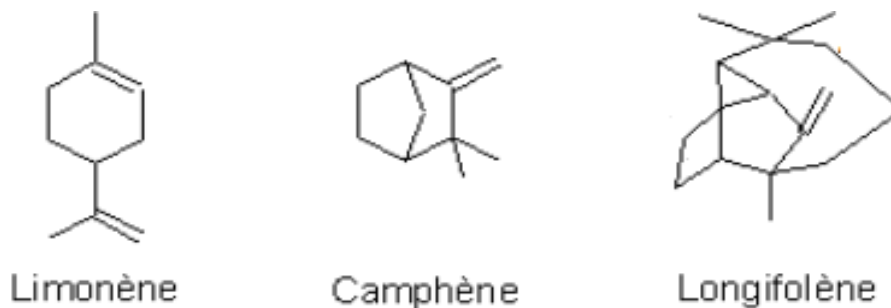


Figure 9: Quelques Terpénoïdes

I.7 ALCALOÏDES

Les alcaloïdes sont des substances azotées, basiques, d'origine naturelle, avec une structure complexe (Figure 10) et qui possède des activités pharmacologiques significatives. Ils ont joué un rôle important dans la découverte des médicaments (morphines, quinine cocaïne, atropine) et dans le développement de l'industrie pharmaceutique; L'étude de leur mécanisme d'action a conduit à les employer comme réactifs biologiques en neurochimie et en chimiothérapie. Ils sont dotés aussi d'un pouvoir antioxydant (Jaber, 2017).

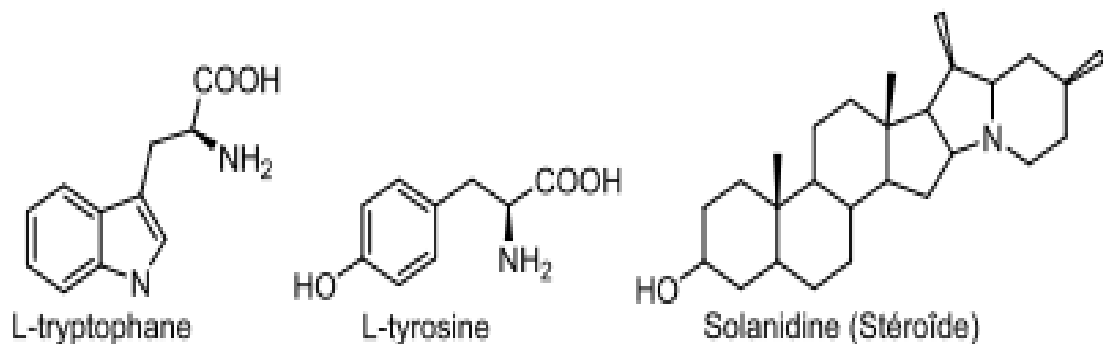


Figure 10:Structure des alcaloïdes

II.8 SAPONOSIDES OU SAPONINES

Les saponines sont généralement connues comme des composés non-volatils, tensio-actifs qui sont principalement distribués dans le règne végétal. Le nom « saponine » est dérivé du mot latin *sapo*, qui signifie « savon ». En effet, les molécules de saponines dans l'eau forment une solution moussante. C'est d'ailleurs sur leur tensioactivité qu'est fondée l'utilisation multiséculaire de certaines plantes qui renferment : la saponaire (*Saponaria officinalis* .) (Benyahia, 2017).

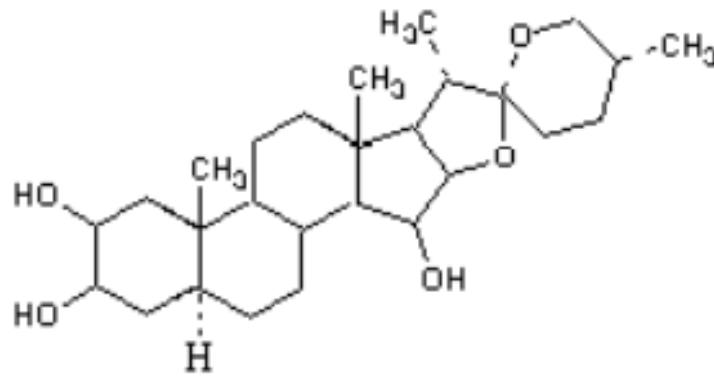


Figure 11: Structure de la digitogénine

II.9 STEROLS ET TRITERPENE

Les triterpènes sont des composés en C_{30} issus de la cyclisation de l'époxyqualène ou du scalène. Ils comprennent les gibbérellines (phytohormones du développement impliquées dans des processus cellulaires fondamentaux tels que la germination).

Les stéroïdes sont un groupe de triterpènes plus ou moins modifiés métaboliquement et dérivés du squalène mais ayant en commun la structure du stérane, (hydrocarbure tétracyclique saturé, le 1,2-cyclopentanoperhydro-phénanthrène. Ce composé entièrement saturé produit de la diagenèse des stérols végétaux, est présent dans les dépôts organiques sédimentaires et les pétroles (Benyahia, 2017).

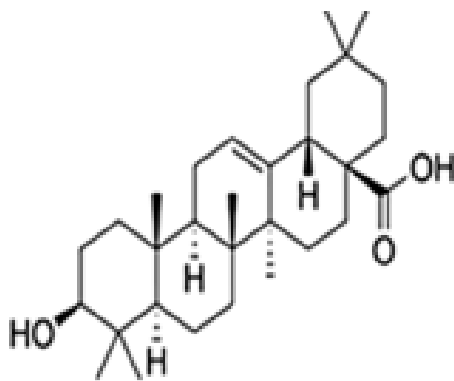


Figure 12:Oleanolic

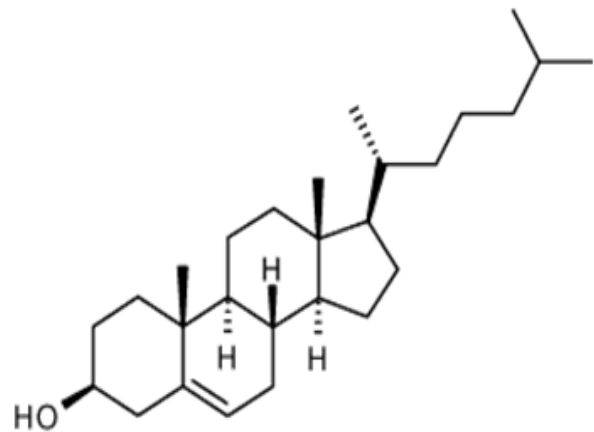


Figure 13: Cholestérol

II.10 HUILES VOLATILES (HUILES ESSENTIELLE)

Une huile essentielle ou « essence végétale » est l'essence volatile extraite de la plante par distillation. Il s'agit d'une substance complexe qui contient des molécules aromatiques dont l'action bénéfique sur la santé est étudiée et mise en pratique par l'aromathérapie. Les HE combinent des molécules très variées (en moyenne une centaine de molécules différentes pour une seule essence : terpènes, cétones, alcools, esters, aldéhydes...) [Chevallier, 2016].

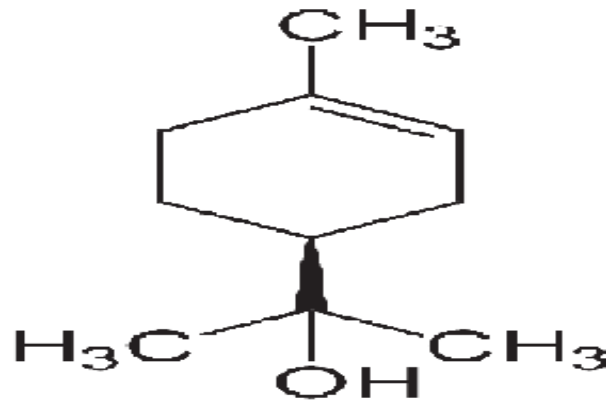


Figure 14: α -Terpiénol

II.11 GLYCOSIDES CARDIAQUES

Ce sont des substances d'origine végétale à structure glyco-stéroïdique qui exercent leur action sur le cœur par trois mécanismes : Renforcent- Ralentissent- Régularisent les battements cardiaques (règle des 3 R) [Amrani, 2019].

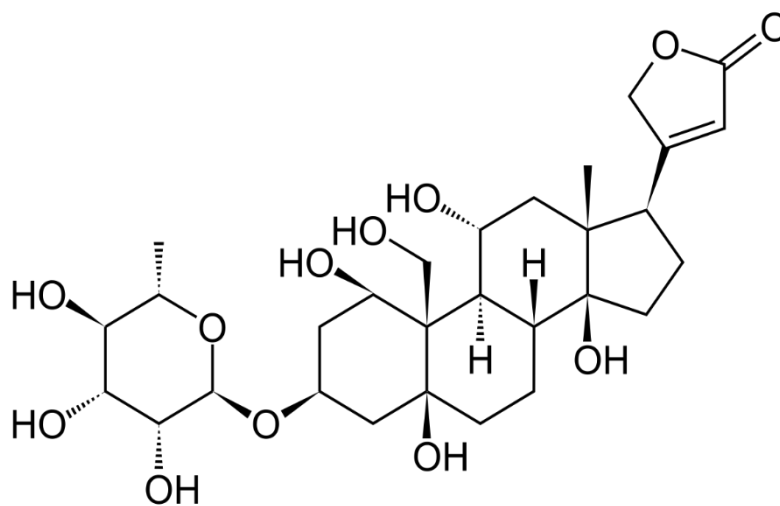


Figure 15: G-strophanthine

Chapitre III : HYPERTENSION ARTERIELLE

III.1 Qu'est-ce que l'hypertension artérielle ?

L'hypertension artérielle est définie par deux chiffres :

- La **pression artérielle systolique** (PAS), chiffre le plus élevé, qui mesure la pression artérielle au moment où le cœur se contracte pour éjecter le sang hors de ses cavités. On parle de systole cardiaque.
- La **pression artérielle diastolique** (PAD), chiffre le plus bas, qui mesure la pression artérielle au moment où le cœur est en période de remplissage de ses cavités et donc de repos. On parle de diastole cardiaque.

L'hypertension artérielle (HTA) est l'élévation permanente des chiffres de la pression artérielle (dite tension artérielle ou TA) au-dessus de 14/9. Idéalement, elle est de 12/8. C'est une maladie fréquente qui augmente avec l'âge, avec une composante héréditaire.

Avant d'affirmer une hypertension artérielle chez un patient, le médecin doit se donner un délai et s'assurer de la permanence des chiffres tensionnels en surveillant régulièrement le patient (la tension artérielle varie au cours de la journée) et en lui prenant la tension avec un manomètre à mercure, au repos en position couchée, au moins deux fois en 15 jours.

On parle d'hypertension artérielle permanente lorsque l'HTA est tout le temps élevé. Le chiffre de la valeur minimale est important car il traduit directement la souplesse et la résistance des parois artérielles.

III.2. Signes de l'hypertension artérielle

En général, l'hypertension artérielle ne donne aucun symptôme susceptible d'alerter le patient. C'est fréquemment une découverte d'examen médical effectué à titre de routine. Parfois, cependant, certains signes font suspecter une hypertension artérielle :

- les maux de tête le matin sur le sommet ou derrière la tête ;
- les étourdissements ;
- les troubles visuels : mouches volantes, brouillard devant les yeux...
- une fatigue ;
- les saignements de nez ;
- les hémorragies conjonctivales ;

- les crampes musculaires ;
- une pollakiurie (envie fréquente d'uriner) ;
- une dyspnée (gêne respiratoire traduisant une insuffisance ventriculaire gauche).

Lorsque le médecin a découvert une hypertension artérielle, il la contrôle à plusieurs reprises dans des conditions différentes : repos, effort, debout, couché, bras droit puis bras gauche... Il s'assure ainsi de sa permanence. La généralisation des appareils de mesure de la pression artérielle pour grand public permet au patient de surveiller sa pression artérielle dans les conditions de sa vie quotidienne.

III.3 Evolution de l'hypertension artérielle

Parfois, l'hypertension artérielle est reconnue lors d'un accident révélateur.

III.3.1 Accident neurologique

- Accident ischémique transitoire ;
- Accident vasculaire cérébral (ramollissement cérébral, hémorragie cérébrale, méningée ou cérébro-méningée, hématome intra-cérébral, œdème cérébro-méningé).

III.3.2 Accident sensoriel

- Hémorragie labyrinthique (vertige vrai) ;
- Hémorragies oculaires ;
- Paralysies des nerfs oculomoteurs.

III.3.3 Accident cardiaque

Œdème pulmonaire (OAP) ;

Infarctus du myocarde.

III.3.4 Accident rénal

Hématurie (présence de sang dans les urines) ;

- Insuffisance rénale.

III.4 Causes et facteurs de risque de l'hypertension artérielle

Dans 95% des cas, la cause de l'hypertension artérielle reste inconnue : elle est dite "essentielle" ou idiopathique. Dans ce cas, le traitement aura pour objectif de traiter le ou les symptômes, à savoir faire baisser la tension. Toutefois, le médecin peut découvrir une cause dont le traitement pourra guérir l'hypertension artérielle.

III.4.1 facteurs de risque

Il existe également des facteurs favorisant l'hypertension artérielle :

- ✓ Un régime trop salé ;
- ✓ L'alcoolisme ;
- ✓ Le tabagisme ;
- ✓ Les contraceptifs oraux ;
- ✓ La grossesse;
- ✓ Les chocs émotionnels et répétés ;
- ✓ Certains médicaments ;
- ✓ L'obésité ;
- ✓ Le manque d'exercice physique.

III.4.2 Traitement de l'hypertension artérielle

Les mesures hygiéno-diététiques sont très importantes, et sont même les seules prescrites en cas d'hypertension artérielle faible ou limite : régime peu salé, amaigrissement en cas d'obésité, arrêt de l'alcool et du tabac, activité physique régulière, relaxation...

III.4.3 Médicaments anti-hypertenseurs

Le traitement a pour but de normaliser la pression artérielle afin de prévenir les complications survenant à long terme. Par conséquent, dans la plupart des cas, ce traitement doit être suivi à vie.

Chapitre IV : FORMULATION GALENIQUE

I. PRESENTATION DU SIROP

En pharmacie galénique et selon la Pharmacopée , un sirop est une forme galénique liquide utilisée pour l'administration d'au moins un principe actif de médicament par voie orale. Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65% assurant un minimum de précautions, une protection antimicrobienne.

Par convention, ce n'est qu'à partir de la concentration de 45% qu'une solution de saccharose est appelée sirop. De même il a été admis que le saccharose pouvait être remplacé par du glucose, du fructose, ou d'autres sucres et que les sirops pouvaient même être obtenus à partir de polyols de saveur sucrée (glycérol, sorbitol, xylitol, ...), d'édulcorants artificiels et d'épaississants pour atteindre une viscosité voisine de celle du sirop de saccharose.

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs et aussi des substances auxiliaires telles que colorants, aromatisants et agents antimicrobiens.

Certains sirops ne contiennent pas de principes actifs, ils sont destinés à être utilisés comme véhicule dans diverses préparations pharmaceutiques et, en particulier, dans les potions. (Hir, 2001).

II. PRÉSENTATION DES GÉLULES OU CAPSULES À BASE DE PLANTES MÉDICINALES

D'après la Pharmacopée, les gélules ou capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Ce sont des préparations unidoses destinées à l'administration orale. Les gélules ont deux avantages sur l'infusion et la décoction :

- Elles sont pratiques à transporter, elles permettent de prendre la plante au travail, au restaurant, en vacances, etc.
- Elles sont intéressantes lorsque la plante a mauvais goût, ou que la personne est très sensible aux goûts amers, âcres, etc.

La gélule est une forme galénique très utilisée dans la phytothérapie. Les gélules à base de poudre de plantes ou à base d'extraits secs de plantes sont des préparations de plus en plus demandées. En effet, les médecines alternatives sont très demandées par les patients. Le nombre de ces préparations augmente, d'autant plus que beaucoup de médecins généralistes se spécialisent en phytothérapie, aromathérapie ou en homéopathie. La plupart du temps, il s'agit d'un mélange de plusieurs poudres ou de plusieurs extraits secs.

DEUXIEME PARTIE:
MATERIEL ET METHODES

Chapitre I : MATERIEL

Dans cette partie, nous faisons la description du matériel utilisé au cours de nos travaux.

I. MATERIEL VEGETAL

Les feuilles de Neem, ont fait l'objet de cette étude. Elles ont été recueillies sur le site de l'Université de Daloa, et transporté au laboratoire des substances naturelles de l'université Jean Lorougnon Guédé de Daloa.

II. MATERIEL TECHNIQUE

II.1 Solvants.

Nous avons utilisé l'éthanol qui est un solvant polaire et l'hexane qui est un solvant apolaire. Ces solvants ont servi à préparer deux extraits des feuilles de Neem.

II.2 Réactifs

Dans le cadre du screening phytochimique, nous avons utilisé : le reactif de Salkowski (chloroforme + acide sulfurique) ; réactif de liebermann-burchard (l'Anhydride acétique, acide sulfurique); l'acétone, chlorure de fer, copeaux de magnésium, hydroxyde d'ammonium (NaOH), hydroxyde de potassium, Une solution alcaline méthanoïque d'hydroxyde de potassium (KOH) soude, acide chlorhydrique, Une solution de Fehling, Le réactif de Wagner (Iodure de potassium, le diiode et de l'eau), le reactif de Mayer (Iode currate de potassium), ont servi à la préparation des différents réactifs.

II.3 Appareillage

Une balance de précision pour la détermination de la masse de la feuille.

II.4 Autres matériels

Le matériel annexe est constitué : de la verrerie courante du laboratoire ; Un mortier et un pilon ; des papier filters et du Saccharose.

Chapitre II : METHODES

I. Préparation des extraits

Il existe plusieurs méthodes adaptées à l'extraction des composés naturels. Parmi celles-ci nous avons choisis la macération, une technique simple à mettre en œuvre. Une quantité de 10 g des feuilles, broyé le jour même a été mis en contact avec 45 ml d'éthanol pour le solvant polaire protique et 45 ml d'hexane pour le solvant apolaire. Les deux préparations ont été agitées à la température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 30 minutes. Après passer à la filtration par un papier filtre.

II. Analyse phytochimique

L'étude phytochimique qualitative permet de détecter les différentes familles chimiques présentes dans les extraits préparés par des réactions de coloration, de précipitation et d'observation sous la lumière UV. Ces tests répétés 3 fois ont été réalisés selon les techniques écrites par Bruneton (Bruneton, 1998 ; Hargon, 1999).

II.1 Test de détection des Flavonoïdes

Test (1) : Dans un tube à essai, 2 ml de l'extrait à tester a été mélangé avec 1 ml de l'acide chlorhydrique concentré et 3 copeaux de magnésium. L'apparition d'une coloration rose, rouge ou jaune et la présence des flavonoïdes.

Test (2) : Dans un tube contenant 2 ml de l'extrait, a ajouté 1 ml de l'acétate de plomb. L'apparition de la coloration verte jaunâtre indique la présence de flavonoïdes.

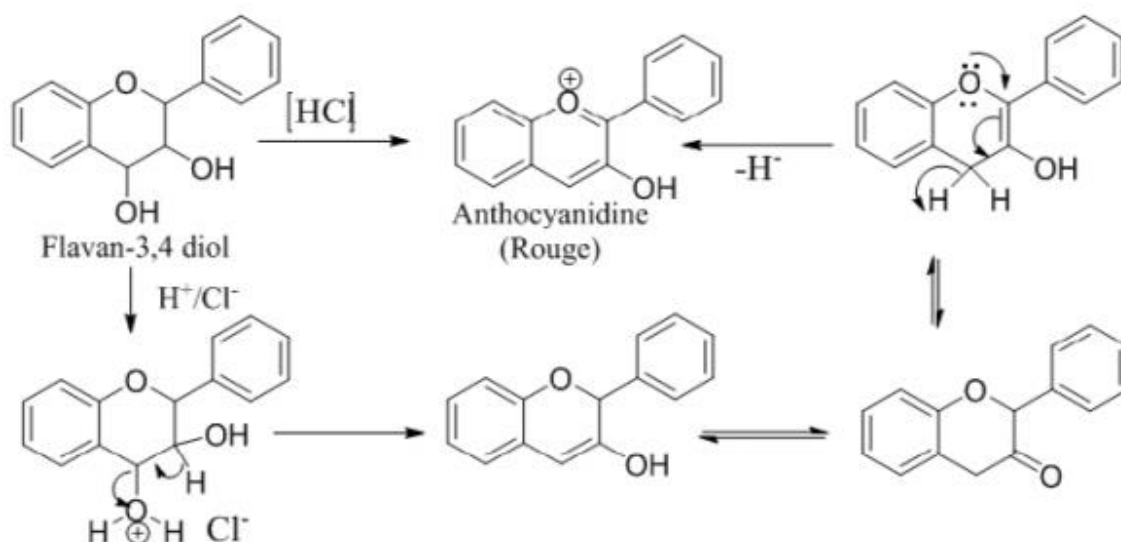


Figure 16: Schéma de la réactions mises en jeu lors de la caractérisation des flavonoïdes

II.2 Test de détection des Tanins

L'apparition de la couleur verdâtre ou bleu-noirâtre après incubation indique la présence des tanins. Après un ajout de 0,5 ml de FeCl_3 (1%) a 2 ml de notre extrait éthanolique.

II.3 Test de détection des Coumarines

Diviser le volume de 2 ml de chaque extrait en deux. Le demi-volume est considéré comme témoin et l'on ajoute à l'autre volume 0,5 ml de NH_4OH (10%). Mettre deux taches sur papier filtre et examiner sous la lumière UV à 366 nm. Une fluorescence intense indique la présence des coumarines.

II.4 Test de détection des Quinones libres

La détection des quinones libres a été réalisée par l'addition de 2 ml de l'extrait avec 0,1 ml (NaOH 1%). Leurs présences sont indiquées par l'apparition de couleur qui vire au rouge.

II.5 Test de détection des Anthocyanes

La présence d'anthocyanes est observé par l'apparition d'une coloration rose-rouge qui vire au bleu violacé. Lors de l'ajout de 1 ml (H_2SO_4 (10%) + NH_4OH) a 2 ml de l'extraits.

II.6 Test de détection des Terpénoïdes

Test de Slakowski : à 2 ml d'extrait nous ajoutons 2 ml de chloroforme et 3 ml d'acide sulfurique(H_2SO_4) concentré. La formation de deux phases et une couleur marron à l'interphase indique la présence des Terpénoïdes.

II.7 Test de détection des Alcaloïdes (réactif de Mayer)

La formation d'un précipité blanc et marron respectivement indique la présence des alcaloïdes, Apres avoir ajouter 1 ml de réactif de Wagner a 2 ml de notre extrait.

II.8 Test de détection des Saponosides

5 ml d'extraits sont agités pendant 15 secondes. Une mousse persistante pendant 20 minutes confirme la présence des saponosides.

II.9 Test de détection des Stérols et Triterpènes (Test de liebermann-burchard)

L'apparition d'une couleur mauve (verte) ou violette indique un test positif au Stérols et Triterpènes, lors de l'ajout de 0.5 ml d'anhydride acétique et 0.5ml de l'acide sulfurique à 2 ml de l'extrait de la plante.

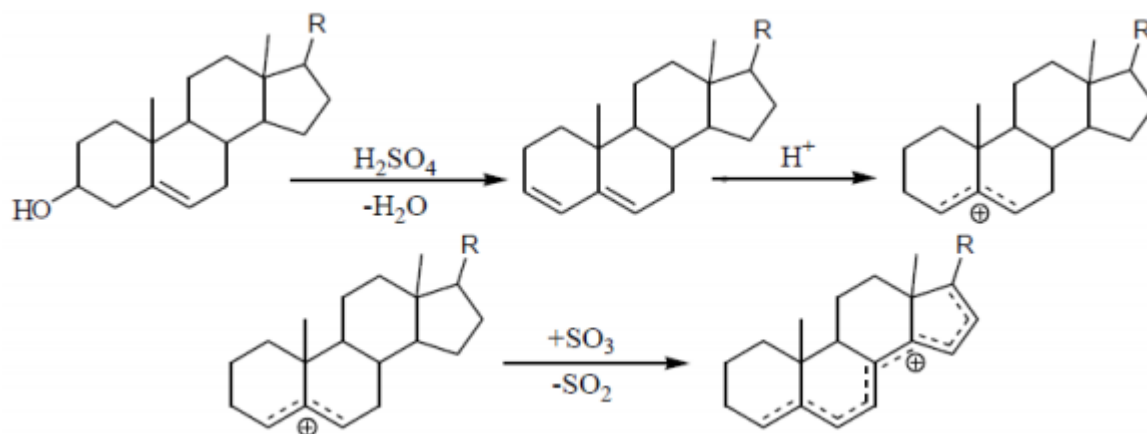


Figure 17: Schéma 2 :Étapes de la réaction de LIEBERMANN-BURCHARD

II.10 Test de détection des HUILES VOLATILES

Dans un tube contenant notre extrait de 2 ml, on ajoute une solution de soude (NaOH) à 10% avec quelques gouttes de HCl à 10%. On observe la formation d'un précipité blanc.

II.11 Test de détection des Glycoside cardiaques

À 2 ml de notre extrait on ajoute 2 ml de chloroforme, 2 ml de H₂SO₄, on agite. La présence d'une couche rougeâtre foncée de couleur brun indique la présence des glycosides cardiaques

II.12 Test de détection des Anthraquinones

À 2 ml d'extraits, on ajoute 5 ml de NH₄OH (10 %), après agitation, la présence des anthraquinones est indiquée par une coloration violette.

II.13 Composés réducteurs

La présence des composés réducteurs est mise en évidence par l'addition de 2 ml d'extrait avec 2 ml de la solution de Fehling (A+B). Après incubation au bain marie à 100°C pendant 8 min l'apparition d'un précipité rouge brique indique leur présence.

Conclusion partielle

Le screening phytochimique, basé sur des tests de coloration et de précipitation, permet d'identifier des familles de métabolites secondaires des plantes. Plusieurs méthodes de

détection des alcaloïdes, des flavonoïdes, des stérols et terpènes, des tanins, des coumarines, des anthocyanes, des saponosides et des anthraquinones ont été décrites.

III. FORMULATION MEDICAMENTEUSE

III.1 FORMULATION DU SIROP

III.1.1 Extraction du principe actif

On a utilisé 5 g de feuilles fraîches d'*Azadirachta Indica* qu'on a broyé dans un mortier et on y a ajouté 50 ml d'eau distillée, ensuite on a laissé en macération pendant 12 h.

III.1.2 Préparation du Sirop

Les sirops sont préparés principalement selon la méthode suivante :

- Dissolution des ingrédients dans de l'eau pure et parce que le sucre (100 g de saccharose) réduit la solubilité, il est généralement ajouté à la fin ;
- Chauffage et/ou agitation active jusqu'à la dissolution de tous les ingrédients. Si au moins un des ingrédients est sensible à la chaleur, l'agitation doit avoir lieu sans chauffage ;
- Elimination des impuretés par filtration, le cas échéant ; ajout de suffisamment d'eau pure pour arriver à la bonne masse ou au bon volume.

Nous avons élaboré ainsi un sirop médicamenteux sans additif. C'est-à-dire mettre 10 parties de l'extrait concentré (principe actif) pour 100 parties en volume de sirop simple.

Le sucre est surtout utilisé pour conserver le produit fini ; aider à masquer le goût désagréable des principes actifs ; améliorer le goût ; améliorer la consistance.

La concentration en sucre doit être proche mais inférieure au point de sursaturation : la concentration en sucre doit être entre 65 et 67 % en masse : un pourcentage plus faible rend le sirop un très bon nutriment pour les micro-organismes ; un pourcentage plus élevé provoque la cristallisation d'une partie du sucre quand la température de stockage change.

Le sirop peut aussi être sans sucre. Le sucre est alors remplacé par : des édulcorants comme les sucres polyols comme le glycérol, l'isomaltol, xylitol et le sorbitol ; des édulcorants artificiels comme l'aspartame et l'acésulfame de potassium mélangé à des texturants polysaccharide comme la carraghénane et les éthers de cellulose.

Les sirops sans sucres sont moins cariogènes que les sirops avec sucres (Hir, 2009).

III.1.3 Contrôle de Qualité

- Densité du sirop

Nous avons pesé le sirop simple après refroidissement dans une fiole jaugé de 50 ml préalablement taré. Ensuite nous avons calculé la densité en divisant la masse (en Kg) par le

volume (en l) (Hir, 2009). C'est la même procédure utilisée pour calculer la densité des sirops médicamenteux.

- Stabilité du sirop

Afin d'éviter les dépôts dans le sirop nous avons contrôlé la stabilité de celui-ci en nous basant sur la couleur ; la saveur ; l'odeur ; le pH ; la présence de moisissure ; la présence ou non de dépôt dans le sirop.

- Limpidité du sirop

La limpidité est liée aux faites que le sirop soit transparent, trouble mais aussi à la présence de dépôt (Hir *et al.*, 2009).

- Détermination du pH

Pour déterminer le pH nous avons utilisé un papier pH.

III.2 Méthode de préparation des gélules et critères de validation

III.2.1 Préparation des principes actifs

La fabrication des gélules au sein d'un préparatoire se fait en deux temps. Tout d'abord, il faut obtenir un mélange homogène grâce à :

- Un ou plusieurs principe(s) actif(s)
- Une balance de précision et de sensibilité adaptées aux quantités à peser (variable selon les préparations)
- Un mortier et un pilon
- Une éprouvette graduée de taille adaptée à la quantité de poudre pesée

Une fois le mélange homogène obtenu, il faut remplir les gélules avec :

- Le mélange homogène de principe actif et d'excipient;
- Un lot de gélules de taille adaptée à la préparation (numéro 000, 00, 0, 1, 2, 4,5);
- Un socle de conditionnement;
- Des plaques de remplissage adaptées à la taille des gélules (000, 00, 0, 1, 2, 4,5);
- Un chargeur semi-automatique adapté au numéro des gélules (000, 00, 0, 1, 2, 4,5).

III.2.2 Contrôle qualité des gélules

❖ Uniformités de masse

Avant de libérer les lots de gélules, il faut réaliser plusieurs tests, dont celui d'uniformité de masse. La Pharmacopée, préconise de prélever au hasard vingt unités d'un lot de gélules. Chaque unité est pesée pleine, ouverte, vidée et pesée à vide (enveloppe de la gélule). Le manipulateur détermine la masse moyenne du contenu des vingt unités.

❖ La désagrégation des gélules.

Ce test est destiné à déterminer l'aptitude des gélules à se désagréger en milieu liquide, dans un temps imparti. La désagrégation est considérée comme atteinte, lorsqu'il n'y a plus de résidu solide sur la grille, ou si le résidu est une substance molle, sans noyau palpable et non imprégné, ou s'il ne reste que des fragments d'enveloppes sur les grilles.

Le temps de désagréations des gélules (non enrobées) est conforme lorsqu'il est inférieur à 30 minutes.

TROISIEME PARTIE :
RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE I : EXTRACTION

Les résultats des extractions solides-liquides des feuilles de Neem sont consignés dans le **tableau I**.

Tableau I: Caractéristiques des extraits des feuilles de neem

Extraits	Aspect	Couleur
Ethanolique	Liquide	Vert foncé
Hexanolique	Liquide	Vert clair

Des deux extraits obtenus, l'extrait à l'éthanol a eu un aspect liquide de couleur vert foncé tandis que l'extrait à l'hexane a eu un aspect liquide mais de couleur vert limpide. On peut dire que l'hexane ne favorise pas l'extraction des principes actifs des feuilles de Neem (Tableau II). Par contre l'éthanol permet une meilleure extraction des principes actifs de la plante (Tableau II).

Chapitre II : CRIBLAGE PHYTOCHIMIQUE

Les résultats des screening phytochimique réalisés sur les deux (2) extraits des feuilles de Neem sont regroupés dans le **tableau II**.

Tableau II: Résultats des Criblages phytochimique des extraits des feuilles de Neem.

METABOLITES SECONDAIRES	Extrait éthanolique	Extrait hexanolique
FLAVONOÏDES	+	-
TANINS	+	-
COUMARINES	+	-
QUINONES LIBRE	+	-
ANTHOCYANES	+	-
TERPENOÏDES	-	-
ALCALOÏDES	+	+
SAPONOSIDES	-	-
STEROLS ET TRITERPENES	+	+
HUILES VOLATILES	+	-
GLYCOSIDES CARDIAQUE	+	-
ANTHRAQUINONES	-	-
COMPOSES REDUCTEURS	+	-

(+) : Présence, (-) : Absence.

Les réactions de caractérisation ont permis de mettre en évidence plusieurs familles de métabolites secondaires dans l'extrait éthanolique des feuilles de Neem. Ainsi, pouvons-nous noter la présence de toutes les familles de métabolites recherchées à l'exception des Terpénoïdes, des saponosides et des anthraquinones (**Tableau II**). Ces résultats sont conformes

à ceux obtenus par Garima *et al* (2014) et Mariana *et al* (2017), qui ont confirmé la présence des mêmes métabolites dans les feuilles de Neem au Brésil (São Paulo).

Virshette *et al* (2019) en Inde ont testé la présence des saponines contrairement à notre étude sur le Neem. Cependant, ils n'ont pas testé les glycosides cardiaques dans leur extrait éthanolique de la plante contrairement à notre étude.

La différence de ces résultats peut être due aux facteurs climatiques ou à la composition du sol. On peut également évoquer la période de récolte des feuilles comme l'une des raisons (chevalier, 2016). La présence de ces métabolites secondaires pourrait justifier l'utilisation en médecine traditionnelle des feuilles de Neem. Ils interviendraient comme antioxydants naturels et pourraient prévenir certaines maladies chroniques et dégénératives telles que l'ischémie cardiaque. Selon Anyanwu & Dawet (2005), ces composants présents dans les plantes sont connus pour avoir des activités anti-protazoaires et anti-bactériennes. Les flavonoïdes, en particulier, présentent un avantage potentiel pour la santé humaine (Jouad *et al.*, 2001).

Chapitre III : FORMULATION GALENIQUE

I. CONTRÔLE DE QUALITÉ DU SIROP

❖ Densité du sirop

La densité du sirop simple est de 1,31 à la température ambiante.

La densité du sirop médicamenteux (sans additif) : 1,28 à la température ambiante

❖ Stabilité du sirop

pH du sirop médicamenteux est égale à 3. Après 15 jours, un mois, deux mois, nous avons constaté que la couleur et l'odeur sont restés intacts. Le pH est resté inchangé. Il n'y a pas eu formation de moisissure.

❖ Limpidité

On n'a pas remarqué la formation de dépôt dans le sirop, La plupart des sirops doivent être délivrés limpides, En général, une simple filtration suffit (tissus divers).

❖ Clarification

La clarification, lorsqu'elle est nécessaire, peut être réalisée avec du charbon adsorbant ou du kieselguhr à condition qu'ils n'adsorbent pas les principes actifs et autres éléments importants du sirop (colorants, conservateurs...).

❖ Altérations

L'altération d'un sirop peut être due à une trop faible ou forte concentration en sucre :

- un pourcentage plus faible rend le sirop un très bon nutriment pour les micro-organismes ;
- un pourcentage plus élevé provoque la cristallisation d'une partie du sucre quand la température de stockage change.

D'autres types d'altérations sont dûs aux principes particuliers des différents sirops.

❖ La conservation

- Il est conseillé de mettre les sirops en flacons bien bouchés dans des endroits frais.
- La présence d'un peu d'alcool dans certains sirops facilite leur conservation mais cette addition est à éviter pour les enfants.
- Pour certaines formules, il est nécessaire d'ajouter des conservateurs antimicrobiens mais il est à noter que ces additifs peuvent être la source d'incompatibilités (colorations, précipitation par variation de pH...).

- Précautions:

Comme tout médicament, stocker hors de la portée des enfants.

- Avantages et inconvénients

- Avantages

- Concentration déterminée;
- Les principes actifs mieux tolérés (en raison de leur dilution), mieux absorbés et actifs plus rapidement.

- Inconvénients

- Altération rapide car en solution ;
- Obligation de l'agitation avant l'emploi ;
- Produits de dégradation incompatibles avec les autres composants ;
- Précision et exactitude de la dose administrée dépendent du patient.

- Emballage

- Il est préférable d'utiliser une bouteille en verre brun avec fermeture sécurisée et procurer une mesure de 5 ml ou une seringue pour des doses plus petites.
- Le sirop a été conditionné dans un flacon de 100 ml.
- La bonne conservation du sirop peut être dû à la présence de polyphénol dans *l'Azadirachta indica* (Neem)

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la posologie, la péremption et la date de validité après ouverture. Il est indispensable de faire des études de stabilité ou de se baser sur une formulation identique de la littérature.



Figure 18: Un flacon de Sirop à base des feuilles d'*Azadirachta indica*.

II. CONTRÔLE DE QUALITÉ DES GÉLULES

Le remplissage a été réalisé par lots de 100 gélules sur un gélulier semi-automatique de 100.

- Contrôle qualité des gélules

Le contrôle organoleptique montre des gélules (Figure 19) de couleur bleu/blanc, inodore, un goût amer et sans défauts physiques (non cabossées, non poudreuses),



Figure 19: Un flacon de gélules à base de Neem

- Unifomité de masse

Le **Tableau III** montre les masses individuelles des 20 gélules prélevées au hasard pour le contrôle de l'uniformité de masse. La moyenne des 20 masses est de 0,28 g conduisant à un écart limite acceptable de 10% (soit 0,028 g) et aux limites de 0,31 g et 0,25 g.

Tableau III: Test d'uniformation des masses

N°	Masses (g)	N°	Masses (g)
1	0,29	11	0,30
2	0,27	12	0,28
3	0,28	13	0,30
4	0,27	14	0,26
5	0,29	15	0,29
6	0,28	16	0,30
7	0,28	17	0,26
8	0,29	18	0,30
9	0,29	19	0,26
10	0,26	20	0,29

La masse moyenne des gélules prélevée est 0.28 g. Aucune gélule de l'échantillon prélevé n'a une masse qui sort des limites tolérables par la Pharmacopée.

- Dégradation des capsules

Le temps de désintégration de ces gélules était de 9 mn 53 s, ce qui est conforme aux exigences de la Pharmacopée (Hir, 2009).

- Conditionnement

Les gélules ont été conditionnées par 12 dans des piluliers opaques blancs en chlorure de polyvinyle. Dans chaque pilulier a été insérée une pastille dessicatrice servant de protection contre l'humidité.

Les formes galéniques courantes répertoriées étant surtout liquides et aqueuses laissent prévoir une préparation laborieuse et d'une conservation difficile. La poudre multi-dose et les tisanes en sachets ne permettent pas de maîtriser la dose de principe actif consommée par le malade. La température de l'eau et le temps d'infusion ne peuvent pas permettre au malade de maîtriser la quantité de principe actif qu'il ingère. Le sirop pose souvent des problèmes de conservation : développement de microbes et champignons (Hir, 2001).

Pour notre Médicament Traditionnel Amélioré, la forme gélule choisie permet de contourner toutes ces difficultés.

Les gélules sont conservées dans des flacons portant des étiquettes avec toutes les mentions indispensables pour l'utilisation du médicament. La capsule dessicatrice permettra d'améliorer la conservation des gélules

Des études complémentaires sont en cours dans le but de rendre plus efficace notre lot de gélules.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

A l'issue de ce travail, nous affirmons qu'il est possible de mettre à la disposition de nos malades et des praticiens de la santé de nouveaux médicaments pour le traitement de l'hypertension artérielle : des gélules à base de Neem et aussi un sirop. Ces dernières sont d'utilisation simple pour une durée de traitement facilement acceptable.

L'une des raisons pour lesquelles les plantes médicinales sont si populaires est que les plantes médicinales causent moins d'effets secondaires que les conventionnels.

Cependant, les remèdes à base de plantes ne sont pas toujours sûrs et comme tous les médicaments, ils ont besoin d'être utilisés avec précaution.

Avant d'utiliser les plantes médicinales qui ont été collectées dans la nature, Il est essentiel qu'elles soient correctement identifiées.

La mauvaise identification des plantes a conduit à de nombreux cas d'empoisonnement.

Les perspectives de ce travail sont nombreuses. Ainsi, nous espérons que nos résultats pourront orienter l'isolement des métabolites secondaires dans les feuilles de cette plante afin de justifier son utilisation en médecine traditionnelle. Les autres parties de la plante s'avèreraient être très utiles contre diverses maladies en médecine traditionnelle selon la littérature. Il serait aussi intéressant de réorienter la recherche vers ces autres parties afin d'isoler et de purifier ces molécules actives. La cytotoxicité de ces molécules devra être explorée sur culture cellulaire de même leurs tolérances biologiques. Ces molécules pourront servir de base à la production de médicaments traditionnels améliorés qui serviront de base au développement de nouveaux antibiotiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Amrani R. (2019). Études synthétiques des mécanismes d'action des plantes médicinales cardiotoniques, thèse de doctorat en pharmacie, université Mohammed v-rabat faculté de médecine et de pharmacie (rabat, Maroc),107 p.
- Anyanwu G & Dawet A (2005). In vivo antimalarial activity of the ethanolic leaf extract of *Hyptissuaveolens* on *Plasmodium berghei* in Mice, *International Journal of Biologique and Chemical Science*. 6(1): 117-127.
- Attoh T. H., N'guessan K., Okoubo G., Aka L., Douba A., Yapi A., Akani B. B.& Tiembré I. (2016). déterminants de l'hypertension artérielle a adzope (Côte d'Ivoire) *Revue Bio-Africa* – 15 :17-25 p
- Ayéko D. D. (2008). Effet du tourteau de Neem (*Azadirachta indica* A. juss) sur les coccidioses aviaires, Thèse de doctorat Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, université cheikh anta Diop (Dakar, Sénégal), 89 p.
- Benikhlef K. (2017). Contribution à l'étude phytochimique et activité biologique des extraits des graines de *Coffea canephora*, *mémoire de master*, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des sciences de la terre et de l'univers Département De Biologie, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, (Algerie), 46 P.
- Benyahia H. (2017). Etude phytochimique et dosage de quelques composés phénoliques des fruits d'*Elettaria cardamomum* et évaluation de son activité antioxydante , *mémoire de masters*. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'univers, Département de Biologie, Université Abou-Bakr-Belkaïd Tlemcen, (Algerie),53 p.
- Bruneton J. (1999). Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 3éme Ed Paris (France), Lavoisier Tec & Doc, 1120 p.
- Bruneton, J. (2009). Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 4éme Ed Paris (france), Lavoisier Tec & Doc, 1288 p.
- Chevallier A. (2016).Encyclopedia of Herbal Medicine:550 herbs and Remedies for common *aliments*. *DK Publising (Dorlingue Kindersley), London (England),3rd edition,336 p*
- Christianson D.W. (2008). Unearthing the roots of the terpenome. *Current Opinion in Chemical Biology*, 12,141-150.
- Croteau, R., Kutchan, T.M. & Lewis, N.G. (2000). Natural products (secondary metabolites). *Biochem. Mol. Biol. Plants* 24, 1250–1319.

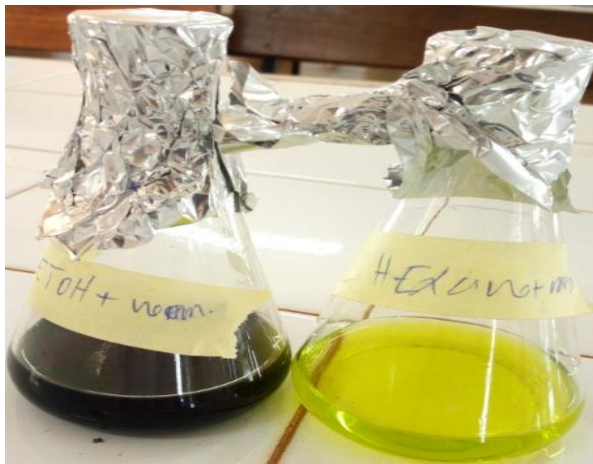
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Crozier A., Clifford M.N & Ashihara, H. (2008). Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet. John Wiley & Sons.
- Garima P., Verma K.K.& Munna S. (2014). Evaluation Of Phytochemical, Antibacterial And Free Radical Scavenging Properties Of *Azadirachta Indica* (Neem) Leaves. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6: 444-448.
- Hanson S., Farrer M., Johnson J., Singleton A., Hague S. & Kachergus J. (2003). [alpha]-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease, *American Association for the Advancement of Science*. 302 :652- 841.
- Hennebelle T., Sahpaz S. & Bailleul F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 2: 3-6.
- Hir A. (2001) Abrégée de pharmacie galénique ; Bonne pratique de fabrication des médicaments , 8ème édition, Elsevier Masson, Paris (France), 402 p.
- Hir. A. (2009) Abrégée de pharmacie galénique ; Bonne pratique de fabrication des médicaments , 9ème édition, Elsevier Masson, Paris (France), 382 p.
- Jouada H., Halouib M., Rhiouanib H., El Hilalyb J. & Eddouks M. (2001). ,Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez–Boulemane), *77*(2): 175-182.
- Jaber L. (2017). Conseils et utilisations des huiles essentielles les plus courantes en officine, *thèse de doctorat*, faculté des sciences pharmaceutiques, université Paul Sabatier Toulouse III, (Toulouse, France),206p.
- Loukou N.B. (2016). Hypertention artérielle en milieu professionnel : cas des scieries de la ville d'adzope (côte d'ivoire). *Thèse de Doctorat*, Université Felix Houphouët boigny Cocody 63 p.
- Mariana C. G., Carlos H. G., Bauab T .M .& Sacramento L. V. S. (2017). Phytochemical screening of *Azadirachta indica* A. Juss for antimicrobial activity. Full Length Research Paper São Paulo State University (UNESP), *School of Pharmaceutical Sciences*,11(4) : 117-122
- Seyoum A., Asres K., & El-Fiky F. K. (2006). Structure–radical scavenging activity relationships of flavonoids. *Phytochemistry*, 67, 2058-2070.

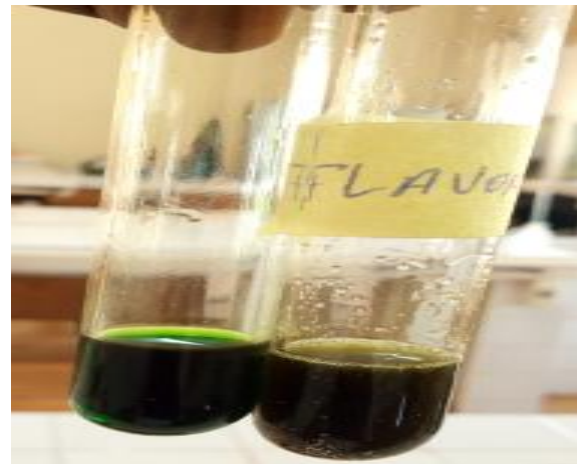
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Virshette S. J., Patil M. K., Deshmukh A.A. & Shaikh J.R. (2019). Phytochemical Analysis of Different Extract of *Azadirachta indica* Leaves. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 59(1): 161-165
- Vivas, N., Gaulejac, N. V., & Nonier, M. F. (2003). Sur l'estimation et la quantification des composés phénoliques des vins. *L'OIV* (Organisation International de la Vigne et du Vin), 865, 281 p.

ANNEXES



Annexe 1: Extrait de Neem



Annexe 2: Test 1 sur les flavonoïdes



Annexe 3: Test sur les Tanins



Annexe 4: Test des saponines



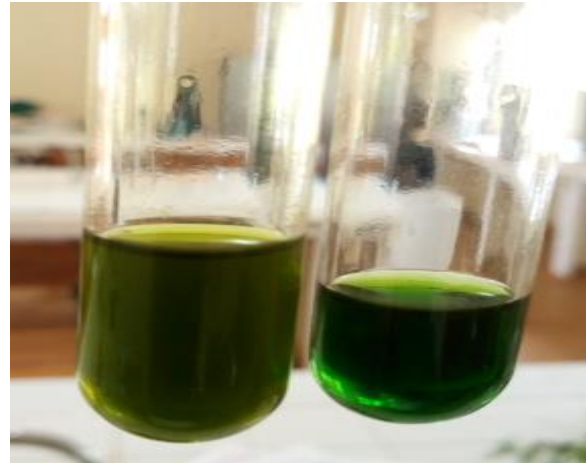
Annexe 5: Test sur les stérols



Annexe 6: Test sur les alcaloïdes



Annexe 7: Test sur les coumarine



Annexe 8: Test sur les glycosides cardiaques



Annexe 9 : Test sur les Stérols et Triterpènes



Annexe 10 : Test sur les Flavonoïdes



Annexe 11 : Balance analytique pour les pesées



Annexe 12 : Appareil de mesure de la tension artérielle



Annexe 13: Sirop et gélules

RÉSUMÉ

L'objectif de cette étude était de réaliser différents médicaments traditionnels améliorés à visée antihypertenseurs à base de Neem. La plante a été récoltée puis identifiée à l'université Jean Lorougnon Guédé de Daloa. Les différentes formes galéniques antihypertenseurs à base de Neem ont été répertoriées, ce qui a mis en évidence l'intérêt d'une forme gélule et d'un sirop. Le screening chimique de la plante a révélé la présence de flavonoïdes, de tannins, de stérols, de mucilages, les alcaloïdes, les triterpènes et les anthocyanes. Des lots de gélules et le sirop ont été réalisés d'après les bonnes pratiques de fabrication officinale et ont passé favorablement les tests chimiques et pharmaco-techniques.

Mots clés : Neem, screening phytochimique, antihypertenseur, gélule, sirop

ABSTRACT

The objective of this study was to produce various improved traditional antihypertensive drugs based on Neem. The plant was harvested and then identified at the Jean Lorougnon Guédé University in Daloa. The different antihypertensive dosage forms based on Neem have been listed, which has shown the value of a capsule form and a syrup. The chemical screening of the plant revealed the presence of flavonoids, tannins, sterols, mucilages, alkaloids, triterpenes and anthocyanins. Lots of capsules and syrup were produced according to good pharmacy manufacturing practices and passed the chemical and pharma-cotechnical tests.

Keywords: Neem, phytochemical screening, antihypertensive, capsule, syrup.