## MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

## REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL





N° 2036/19

Année: 2018 – 2019

## **THESE**

### Présentée en vue de l'obtention du

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mademoiselle KOTCHI CAROLLE EULOGE

## ETUDE DE LA CONSERVATION DE L'ACTIVITE ANTISTRESS D'UNE FORMULATION DE GELULES A BASE DE FEUILLES FRAICHES DE TERMINALIA CATAPPA (COMBRETACEAE)

Soutenue publiquement le 29 Août 2019

## **COMPOSITION DU JURY:**

Président : Monsieur GBASSI KOMENAN GILDAS, Professeur Titulaire

Directeur : Monsieur DALLY LABA ISMAËL, Maître de Conférences Agrégé

Assesseurs : Madame DIAKITE AISSATA, Maître de Conférences Agrégé

Monsieur EFFO Kouakou Etienne, Maitre-Assistant

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

## I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires Professeur RAMBAUD André

Professeur FOURASTE Isabelle

Professeur BAMBA Moriféré

Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN Kla Anglade

Professeur KONE Moussa †

Professeur ATINDEHOU Eugène

## II. <u>ADMINISTRATION</u>

Directeur Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN Amenan

Sous-Directeur Chargé de la Recherche Professeur Ag DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité Madame DJEDJE Yolande

## III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

## 1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal Pharmacie Clinique

Mme AKE Michèle Chimie Analytique, Bromatologie

MM. AMARI Antoine Serge G. Législation

AMIN N'Cho Christophe Chimie Analytique

Mme. ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien Toxicologie

GBASSI K. Gildas Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba Pharmacognosie

M. KOUADIO Kouakou Luc Hydrologie, Santé Publique

Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle Pharmacologie

MM. MALAN Kla Anglade Chimie Analytique, Contrôle de Qualité

MENAN Eby Ignace Parasitologie - Mycologie

MONNET Dagui Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme SAWADOGO Duni Hématologie

MM. YAVO William Parasitologie-Mycologie

## 2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme BARRO-KIKI Pulchérie Parasitologie – Mycologie

BONY François Nicaise Chimie Analytique

DALLY Laba Ismael Pharmacie Galénique

DEMBELE Bamory Immunologie

Mme DIAKITE Aïssata Toxicologie

M. DJOHAN Vincent Parasitologie – Mycologie

Mmes FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

IRIE-N'GUESSAN Amenan Pharmacologie

MM. KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie

KOFFI Angely Armand Pharmacie Galénique

Mme KOUAKOU-SACKOU Julie Santé Publique

MM. KOUASSI Dinard Hématologie

MANDA Pierre Toxicologie

OGA Agbaya Stéphane Santé Publique et Economie de la Santé

OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie

OUATTARA Mahama Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie

MM. YAPI Ange Désiré Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie Moléculaire

ZINZENDORF Nanga Yessé Bactériologie-Virologie

## 3- MAITRES ASSISTANTS

MM. ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Immunologie

AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

ALLA-HOUNSA Annita Emeline Santé Publique

M. ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie-Mycologie

Mmes AYE-YAYO Mireille Hématologie

BAMBA-SANGARE Mahawa Biologie Générale

BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J. Hématologie

MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

COULIBALY Songuigama Chimie organique, Chimie Thérapeutique

Mme DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Hématologie

M. EFFO Kouakou Etienne Pharmacologie

Mme KABLAN-KASSI Hermance Hématologie

M. KABRAN Tano Kouadio Mathieu Immunologie

Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine Santé Publique

M. KONAN Konan Jean Louis Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie

M. KOUAME Dénis Rodrigue Immunologie

Mme KOUASSI-AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

MM. KPAIBE Sawa André Philippe Chimie Analytique

N'GUESSAN Alain Pharmacie Galénique

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme VANGA-BOSSON Henriette Parasitologie-Mycologie

### 4- ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire Immunologie

AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie

Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Pharmacognosie

ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation

APETE-TAHOU Sandrine Bactériologie-Virologie

BEDIAKON-GOKPE YA Mariette Santé Publique

MM. BROU Amani Germain Chimie Analytique

BROU N'Guessan Aimé Pharmacie clinique et thérapeutique

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie

DJATCHI Richmond Anderson Bactériologie-Virologie

DOFFOU Oriadje Elisée Pharmacie clinique et thérapeutique

Mmes. DOTIA Tiepordan Agathe Bactériologie-Virologie

HE-KOUAME Linda Isabelle Chimie Minérale

M. KACOU Alain Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme KAMAGATE Tairatou Hématologie

MM. KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacie clinique et thérapeutique

KOFFI Kouamé Santé Publique

KONAN Jean Fréjus Biophysique

Mmes KONE Fatoumata Biochimie et Biologie Moléculaire

KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy Chimie Organique, Chimie thérapeutique

KOUAKOU Sylvain Landry Pharmacologie

KOUAME Jérôme Santé Publique

Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Bactériologie-Virologie

MM. LATHRO Joseph Serge Bactériologie-Virologie

MIEZAN Jean Sébastien Parasitologie-Mycologie

N'GBE Jean Verdier Toxicologie

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Pharmacie Galénique

N'GUESSAN-AMONKOU Anne C. Législation

ODOH Alida Edwige Pharmacognosie

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Biochimie et Biologie moléculaire

SICA-DIAKITE Amelanh Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

TANOH-BEDIA Valérie Parasitologie-Mycologie

M. TE BONLE Leynouin Franck-Olivier Pharmacie hospitalière

Mme TIADE-TRA BI Marie Laure Santé publique - Biostatistiques

M. TRE Eric Serge Chimie Analytique

Mmes TUO-KOUASSI Awa Pharmacie Galénique

YAO Adjoa Marcelle Chimie Analytique

MM. YAO Jean Simon N'Ghorand Chimie Générale

YAPO Assi Vincent De Paul Biologie Générale

Mmes YAPO-YAO Carine Mireille Biochimie

YEHE Desiree Mariette Chimie Générale

ZABA Flore Sandrine Bactériologie-Virologie

## 5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline Pharmacognosie

OUATTARA N'gnôh Djénéba Santé Publique

## 6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

### 7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa Professeur Titulaire

Feu YAPO Abbé Etienne Professeur Titulaire

Feu OUATTARA Lassina Professeur Titulaire

Feu COMOE Léopold Maître de Conférences Agrégé

Feue POLNEAU-VALLEE Sandrine Maître de Conférences Agrégé

Feu GUEU Kaman Maître-Assistant

Feu ALLADOUM Nambelbaye Assistant

Feu COULIBALY Sabali Assistant

Feu TRAORE Moussa Assistant

Feu YAPO Achou Pascal Assistant

DE FEUILLES FRAICI	HES DE TERMINALIA	CATAPPA (CUMBR	ETACEAE)	

## IV. <u>ENSEIGNANTS VACATAIRES</u>

### 1- PROFESSEURS

MM. DIAINE Charles Biophysique

OYETOLA Samuel Chimie Minérale

## 2- MAITRES DE CONFERENCES

MM. KOUAKOU Tanoh Hilaire Botanique et Cryptogamie

YAO N'Dri Athanase Pathologie Médicale

## 3- MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

4- **NON UNIVERSITAIRES** 

MM. AHOUSSI Daniel Ferdinand Secourisme

COULIBALY Gon Activité sportive

DEMPAH Anoh Joseph Zoologie

GOUEPO Evariste Techniques officinales

Mme KEI-BOGUINARD Isabelle Gestion

MM KOFFI ALEXIS Anglais

KOUA Amian Hygiène

KOUASSI Ambroise Management

N'GOZAN Marc Secourisme

KONAN Kouacou Diététique

Mme PAYNE Marie Santé Publique

# COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. <u>BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE</u>

Professeur LOUKOU Yao Guillaume Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs OUASSA Timothée Maître de Conférences Agrégé

ZINZENDORF Nanga Yessé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher Maître-Assistant

KOUASSI-AGBESSI Thérèse Maître-Assistante

APETE-TAHOU Sandrine Assistante

DJATCHI Richmond Anderson Assistant

DOTIA Tiepordan Agathe Assistante

KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Assistante

LATHRO Joseph Serge Assistant

ZABA Flore Sandrine Assistante

## II. <u>BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA</u> REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur MONNET Dagui Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L. Professeur Titulaire

AHIBOH Hugues Maître de Conférences Agrégé

AKE-EDJEME N'Guessan Angèle Maître de Conférences Agrégé

YAYO Sagou Eric Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KONAN Konan Jean Louis Maître-Assistant

KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte Assistante

KONE Fatoumata Assistante

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Assistante

YAPO-YAO Carine Mireille Assistante

## III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs INWOLEY Kokou André Professeur Titulaire

DEMBELE Bamory Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Maître-Assistante

ADJAMBRI Adia Eusèbe Maître-Assistant

AYE-YAYO Mireille Maître-Assistante

BAMBA-SANGARE Mahawa Maître-Assistante

BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S. Maître-Assistante

DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Maître-Assistante

KABRAN Tano K. Mathieu Maître-Assistant

KOUAME Dénis Rodrigue Maître-Assistant

KABLAN-KASSI Hermance Maître-Assistante

ADIKO Aimé Cézaire Assistant

KAMAGATE Tairatou Assistant

YAPO Assi Vincent De Paul Assistant

## IV. <u>CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE</u>

Professeur MALAN Kla Anglade Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs AKE Michèle Professeur Titulaire

GBASSI Komenan Gildas Professeur Titulaire

AMIN N'Cho Christophe Professeur Titulaire

BONY Nicaise François Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KPAIBE Sawa André Philippe Maître-Assistant

BROU Amani Germain Assistant

HE-KOUAME Linda Isabelle Assistante

TRE Eric Serge Assistant

YAO Adjoa Marcelle Assistante

YAO Jean Simon N'Ghorand Assistant

YEHE Desiree Mariette Assistante

## V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Docteurs COULIBALY Songuigama Maître-Assistant

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Maître-Assistant

KACOU Alain Assistant
KOUAHO Avi Kadio Tanguy Assistant
SICA-DIAKITE Amelanh Assistante

## VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs YAVO William Professeur Titulaire

BARRO KIKI Pulchérie Maître de Conférences Agrégé

DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

KASSI Kondo Fulgence Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ANGORA Kpongbo Etienne Maître-Assistant

KONATE Abibatou Maître-Assistante

VANGA-BOSSON Henriette Maître-Assistante

MIEZAN Jean Sébastien Assistant
TANOH-BEDIA Valérie Assistante

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

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Professeur Titulaire

DALLY Laba Ismaël Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S. Maître-Assistante

N'GUESSAN Alain Maître-Assistant

ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille Assistante

LIA Gnahoré José Arthur Attaché de recherche

N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Assistante

N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia Assistante

TUO-KOUASSI Awa Assistante

## VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeur FOFIE N'Guessan Bra Yvette Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Maître-Assistant

ADIKO N'dri Marcelline Chargée de recherche

AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Assistante

ODOH Alida Edwige Assistante

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

Professeur KOUAKOU SIRANSY N'Doua G. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs ABROGOUA Danho Pascal Professeur Titulaire

IRIE N'GUESSAN Amenan G. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs EFFO Kouakou Etienne Maître-Assistant

AMICHIA Attoumou M. Assistant

BROU N'Guessan Aimé Assistant

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Assistant

DOFFOU Oriadje Elisée Assistant

KAMENAN Boua Alexis Assistant

KOUAKOU Sylvain Landry Assistant

TE BONLE Leynouin Franck-Olivier Assistant

## X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur GBASSI Komenan Gildas Professeur Titulaire

Chef de Département

Docteur KONAN Jean-Fréjus Assistant

## XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc Professeur Titulaire

Chef de département

Professeurs DANO Djédjé Sébastien Professeur Titulaire

DIAKITE Aissata Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU-SACKOU J. Maître de Conférences Agrégé

MANDA Pierre Maître de Conférences Agrégé

OGA Agbaya Stéphane Maître de Conférences Agrégé

SANGARE-TIGORI Béatrice Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane Maître-Assistant

HOUNSA-ALLA Annita Emeline Maître-Assistante

KONAN-ATTIA Akissi Régine Maître-Assistante

OUATTARA N'gnôh Djénéba Chargée de Recherche

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Assistante

KOFFI Kouamé Assistant

KOUAME Jérome Assistant

N'GBE Jean Verdier Assistant

TIADE-TRA BI Marie Laure Assistante

## **DEDICACES**

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverai jamais à leur exprimer mon amour sincère...

## A LA SAINTE TRINITE

Merci de m'avoir garder durant cette vie depuis ma naissance jusqu'à maintenant, merci d'avoir fait de moi votre priorité.

Je vous donne ma vie Seigneur afin que vous continuiez de la façonner comme vous le voulez. Merci d'achever en moi ce que vous avez commencé pour la gloire de votre Saint Nom.

## Amon père KOTCHI BONI DONATIEN.

Merci papa pour ton éducation, pour ta rigueur que je ne comprenais pas avant mais qui m'est d'une grande utilité aujourd'hui. Malgré l'écart d'âge restreint entre nous, tu as su m'éduquer avec sagesse et amour avec pour base l'amour des autres et la servitude. Ta petite fille, a bien grandi papa, sois en fier. Ce travail est le fruit de tous tes sacrifices consentis à mon égard, et je ne peux que te le dédier.

## Ames mamans chéries, ARMANDE MENEY ET FRANCOISE KOTCHI.

Avoir une mère qui nous aime sans relâche et sans aucune condition, est chose recherchée par tous mais en avoir deux est une grâce. C'est de cette grâce que le Seigneur a bien voulu me gratifier auprès de vous mes essentielles. Maman Françoise, la « JANET » de papa, tu m'as toujours encouragée dans mes bonnes œuvres et citée en exemple avec fierté auprès de mes frères tout en me ramenant à la raison lorsque je déroutais, reçois ce modeste travail en reconnaissance et comme récompense pour tes sacrifices. Maman Armande mon « Akouwa » à moi, très jeune déjà tu m'as portée en ton sein, à 17 ans pour être plus exacte, tu aurais pu avorter comme le font beaucoup de jeunes filles, mais tu as accepté de me garder et me faire voir le jour sans tenir compte des critiques ou encore des calomnies. L'erreur d'hier signalée pas beaucoup mais le « bébé Hollandais » pour toi t'offre ce document en ce jour de ton anniversaire en guise de cadeau.

## A mes frères et sœurs, CEDRIC, SAMUEL, MAC MALONE, OPPORTUNE DORIANE et MARC-AURELE

Mes amours, vous êtes encore petits mais votre affection et votre amour a été pour moi une source de motivation. Etre pour vous un modèle est ce qui m'a poussée à toujours me surpasser pour vous rendre davantage fiers de moi afin d'admirer cette lueur qui brillait de vos yeux à chacune de nos rencontres.

## Amon fiancé « MON EXISTENTIEL » YAO KOFFI KEVIN

L'amour était encore étranger pour moi avant de te connaître, j'en entendais parler sans toutefois en comprendre le sens véritable. Tu m'as permise de le découvrir dans son sens le plus vrai. Comme un Ami, tu as toujours été à mes côtés et répondais toujours présent lorsque j'en avais le plus besoin. Comme un grand-frère, tu m'as protégée des dangers et de mes frayeurs, m'as consolée dans les mauvais jours. Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entourée. Reçois ce travail comme preuve de mon amour.

A la mémoire de mes grands-parents (AYE, THERESE, JULIE, JUSTIN, VERONIQUE), mes oncles et tantes (KOTCHI ANTOINETTE, KOTCHI FIDELE.....), mon amie LYDIE, disparus trop tôt. J'espère que du monde qui est vôtre maintenant vous appréciez cet humble geste comme preuve de reconnaissance

de la part d'une fille, petite fille, amie qui a toujours prié pour le salut de vos âmes. AYE, ta « Euloce », ta « petite chidjo » comme tu m'appellais affectueusement a fini ses études et va devenir docteur par la grâce de Dieu, mais tu n'es pas là pour partager ce moment avec moi. Puisse Dieu, le tout puissant, vous avoir en sa Sainte Miséricorde.

## Aux Docteurs KOTCHI EMMANUEL, MENEY ROSINE, MOKET DANIELLE, KOLO KONE

Merci de m'avoir orientée dans le domaine de la santé et plus précisément en sciences pharmaceutiques. Vous avez été pour moi des modèles de vie professionnelle et vous l'êtes encore aujourd'hui. Merci pour tous vos encouragements et vos conseils.

## A MES ONCLES, TANTES, COUSINS, COUSINES, NEVEUX et NIECES

Merci pour vos prières et vos soutiens. Que le Seigneur vous le rende au centuple !

## À mon groupe d'étude

KASSI JORIS, KOUKOU DONALD, ABBE PHILIPPE, KOFFI PAULE-ANGE, KOUAME BI FOUA ROMEO, KOUAME ANGE-MARCEL.

Merci pour ces moments de partage, de veille et de solidarité. Que le Seigneur vous accorde santé, prospérité et bonheur.

## À mes AMIS FADIGA KADI, YOBOUE ALIMA, KOUAME NANCY, TANOH ANNE-MARIE, AMEA CAROLE, ACHEFON JANEQUIN, KOUAKOU ELVIS, KOUADIO ARNOLD, KOMENAN MAHOSSI

Je vous souhaite de devenir des docteurs bons aux yeux du Seigneur. Merci pour tous ces moments passés ensemble.

À mes filleuls EMMANUELLA, BECANTY, MARIE-JOELLE et ZERESH, merci pour votre amour, votre marque d'affection à mon égard. Sachez que je vous porte dans mon cœur

## A MES AMIS PARTICULIEREMENT A CEUX DE LA PHARMA 35, DE LA CCEP ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE COTE D'IVOIRE

Vous avez rempli mes moments de joie et de bonheur. Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur.

## À TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE JE N'AI PU CITER

Que ce travail soit pour vous un vrai motif de fierté.



A Monsieur le Pr DALLY L. ISMAEL, merci cher Maître de m'avoir acceptée

## REMERCIEMENTS

### A NOTCHI JUNATHAN & NOTCHI ACCUSTINE

Merci pour votre soutien sans faille, vos prières et surtout pour votre amour.

### Aux Pharmaciens

Dr AGOUSSI CHRISTINE, Dr KOUASSI KAREN, Dr ANI BAILLY ANGE, Dr EHUI, Dr KASSI DAMIEN, Dr KOUAKOU, Dr SILUE MARIE-MICHELLE, Dr EHOUMAN ANTOINE, Dr ANGE ARIANE TAKO

Merci pour votre disponibilité, vos encouragements et vos conseils qui ont été précieux pour moi. Merci et que Dieu vous bénisse.

## Aux Docteurs LIA JOSE, N'GUESSAN ALAIN

Merci Docteurs pour vos encouragements et vos conseils

XXI

## A MES AMIS ET CONFRERES

Aka Léandre, Elloko Sophie, Djeket Ruth, Adoté Florida, Fry Sandrine, N'Goran Joelle, Koffi Marina, Konan Claire, Yavo Myriam, Djo Bi Djo Raoul, Konan Cyriaque, Kouamé Loukou Francoise, Kouadio Elodie, Kamagaté Nakongnon, Aké Donald, Kouamé Christelle, Séa Carine, Séya Stéphanie, Adjobi Charity,...

Merci pour notre amitié. Je suis très fiere de vous avoir à mes côtés.

## A TOUS LES ENSEIGNANTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES,

Merci à vous de m'avoir transmis votre savoir durant toutes ces années.

## AU PERSONNEL ADMINISTRATIF ET TECHNIQUE DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES,

Je vous témoigne ma reconnaissance et celle de tous les étudiants de cette UFR pour votre grande contribution à notre formation.

## Aux Messieurs OUPLE CLEMENT, CAYO, DJE BI, ADI JOACHIM, KOUA DONALD

Merci du fond du cœur pour votre soutien, votre aide.

## A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

## Monsieur le Professeur GBASSI GILDAS

- ➤ Professeur Titulaire de Chimie Physique à l'UFR sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan
- ➤ Professeur invité du Centre de Recherche en calcul Thermochimique de l'école polytechnique de Montréal au Canada (Période 2014-2018)
- ➤ Chef de service contrôle de aliments, des Eaux et boissons du Laboratoire National de a Santé Publique (LNSP);
- Titulaire d'un Doctorat en Chimie de l'Université de Strasbourg (France) ;
- ➤ Titulaire d'un Master en Science du Médicament de l'Université de Strasbourg (France) ;
- Titulaire d'un DEA en Chimie Physique l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan
- > Titulaire d'un DESS en contrôle de qualité de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan
- ➤ Titulaire d'un Doctorat en Pharmacie de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- ➤ Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)
- Membre du Réseau des Chercheurs en Génie des Procédés de l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF)
- ➤ Membre du Groupe de Recherche sur la Bioencapsulation (BRG)

### Cher Maître,

Votre humilité et surtout votre sens élevé de la perfection nous ont guidé dans le choix de votre personne.

Nous vous remercions sincèrement pour votre disponibilité et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury.

Que Dieu vous bénisse.

### A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

## Monsieur le Professeur DALLY L. ISMAEL

- Titulaire d'un Doctorat en Pharmacie de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan
- ➤ Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët- Boigny d'Abidjan ;
- Maitre de Conférences Agrégé de Pharmacie galénique et Industrielle
- ➤ Chercheur au laboratoire de Pharmacie galénique et Législation pharmaceutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;
- ➤ Titulaire d'un DEA de Conception, Réalisation et Evaluation de médicaments d'origine traditionnelle, option Pharmacotechnie ;
- ➤ Titulaire d'un DESS de Contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques ;
- Responsable des expertises Pharmacotechniques du Laboratoire de Contrôle des Médicaments du Laboratoire National de la Santé Publique d'Abidjan;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM);
- ➤ Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI) ;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Pharmacie Galénique (SOAPGI).

## Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en nous confiant ce travail. Nous avons admiré vos qualités scientifiques, humaines et pédagogiques. Homme de grande simplicité, de grande bonté et d'entière disponibilité. Vous avez fait preuve d'une volonté sans limite de participer à la bonne formation des étudiants. Ce travail est l'illustration typique de cette volonté sans relâche. Votre détermination, votre courage et votre rigueur font de vous un exemple dans le domaine de la recherche. En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez trouver ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude. Puisse l'éternel vous accorder une longue vie et une brillante carrière.

### A NOTRE MAITRE ET JUGE

## Madame le Professeur DIAKITE AISSATA

- ➤ Titulaire d'un Diplôme d'état de Docteur
- Enseignant chercheur à l'université Félix Houphouët Boigny de Cocody
- ➤ Maître de Conférence Agrégé de Toxicologie à l'UFR Sciences Pharmaceutique et Biologiques d'Adidjan ;
- ➤ Titulaire d'un DESS en Toxicologie et Hygiène Agro-Industrie ;
- ➤ Membre de la Société ivoirienne de Toxicologie (SITOX) ;
- Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).

## Cher maitre,

Nous avons été particulièrement touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissants pour les conseils que vous nous avez toujours prodigués lors de vos brillants enseignements.

Permettez-nous de vous remercier et de vous exprimer notre gratitude.

## A NOTRE MAITRE ET JUGE

## Monsieur EFFO KOUAKOU ETIENNE

- Titulaire d'un Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie
- Enseignant chercheur à l'université Félix Houphouët Boigny de Cocody
- ➤ Maitre-Assistant en Pharmacologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Ancien interne des Hôpitaux de Côte d'Ivoire
- > Pharmacien en service à la Pharmacie du CHU de Treichville
- ➤ Titulaire d'un Doctorat d'Université en Pharmacologie de l'université Félix Houphouët Boigny de Cocody
- ➤ Titulaire d'un DES de Pharmacologie
- ➤ Titulaire d'un DEA de Pharmacologie
- Membre de la Société Française d'Ethnopharmacologie (SFE)
- Membre de la Société Ouest Africaine de Pharmacologie (SOAP)
- Membre de la Société Ivoirienne de Pharmacologie et de Thérapeutique (SIPT)
- ➤ Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)
- Membre et Secrétaire général adjoint de la Société Ivoirienne de Pharmacie Oncologique (SIPO)

## Cher Maître,

C'est avec joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Votre présence est pour nous un honneur. Merci pour l'enseignement de qualité et tous les conseils dont nous avons bénéficiés.

## **SOMMAIRE**

## **INTRODUCTION**

## PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I: GENERALITES SUR LE STRESS

CHAPITRE II: GENERALITES SUR TERMINALIA CATAPPA

CHAPITRE III: GENERALITES SUR LES GELULES

**DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE** 

**CHAPITRE II: MATERIELS ET METHODES** 

**CHAPITRE III: RESULTATS** 

**DISCUSSION** 

**CONCLUSION** 

**PERSPECTIVES** 

REFERENCES

**RESUME** 

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

μm : Micromètre

% : Pourcentage

BPAR : Bonnes Pratiques Agricoles et de Récoltes

cm : Centimètre

Ed : Edition

EETC : Extrait Ethanolique de *Terminalia catappa* 

EMTC : Extrait Mou de *Terminalia catappa* 

ESTC : Extrait Sec de *Terminalia catappa* 

HCl : Acide chlorhydrique

HR : Humidité résiduelle

IC : Indice de Carr

Ic : Intervalle de Confiance

IH : Indice de Hausner

: International Standard Book Number (Numéro international

**ISBN** 

normalisé du livre)

J : Jour

Kg : Kilogramme

Km : Kilomètre

L : Litre

M : Mètre

Mf : Masse finale

mg : Milligramme

ml : Millilitre

mm : Millimètre

Mo : Masse initiale

MTA : Médicament Traditionnel Amélioré

Na : Sodium

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe actif

pH : Potentiel hydrogène

SPB : Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Trs : Tours

UFHB : Université Félix Houphouët Boigny

UFR : Unité de Formation et de Recherche

USA : United State of America

Vo : Volume initial

Vf : Volume final

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Les phases du stress.	6
Figure 2 : Les symptômes du stress.	8
Figure 3 : Les troubles du stress.	9
Figure 4 : Arbre de <i>Terminalia catappa</i>	12
Figure 5 : Feuilles vertes et épis de <i>T. catappa</i>	14
Figure 6 : Fleurs de <i>T. catappa</i>	15
Figure 7 : Fruits verts de <i>T. catappa</i>	15
Figure 8 : Fruits murs de <i>T. catappa</i>	16
Figure 9 : Différentes parties d'une gélule	21
Figure 10 : Remplissage par arasage ou arasement	23
Figure 11 : Remplissage par arasage et bourrage	24
Figure 12: Remplissage par vis sans fin.	24
Figure 13 : Produits de remplissage des gélules.	25
Figure 14 : Table de contenance et de taille de gélule	26
Figure 15 : Schéma d'extraction.	37
Figure 16 : Souris albinos.	44
Figure 17 : Boîte à évasion.	45
Figure 18 : Test de la nage forcée	47
Figure 19 : Feuilles avant (a) et après (b) séchage	48
Figure 20 : Poudre de feuilles de <i>T. catappa</i> après broyage	49
Figure 21 : Extrait éthanolique de <i>T. catappa</i>	49
Figure 22 : Extrait sec de <i>T. catappa</i> après séchage à l'étuve	50

Figure 23 : Extrait sec de <i>T. catappa</i> après séchage à l'étuve et trituration	51
Figure 24: Fréquences cumulées croissantes de distribution de la poudre de <i>T</i> .	catappa
en fonction des diamètres de tamis.	54
Figure 25 : Gélules d'ESTC.	54
Figure 26 : Répartition des grains de <i>T. catappa</i> au microscope en fonct substances admiistrées.	
Figure 27: Nombre de sortie des souris en fonction des sul administrées.	
Figure 28: Temps d'immobilité des souris en fonction des sul dministrées.	

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Classes de toxicité : échelle de HODGE et STERNER
Tableau II: Valeurs de la constante Km en fonction des espèces animales
Tableau III: Uniformité de masse des préparations à une dose unique
Tableau IV : Qualités rhéologiques des poudres en fonction des valeurs des indices de compressibilité et de Hausner
Tableau V: Protocole de détermination de la solubilité approximative41
Tableau VI: Différentes formules pour gélule unitaire N°2 à base de poudre d'ESTC
Tableau VII: Rendement de la méthode d'extraction
Tableau VIII : Analyse phytochimique qualitative l'EMTC
Tableau IX : pH de l'extrait éthanolique de <i>T. catappa</i>
Tableau X: Répartition des grains de <i>T. catappa</i> en fonction des mailles de tamis
Tableau XI : Essais d'adhésivité
Tableau XII : Essais d'humidité résiduelle
Tableau XIII : Coulabilité de l'extrait sec de <i>T. catappa</i>
Tableau XIV : Essais de mouillabilité
Tableau XV: Coulabilité des grains réalisés à partir de la formulation F3
Tableau XVI: Caractères macroscopiques, pharmacotechniques et biopharmaceutiques du lot de gélules de F3

# INTRODUCTION

L'anxiété et la dépression sont les affections psychiatriques les plus couramment rencontrées dans la vie quotidienne avec pour prédominance la dépression qui touche plus les femmes que les hommes [38]. Le stress un phénomène commun que subit chaque individu au cours de sa vie mais lorsqu'il devient extrême, il est nocif pour le corps et doit être traité. Il est impliqué dans la pathogénèse de diverses maladies notamment l'hypertension, l'ulcère peptique, l'immunodépression, le dysfonctionnement de la reproduction et les troubles du comportement [39].

Les médicaments ayant des propriétés anti-stress (les benzodiazépines, certains stimulants du système nerveux central (SNC) tels que les amphétamines et la caféine) induisent un état de résistance non spécifique. L'incidence de la toxicité et de la dépendance ainsi que les effets indésirables (risque de glaucome, somnolence, agitation, trouble du rythme cardiaque...) ont limité l'utilisation thérapeutique de ces médicaments et fourni ainsi une opportunité pour de nouveaux et meilleurs composés anti-stress [8]. Le premier médicament utilisé pour traiter l'état pathologique du SNC était basé sur les plantes. Les composés bioactifs dérivés de plantes ont été utilisés depuis les temps les plus divers pour le traitement du stress. Les peuples de différentes régions du monde utilisent la phytothérapie pour soulager les troubles affectifs [14]. Au Mexique, plusieurs plantes médicinales sont utilisées pour soulager l'insomnie, l'humeur déprimée et l'anxiété [41]. En outre, de nombreuses espèces de plantes possèdent des activités anti-stress. Les plantes appartenant à la famille des Combretaceae comprennent environ 200 espèces de Terminalia qui sont les plus largement utilisés à des fins médicinales. La présence d'un grand nombre de composés bioactifs ayant diverses activités biologiques (anti-diarrhéique, antidiabétique, hépatoprotecteur, antioxydant) chez Terminalia catappa nous a incité à choisir cette plante pour notre étude sur le stress. Des chercheurs ont antérieurement signalé l'activité antistress de l'extrait préparé par extraction au soxhlet à partir des feuilles fraiches et séchées de T. catappa [16]. Les feuilles de cette plante contiennent de l'acide corilagine, et des flavonoïdes (kaempférol et quercétine), des ellagique, de la composés antioxydants et possédant des propriétés anti-clastrogènes [25, 30]. La quantité de constituants bioactifs présents dans l'extrait de plante dépend de la méthode d'extraction et du type de solvant utilisé qui influence directement l'activité biologique des extraits de plante. A cet égard, notre objectif général était d'évaluer la conservation de l'activité anti-stress des feuilles de *T. catappa* après que celles-ci aient été mise sous forme de gélules. Les gélules en effet constituent des formes pharmaceutiques de choix dans la formulation des thérapeutiques destinées à la prise en charge du stress du fait de ses avantages de coût, de facilité de mise au point et d'administration. Afin d'atteindre cet objectif, nous nous sommes fixés comme objectifs spécifiques de :

- **↓** Caractériser l'extrait de *Terminalia catappa*,
- ♣ Réaliser des gélules à partir de l'extrait de *Terminalia catappa*,
- ♣ Effectuer des essais galéniques en cours de fabrication et sur les gélules fabriquées,
- ♣ Effectuer des tests de conservation de l'activité sur des souris

Ce travail sera scindé en deux grandes parties :

La première, la revue de la littérature sera consacrée à des généralités sur le stress, *Terminalia catappa*, des formulations à base de plantes ainsi que divers aspects de la formulation des gélules.

La seconde partie expérimentale, présentera le matériel et les méthodes utilisées, les résultats obtenus ainsi que les commentaires et discussions qu'ils ont suscités.

Une conclusion suivi de quelques perspectives mettront fin à ce travail.

# PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE

#### **CHAPITRE I: GENERALITES SUR LE STRESS**

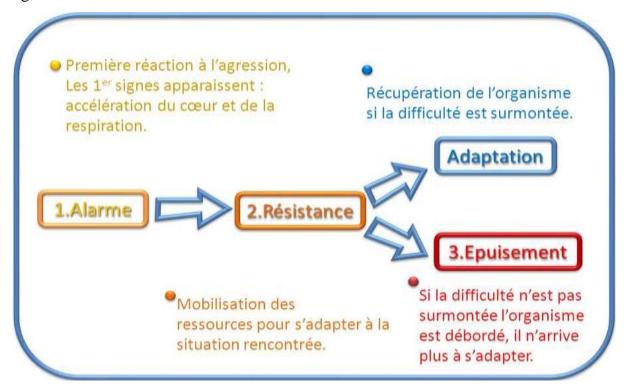
#### I. <u>DEFINITION</u>

Depuis quelques décennies le terme de stress est passé dans le langage commun et est invoqué comme facteur ou processus conduisant, ou du moins contribuant, à des pathologies aussi diverses que les maladies cardiovasculaires, les troubles de l'humeur et l'anxiété, les pathologies auto-immunes et inflammatoires et les troubles musculo-squelettiques. Nous sommes tous concernés par le stress qui se manifeste dans notre vie sociale, affective mais aussi professionnelle. D'un point de vue scientifique, depuis la première définition de Hans Selye en 1936 [20], les concepts associés au stress ont largement évolué, passant d'une réaction physiologique non spécifique à des processus psychobiologiques complexes fortement dépendants de l'individu. Le stress connait plusieurs définitions :

- a) Selon Hans Selye, le stress est la « réponse de l'organisme à toute sollicitation qui lui est faite» [20].
- **b) Selon l'OMS**: le stress apparait comme un phénomène dont les ressources et stratégies de gestion personnelles sont dépassées par les exigences qui lui sont posées (OMS, Arck et al.
- c) Selon la définition médicale: le stress est l'ensemble des réponses d'un organisme soumis à des pressions ou contraintes de la part de son environnement. Ces réponses dépendent toujours de la perception qu'a l'individu des pressions qu'il ressent. Dans le langage courant, on parle de stress positif ou aigu (EUSTRESS en anglais) ou négatif ou chronique (DISTRESS) [12].

# II. PHYSIOPATHOLOGIE DU STRESS

La physiopathologie du stress se résume en trois phases comme caractérisé sur la figure 1 ci-dessous :



**Figure 1**: Les phases du stress [17].

# III. FACTEURS DECLENCHANT, SYMPTOMES ET CONSEQUENCES

#### 1. Facteurs déclenchant

Les causes du stress peuvent être de différents types. En voici une liste non exhaustive [13]:

- Perte d'un être aimé ;
- Maladie grave ou blessure;
- Divorce et séparation ;
- Graves difficultés financières ;
- Perte d'emploi ;
- Mariage;
- Déménagement ;

- Grave dispute avec un ami intime;
- Naissance d'un enfant ;
- Retraite.

Il est bien évident que chaque individu étant différent, les causes de stress chez certaines personnes n'auront pas les mêmes effets sur d'autres personnes. Si la notion de stress a été définie, c'est qu'il existe des conséquences physiologiques qui peuvent être étudiées afin de caractériser les différentes sortes de stress. Il y a deux catégories d'effets : les effets à court et moyen terme et les effets à long terme. Si les effets à court terme ne sont pas trop problématiques mais causent juste une gêne, les effets à long terme peuvent être réellement dangereux pour la santé. [13]

#### 2. Symptômes [10]

La réponse aux stress est la façon dont le corps protège la personne. Lorsqu'il agit correctement, il aide à rester concentré, énergique et attentif. Dans des situations d'urgences, le stress peut aussi sauver la vie. La réponse au stress aide à affronter les défis. Le stress augmente la concentration pendant un entretien d'embauche, lors d'un tir au but ou il pousse à étudier pour examen alors qu'on préférait regarder la télévision. Mais au-delà d'un certain point, le stress cesse d'être utile et peut causer de graves dommages pour la santé, la productivité, les relations et la qualité de vie. Le stress peut affecter tous les aspects de la vie, y compris les sentiments, les comportements, la capacité de penser et la santé physique. Aucune partie du corps n'est épargnée.

Les symptômes peuvent être peu clairs et semblables à ceux d'autres maladies comme le montre la figure 2.

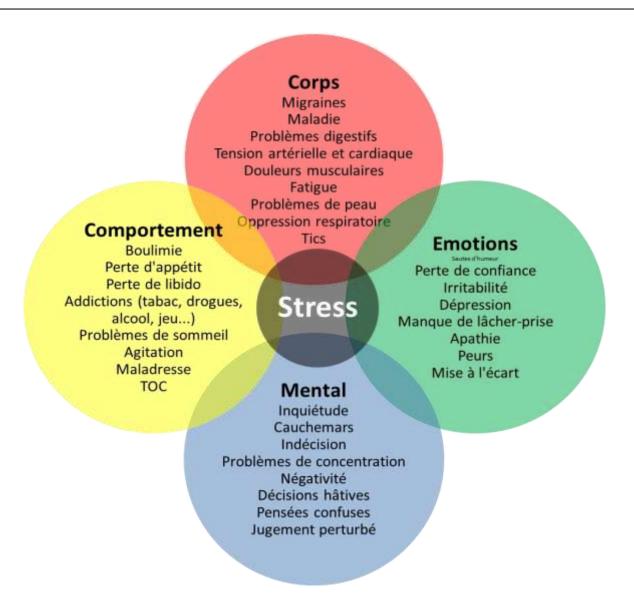


Figure 2 : Les symptômes du stress [12]

#### 3. Conséquences [12]

Un stress léger n'est pas préoccupant. Toutefois, le stress prolongé et interrompu peut causer ou aggraver les problèmes de santé, y compris :

- ✓ Problèmes de santé mentale, tels que les troubles de la personnalité, l'anxiété et la dépression;
- ✓ Maladies cardio-vasculaires, y compris les maladies cardiaques, l'hypertension artérielle, le rythme cardiaque irrégulier ;

- ✓ Obésité et d'autres troubles alimentaires ;
- ✓ Règles douloureuses ;
- ✓ Dysfonctions sexuelles ;
- ✓ Maladies de la peau et des cheveux telles que l'acné (boutons), le psoriasis, l'urticaire et la perte de cheveux ;
- ✓ Troubles gastro-intestinaux tels que le syndrome de l'intestin irritable, la gastrite, l'ulcère gastrique, la rectocolite hémorragique et le reflux gastro-œsophagien.

Les conséquences du stress sont résumées par la figure 3 :

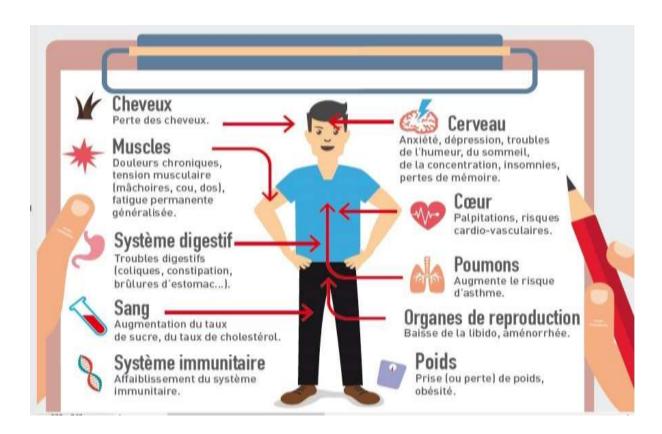


Figure 3: Les troubles du stress [12]

# IV. TRAITEMENT DU STRESS [5]

Le stress étant une somme de stimuli ressentis comme autant de contraintes (souvent « trop lourdes pour être gérées » par l'individu) : vie familiale, sociale, psychologique, peut être une situation qui conduise à l'angoisse, à l'anxiété. On tente

donc de le gérer ou le traiter de plusieurs manières (contrôle de la respiration, exercice physique...). Néanmoins, lorsque ces techniques ne suffisent pas, il existe d'autres solutions. Entre autres :

- La mise en place d'une psythérapie
- La prise de médicaments antidépresseurs ou anxiolytiques lors d'évènements stressants ou en cure

Les médicaments antidépresseurs sont répartis en cinq classes:

- les imipraminiques, tricycliques ou non
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS),
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN),
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), sélectifs ou non de la MAO-A,
- les « autres antidépresseurs » (de mécanisme pharmacologique différent).

Les médicaments destinés à soulager l'anxiété, fréquent trouble du comportement, sont dirigés contre les symptômes : on gère l'anxiété sans s'attaquer au mal lui-même. On a essentiellement recours à la famille des benzodiazépines de préférence les molécules à demi-vie courte comme le Lorazépam (Témesta®), l'oxazépam (Seresta®) ou l'alprazolam (Xanax®), alors qu'il vaut mieux éviter les benzodiazépines à demi-vie longue comme le Bromazépam (Lexomil®), le Prazépam (Lysanxia®) ou le Diazépam (Valium®).

Entre 2012 et 2013, trois benzodiazépines ont fait l'objet de retrait :

- le Clonazépam (Rivotril®), dont les conditions d'accès ont été restreintes,
- le Flunitrazépam (Rohypnol®) qui a été retiré du marché,
- le Tétrazépam (Myolastan®) dont la pharmacovigilance a conduit à son retrait du marché.

L'utilisation de ces médicaments n'est pas sans danger :

- Tous les antidépresseurs ont des effets sédatifs. Ils peuvent provoquer une somnolence, avec des risques d'accident et de chute, en particulier chez les personnes âgées.
- Les antidépresseurs sont susceptibles d'entraîner un ensemble d'effets dit, syndrome sérotoninergique parce qu'ils sont liés au neurotransmetteur sérotonine.
   Ce syndrome est parfois grave et nocif suivi souvent d'une hospitalisation. Il s'agit notamment de confusions mentales, de frissons, de tremblements, de sueurs, etc.
- Existence d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal (l'arrêt doit se faire selon un protocole de réduction progressive des prises).

Au vu des contestations et des effets indésirables potentiellement graves des médicaments dans la prise en charge du stress, les indications de ces derniers sont limitées car ceux-ci n'ont fait la preuve de leur efficacité et de leur sécurité que dans des situations clairement définies.

De nombreuses plantes ont fait leur preuve et nous aident à passer le cap des situations stressantes [5]:

- Le ginseng : c'est la plante de l'adaptation au stress, souligne le Dr Eric Lorrain, président de l'institut européen des substances végétales (IESV). Elle exerce une action calmante démontrée qui permet de faire face à la pression.
- La rhodiole : elle augmente l'endurance, stabilise l'humeur et réduit la fatigue mentale face à un stress prolongé. Ces propriétés ont été attestées sur les étudiants en médecine durant la période stressante des examens.
- La passiflore : plante maitresse, elle freine la surproduction d'adrénaline observe le Dr Lorrain. Une étude a montré qu'elle obtient en 21 jours la même action anxiolytique que l'oxazépam, célèbre molécule calmante.

#### **CHAPITRE II: GENERALITES SUR TERMINALIA CATAPPA**

# I. <u>DONNEES BOTANIQUES ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE</u> <u>TERMINALIA CATAPPA</u>

La Figure 4 nous présente un arbre de Terminalia catappa



**Figure 4** : Arbre de *Terminalia catappa* [21].

#### Noms vulgaires ou vernaculaires

Le nom vulgaire de *Terminalia catappa* est :

- « Badamier Amande tropicale » (Europe),
- « Amandier des Indes » (Indes),
- « Gerté tubab » Wolof (Sénégal)
- « Efik mbànsàn » (Nigéria)
- « pyé zanmann» (Antilles françaises)
- « Autera'a ou Autara'a » nom tahitien (Polynésie française)

- «Ketapang» (Indonésie) d'où vient son nom scientifique de *Terminalia* catappa.
- « Cocomasi» en Bambara
- « Cocoma » (Côte d'Ivoire) [32].

Cette diversité de noms vernaculaires est due à la très grande distribution de Terminalia catappa

#### Position dans la systématique

**Règne** : Végétal

**Sous règne** : Eucaryote

**Embranchement** : Spermaphyte

**Sous embranchement** : Angiosperme

Classe : Dicotylédones moyennes

Sous classe : Magnoliopsida

**Ordre** : Myrtale

Famille : Combrétaceae

**Genre** : Terminalia

**Espèce** : catappa

#### Description botanique

Le genre *Terminalia* est le deuxième plus grand genre des Combrétaceae largement répandu en Egypte et dans d'autres régions subtropicales et tropicales du monde. La famille Combrétaceae comprend 20 genres et environ 475 espèces. Parmi ceux-ci, environ 200 appartiennent au genre *Terminalia*, ce qui en fait le deuxième plus grand genre de la famille après *Combretum* [28]. Environ 30 espèces de *Terminalia* sont présentes en Afrique. Les espèces de *Terminalia* présentent des morphologies, des anatomies et des caryotypes très variables.

*Terminalia catappa* est un grand arbre de 9 à 25m de haut, aux branches horizontales verticillées, lui donnant une ramification à étage typique [18]. Son tronc est de 1 à

1.5m de diamètre, fréquemment coupé à la base. Les pétioles sont courts, remportées en spirale à la branche.

L'arbre à un port aux rameaux étagés avec des bouquets de grandes feuilles lisses à la surface supérieure brillante. Les feuilles groupées à l'extrémité des branches, peuvent atteindre 40 cm de long. Elles sont simples, caduques, un peu ovales, vertes foncées au-dessus, palées en dessous, brillant et alternent entre elles [25, 30] avec un pétiole court et épais, tomenteux puis glabre, de 5-17 mm comme montré par la figure 5 :



Figure 5 : Feuilles vertes et épis de *T. catappa* [1].

- L'arbre ne subit pas de défoliation massive, mais perd régulièrement la quasitotalité de ses feuilles tout au long de l'année environ deux fois par an, particulièrement pendant les saisons sèches (étés) [18].
- Les inflorescences sont en épis serrés et portent de nombreuses petites fleurs (Figure 6). Les fleurs groupées en épis axillaires grêles mésurent 5 à 25 cm de long. Elles sont petites et blanchâtres. Les fleurs mâles sont à l'apex et les hermaphrodites moins nombreux à la base. Le calice est formé de 5-6 sépales soudés. Il n'y a pas de pétale. Les étamines, sont de couleur jaune-blanchâtre et rouge-rose au sommet.

La floraison s'étale sur presque toute l'année. [18].



**Figure 6** : Fleurs de *T. catappa* [1].

Le fruit est une drupe, ovale à elliptique, virant du vert (Figure 7) au jaune ou rouge à maturité (Figure 8), entourée par une aile plus ou moins marquée. La peau externe lisse couvre une couche de fibres semblables à du liège qui entourent la chaire. La drupe est plus ou moins pulpeuse et charnue dont l'amande est comestible. [18].

Son fruit est appelé « myrobalan » ou « badame ».



**Figure 7**: Fruits verts de *T. catappa* [1].



**Figure 8** : Fruits murs de *T. catappa* [1].

# II. <u>PHYTOCHIMIE, PROPRIETES PRINCIPALES ET INDICATIONS DE TERMINALIA CATAPPA</u>

- Les feuilles contiennent généralement des composés phénoliques, flavonoïdes (quercétol, leucocyanidine, kaempférol), alcaloïdes, diterpénoides, triterpénoides et en tanins catéchiques.
- L'amande comestible contient 40 à 50% de corps gras et de protéines
- ♣ La racine contient des flavonoïdes [31].
- La graine est riche en huile. Ainsi l'analyse des échantillons venant de Côte d'Ivoire révèle la présence de glycérides avec des pourcentages suivants : Palmitines = 34,4%; Acide Oléique = 32,1%; Acide Linoléique = 27,5%; Acide Stéarique = 6%

Cette huile ressemble de près à celle de l'amande douce et à celle du coton. Il est même possible de les substituer dans la diététique et dans l'utilisation industrielle.

En raison de ces phytoconstituants, la majorité des espèces de *Terminalia catappa* ont de multiples activités biologiques, pharmacologiques et médicinales [26].

#### III. <u>USAGES EN MEDECINE TRADITIONNELLE</u>

En médecine asiatique, l'écorce est utilisée comme astringent dans la dysenterie. Elle est aussi recommandée en décoction contre la blennorragie et les leucorrhées, la fièvre bilieuse et les crampes d'estomac. Aux Philippines et au sud de l'Inde, la sève des jeunes feuilles est utilisée dans une pommade contre les scarifications de la peau et la lèpre. Au Nigeria, le macéré des feuilles dans l'huile de palme est utilisé comme remède dans les amygdalites. Aux iles Maurice, le décocté des feuilles serait antidiabétique et celui de l'écorce anti-diarrhéique. En application externe, toujours en Inde et aux Philippines, les feuilles sont utilisées en bain dans le mal de tête, le rhumatisme articulaire ou dans une pommade grasse contre le mal de poitrine [4].

# IV. PROPRIETES PHARMACOLOGIOUES

Des travaux effectués sur les différents extraits de *Terminalia catappa* ont démontré que:

- Les feuilles: possèdent une activité anti-oxydante. En effet selon certains auteurs l'extrait méthanolique possèderait une forte activité antioxydante [27]. La punicalagine et la punicaline, deux composés extraits de cette plante ont vraisemblablement une action hépato-protectrice à travers son activité anti-oxydante [24]. Les flavonoïdes et les tanins contenus dans les feuilles lui confèrent des propriétés intéressantes: antimycosique (fongicide très actif sur les champignons), bactéricide, antiparasitaire, anti-stress [25, 30].
- **Le fruit :** L'amande a montré une activité aphrodisiaque ainsi que la correction de certains troubles sexuels [36]. Cette amande est également employée par des sélectionneurs de poissons tropicaux d'aquarium pour les maintenir sains, ceci grâce à ses propriétés antibactériennes.

L'écorce: possède un réel potentiel anti-infectieux. les extraits testés ont une activité antifongique plus ou moins accentuée sur la croissance in vitro de Candida albicans. [3]

# V. <u>TOXICITE AIGÜE DE L'EXTRAIT ETHANOLIQUE DE FEUILLES DE TERMINALIA CATAPPA (EETC)</u>

L'EETC a été administré à des doses de 300 mg/kg, 500 mg/kg, et 2000 mg/kg de poids corporel (PC) à des souris. Conformément au protocole d'essais de toxicité aigüe décrit par l'organisation de coopération et de développement économique (OCDE). Une seule dose a été administrée et les animaux ont été observés pendant une période de 14 jours en ce qui concerne les signes cliniques et la mortalité. Il a été observé qu'à la dose de 2000 mg/kg de *T. catappa*, l'extrait de feuille provoquait la mort chez la souris [16].

Le tableau 1 nous présente des classes de toxicité d'une substance donnée en fonction de la dose létale (DL)

**Tableau I :** Classes de toxicité : échelle de HODGE et STERNER [7]

DL 50 ORALE (rat)	INDICE DE TOXICITE		
Jusqu'à 1 mg/kg	Extrêmement toxique		
De 1 à 50 mg/kg	Hautement toxique		
De 50 à 500 mg/kg	Modérément toxique		
De 500 à 5000 mg/kg	Légèrement toxique		
De 5000 à 15000 mg/kg	Presque pas toxique		
Plus de 15000 mg/kg	Relativement inoffensif		

La détermination de la DL50 permet l'évaluation du danger en cas de surdosage. Elle permet aussi la programmation des études de toxicité subaiguë et chronique chez les

animaux, et des essais thérapeutiques chez l'homme. Elle est utilisée dans la détermination de l'index thérapeutique ou de la marge de sécurité qui est une valeur représentant le rapport entre la dose létale 50 et la dose efficace 50 (DL50/DE50).

# VI. <u>DETERMINATION DE LA DOSE HUMAINE EQUIVALENTE A PARTIR</u> <u>DE DOSES ANIMALES</u>

L'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) a décrit un lien de corrélation entre les doses animales et les doses humaines efficaces (HED : Human equivalent dose), sur la base de la surface corporelle, et à partir de la constante Km [37]. Le tableau II décrit pour chaque espèce animale, les valeurs de Km en fonction de leurs surfaces corporelles (BSA : Body Surface Area) et de leurs masses respectives.

$$HED (mg/kg) = \frac{DOSE \quad ANIMALE \left(\frac{mg}{kg}\right) \times Km \ ANIMAL}{Km \ HUMAIN}$$
(1)

Le tableau II fait état des différentes valeurs de la constante km en fonction des espèces animales.

Tableau II : Valeurs de la constante Km en fonction des espèces animales [37]

Espèces	Masse (kg)	BSA (m2)	Km
Humain adulte	60	1,6	37
Humain enfant	20	0,8	25
Babouin	12	0,6	20
Chien	10	0,5	20
Singe	3	0,24	12
Lapin	1,8	0,15	12
Rat	0,15	0,025	6
Hamster	0,08	0,02	5
Souris	0,02	0,007	3

Le facteur Km n'est pas constant pour chaque espèce, il augmente à mesure que le poids augmente.

#### **CHAPITRE III: LES FORMES GELULES**

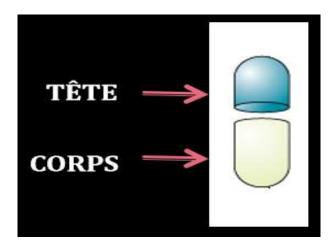
#### I. <u>DEFINITION</u>

Les gélules sont utilisées dans la pharmacie depuis les années 1840. Ce sont des préparations unidoses qui permettent de délivrer une quantité précise de principe actif. Ces formes sont intéressantes pour masquer le goût ou l'odeur désagréable de certains principes actifs.

D'après la Pharmacopée Européenne 9ème Edition, 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 [34].

# II. FORMULATION DES GELULES

Les gélules sont constituées d'une enveloppe dure préfabriquée, constituée de deux parties cylindriques à fond hémisphérique. Elles sont composées d'une cupule supérieure (la tête) un peu plus courte aussi appelée coiffe et d'une cupule inférieure cylindrique à fond hémisphérique (le corps ou réservoir) [19] (figure 9). Le diamètre inférieur de la tête correspond au diamètre extérieur du corps. Ces deux parties s'emboîtent l'une dans l'autre. Un renflement permet aux deux parties de se clipper, empêchant la gélule de s'ouvrir une fois remplie.



**Figure 9 :** Les différentes parties d'une gélule [9]

Le composant principal de l'enveloppe des gélules est la gélatine qui est une molécule alimentaire naturelle que les sucs digestifs digèrent. Elle est généralement additionnée de surfactifs, d'opacifiants, de conservateurs anti-microbiens, d'édulcorants, de colorants et d'aromatisants.

# 1. <u>La gélatine</u> [22]

La **gélatine** est une substance solide translucide, transparente ou légèrement jaune, presque sans goût et sans odeur, obtenue par hydrolyse partielle du collagène qui est présent dans les os, les tendons et les peaux d'animaux (principalement porc, bœuf, poisson). Elle possède de nombreuses applications dans le domaine culinaire, la médecine, les industries agroalimentaire et pharmaceutique.

#### **Composition des enveloppes**

- La gélatine: c'est le constituant principal.
- Les colorants : ils sont utilisés pour
- ✓ Des raisons éthiques
- ✓ Faciliter l'identification
- ✓ Effets psychologiques sur les patients
  - Les agents opacifiants : rendre la gélule opaque peut augmenter la stabilité des PA photolabiles

**Exemple :** dioxyde de titane (TiO2)

> Les conservateurs : éviter le développement des microbes au sein des solutions de gélation

Exemple: parabènes, métabisulfite de Na

# Propriétés de la gélatine :

- Solubilité dans les solutions aqueuses
- Visqueuse en solution
- Gélification réversible à la chaleur

# Propriétés pharmacologiques

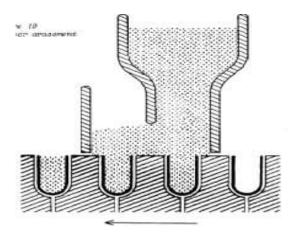
Les gélatines possèdent des propriétés : épaississante, protectrice, émulsionnante et agglutinante qui sont mises à profit dans la fabrication de capsules dures (gélules) et de capsules molles (suppositoires-ovules).

#### 2. <u>Mise en gélule</u>

#### a. <u>Différents procédés de remplissage</u> [22]

#### \* Remplissage par arasage ou arasement

Il s'agit d'une méthode manuelle ou semi-automatique utilisée surtout en officine et dans l'industrie pour la mise au point de très petits lots (figure 10). On prépare une quantité de poudre correspondant au nombre de gélules à remplir, puis avec éventuellement un système de bourrage.



<u>Figure 10</u>: Remplissage par arasage ou arasement [40]

#### **Remplissage par arasage et bourrage**

C'est l'amélioration du procédé précédent, l'ajustement du dosage se fait par réglage de la marche des pistons (figure 11).

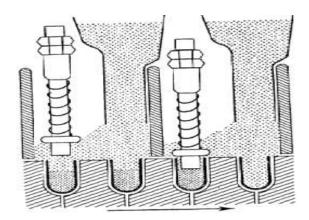


Figure 11: Remplissage par arasage et bourrage [40]

#### **\*** Remplissage par vis sans fin

Un plateau amène les parties inférieures des corps de gélules sous des vis doseuses. La quantité de poudre introduite par gélule est réglée par la vitesse de rotation des vis et par le temps de passage des corps de gélules sous les vis (figure 12). L'avantage d'une telle méthode est de permettre le remplissage de poudre présentant un mauvais écoulement et surtout de mettre le maximum de poudre dans une gélule.

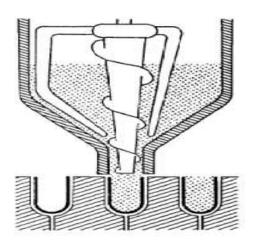


Figure 12: Remplissage par vis sans fin [40]

#### Produits de remplissage des gélules présentés par la figure 13 :

- > Poudre,
- Granulés enrobés ou non,
- Minigranules,

- Comprimés,
- Produits semi- pâteux,
- > Des liquides.

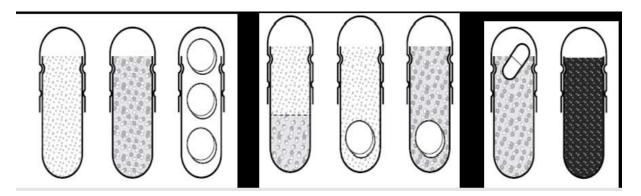


Figure 13: Produits de remplissage des gélules [9]

#### b. Problèmes rencontrés lors du remplissage [22]

L'un des avantages de la forme gélule est que sa fabrication pose moins de problèmes techniques que celle des comprimés. Toutefois des problèmes liés aux gélules, aux méthodes de conditionnement ou au mélange peuvent se poser.

# Problèmes liés aux gélules

#### - Problèmes liés à la fabrication des gélules

Les seuls problèmes que l'on rencontre sont : les gélules dont le préemboitement est incorrect. Ces gélules sont : soit ouvertes, soit insuffisamment préemboitées, donc trop longues, soit préemboitées donc ne pouvant être ouverte que par la machine.

#### - Problèmes liés à la conservation des gélules

Les gélules doivent être conservées dans une atmosphère à environ 30 à 60% d'humidité résiduelle et 15 à 25oC. Une atmosphère trop riche entraine des gélules cassantes.

# **Problèmes liés aux méthodes de conditionnement**

Le problème essentiel rencontré lors du conditionnement des gélules est le risque d'endommager les granulés, donc de changer la granulométrie du mélange pouvant aboutir à une irrégularité de poids des gélules.

#### Problème liés au mélange

Il s'agit essentiellement de problèmes galéniques, la formulation du mélange à remplir n'étant pas satisfaisante. Ces problèmes apparaissent en général lorsqu'on passe à l'échelle industrielle et surtout sur des machines performantes.

#### - Ecoulement

Un mauvais écoulement entraine un lit inhomogène de poudre donc de poids irréguliers.

#### - Grippage, collage

C'est un problème de lubrifiant insuffisant ou inadapté, cela entraine des poids irréguliers et la nécessité d'arrêts fréquents de la machine pour nettoyage.

Les laboratoires fabricants de gélules, proposent différentes tailles de gélules allant des triples zéro, les plus grosses, aux numéros cinq, les plus petites (figure 14).

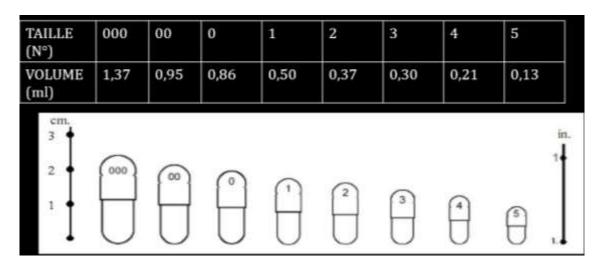


Figure 14: Table de contenance et de taille des gélules [9]

L'apparence du produit n'est pas anodine. En effet, dans l'esprit du patient, la taille d'une gélule peut être proportionnelle à sa prétendue efficacité. La couleur est aussi importante pour certaine personne, que ce soit consciemment ou inconsciemment.

# III. <u>EXCIPIENTS</u> [22]

#### 1. <u>Définition</u>

Les excipients nommés également " véhicules ou "adjuvants", sont des substances inactives par elles-mêmes, mais qui facilitent l'administration et la conservation du principe médicamenteux.

Une des qualités principales recherchées pour un excipient est son inertie. En effet, il doit être dans la mesure du possible, inerte vis-à-vis des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme.

Néanmoins, il est primordial de noter qu'un tel adjuvant peut modifier de façon importante l'activité d'un principe actif ; d'où, très souvent, la nécessité de refaire des essais cliniques après un changement d'excipient.

#### 2. Classification

- a. Diluants
- ♣ Ajustent la densité apparente => dosage correct en PA
- **Learne :** 
  - ✓ Sucres: lactose, saccharose, fructose ou lévulose. Ils sont facilement solubles dans l'eau. Ils sont incompatibles avec les substances aminées.
  - ✓ **Amidons :** blé, maïs, riz. Ils sont insolubles dans l'eau, mais gonflent en sa présence et facilitent s pénétration au sein des particules de PA.
  - ✓ Celluloses microcristallines: ont un comportement similaire aux amidons, leur gonflement dans l'eau donne des gels stables. Ce sont des substances absorbantes (huiles, huiles essentielles...). Contrairement aux amidons, elles ne sont pas digérées par les sucs digestifs.

Le choix du diluant dépend de la toxicité et de la quantité de PA, et surtout de sa solubilité. Il faudrait préférer pour un PA soluble, un diluant insoluble mais hydrophile (amidon) et pour un PA insoluble, un diluant soluble (sucre).

#### b. Lubrifiants

- Les lubrifiants sont utilisés pour faciliter la fluidité de la poudre pour assurer un remplissage rapide et régulier. En effet, certains mélanges pulvérulents s'écoulent mal et ne permettent pas alors un remplissage homogène.
- Exemples : Talc, aérosil, stéarate de magnésium

#### c. Désintégrants

- ♣ Ils sont utilisés surtout dans le cas où une légère compression est appliquée pour le remplissage (vis sans fin, bourrage).
- Exemples : Crospovidone, Croscarmellose sodique

#### d. Surfactifs

- Les surfactifs ont pour rôle de faciliter la mouillabilité de la poudre et donc améliorer la dissolution du PA.
- Lieurylsulfate de sodium

# IV. CONTROLE DE QUALITE

Comme pour toutes les formes pharmaceutiques, les contrôles sont à effectuer sur les matières premières, sur les phases intermédiaires en cours de fabrication et sur les produits finis. En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants, il est important pour les gélules de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré. Les aspects critiques qui sont évalués sont la coulabilité, l'écoulement et l'aptitude au tassement de la poudre à mettre en gélule, la compatibilité du PA avec les différents excipients, l'uniformité de masse, l'aspect, la désintégration et la capacité de dissolution des gélules formés [22].

#### 1. <u>La compatibilité</u>

Les études de compatibilité interviennent afin de minimiser les risques de dégradation du PA par les excipients. Trois méthodes d'études ont été décrites pour les états solides: la mise en suspension pour la détermination des risques de dégradation chimique, le stockage de poudre et l'exposition à la température de 50°C et à une forte humidité, sont déterminants pour le choix de la forme galénique [22].

# 2. Evaluation de la coulabilité [34]

L'évaluation de la coulabilité se caractérise par le test de l'uniformité de masse:

Avant la libération des lots de gélules, il faut réaliser plusieurs tests dont celui d'uniformité de masse. La Pharmacopée Européenne 9ème Edition, préconise de prélever au hasard vingt unités d'un lot de gélules. Chaque unité est pesée pleine, ouverte, vidée et pesée vide (enveloppe de la gélule). Le manipulateur détermine :

**↓** la masse moyenne du contenu des vingt (20) unités (X)

♣ l'intervalle de confiance (IC)

$$IC = X \pm PX$$
  $P = Ecart limite$   
 $IC' = X \pm 2PX$  (2)

le tableau III présente l'uniformité de masse des préparations à une dose unique.

**Tableau III:** Uniformité de masse des préparations à une dose unique [34]

Formes pharmaceutiques	Masse moyenne	Ecart en pourcentage
	≤ 80mg	10
Comprimés (non enrobés et	Plus de 80mg et moins de	7.5
pelliculés)	250mg	
	≥ 250 mg	5
Capsules, granules (à enrober, à	Moins de 300 mg	10
dose unique) et poudres (à dose unique)	≥ 300 mg	7.5
Poudres à usage parentéral (à dose unique)	Plus de 40 mg	10
Suppositoires et pessaires	Toutes les masses	5
Poudres pour collyres et poudres pour les yeux	Moins de 300 mg	10

- ♣ les masses individuelles des gélules doivent être comprises dans l'IC.
- ♣ Seules deux valeurs maximum sur les vingt gélules peuvent s'écarter de l'IC.
- Mais aucune valeur ne doit s'écarter de l'IC'
- ♣ Répéter l'essai trois fois

# 3. Aptitude au tassement

La détermination des indices de compressibilité et de Hausner représente une méthode simple et rapide, très populaire pour la prédiction des propriétés d'écoulement des poudres. Elle s'adapte à l'analyse des grains. L'indice de compressibilité ou indice de Carr a été proposé comme outil de mesure indirecte d'un ensemble de propriétés : densité vrac, taille et morphologie, surface spécifique, humidité, cohésivité.

Cette méthode consiste à mesurer le volume apparent non tassé  $V_0$  puis le volume final  $V_f$  obtenus en provoquant le tassement de la poudre jusqu'à l'obtention d'un volume constant. L'indice de compressibilité et l'indice de Hausner sont définis par les expressions 3 et 4 suivantes. L'influence de ces indices sur le comportement de la poudre a été décrite dans le tableau 4 ci-dessous [34].

$$Ic = \frac{(V_0 - V_f) \times 100}{V_0}$$
 (3)

$$IH = \frac{V_0}{V_f} \tag{4}$$

<u>Tableau IV:</u> Qualités rhéologiques des poudres en fonction des valeurs des indices de compressibilité et de Hausner [34].

IC (%)	Aptitude à l'écoulement	IH
1 – 10	Excellent	1,00 – 1,11
11 – 15	Bonne	1,12 – 1,18
16 – 20	Assez-bonne	1,19 – 1,25
21 – 25	Passable	1,26 – 1,34
26 – 31	Médiocre	1,35 – 1,45
32 – 37	Très médiocre	1,16 – 1,59
> 38	Extrêmement médiocre	> 1,60

# 4. Evaluation des caractères bio galéniques

L'évaluation des aspects bio galéniques a consisté à effectuer des essais de désagrégations. Ce test est destiné à déterminer l'aptitude des capsules 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'enveloppe sur les grilles.

Dans le cas des petites capsules, nous placerons une capsule dans chacun des six tubes. Ces derniers seront introduits dans les vases cylindriques contenant le liquide d'immersion maintenu à une température comprise entre 35°C et 39°C. L'appareil est mis en fonctionnement et fera des mouvements de montée et descente d'une amplitude d'environ 50mm. Lorsque le temps prescrit est terminé, il faut retirer les tubes afin d'examiner les capsules et de déterminer la conformité de l'essai.

Le temps de désagrégations des gélules (non enrobées) est conforme lorsqu'il est inférieur à 30 minutes [34].

# DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE

#### **CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES**

### I. MATERIEL

1. <u>Matériel végétal</u>: Les feuilles de *Terminalia catappa* (Combretaceae)

#### a. Type et cadre de l'étude

Il s'est agi d'une étude expérimentale qui a été initiée par le laboratoire de Pharmacie galénique, cosmétologie et législation de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan (COTE D'IVOIRE). Elle s'est déroulée du 18 Février au 21 Juin 2019.

#### b. Récolte et identification

La récolte s'est effectuée le 3 Mars 2019, dans la commune de Bingerville, ville située dans le sud-est de la Côte d'ivoire. Les feuilles matures et entières, ont été récoltées grâce à un sécateur, à partir de leur pétiole et acheminées ensuite au laboratoire.

L'espèce a été confirmée au Centre National de Floristique (CNF) de l'Université Félix Houphouët Boigny sur le support d'un rameau feuillet.

#### c. Traitement et séchage

Les feuilles récoltées ont été nettoyées avec de l'eau osmosée afin d'éliminer toute trace de matières organiques contaminants. La mondation a été effectuée, en sélectionnant la feuille à partir de la base de son pétiole afin d'éviter tout apport d'eau. Les échantillons ont été disposés sur une paillasse du laboratoire de galénique préalablement nettoyée à l'eau, pour être séchées à l'abri du soleil. Les feuilles ont été séchées pendant 10 jours, à la température de 26,6°C avec un taux d'humidité de 45%. Cette procédure de séchage au labo a été conduite conformément aux Bonnes Pratiques Agricoles et de Récoltes (BPAR) des plantes médicinales [29].

#### 2. Matériel animal

Les animaux étaient des souris mâles et femelles blanches de la race SWISS ayant des masses comprises entre 17 et 22g.

#### 3. Produits et réactifs

- o Chlorure de sodium (Pharmivoire Nouvelle): lot 1916201
- o Diazépam (Roche): lot F1129F02
- Ethanol absolu à 96°
- Stéarate de magnésium : coopération Pharmaceutique Européenne
- Lactose : Coopération Pharmaceutique Européenne

#### 4. Appareillage

L'appareillage utilisé était composé de :

- Une étuve à plateau (Memmert struers DK 2610) : tests d'humidité résiduelle et d'adhésivété
- Un osmoseur thermo scientific type Micropure UV : obtention d'eau osmosée
- Une tamiseuse et ses tamis (Retsch AS 200) : analyse granulométrique
- Une balance de précision (Ohaus Pioneer PA512) : pésée et test d'uniformité de masse
- Un agitateur magnétique (Multistirrer 6 Velp Scientific) : test de solubilité
- Un micro vortex stirrer LH Velp scientifica : extraction par macération
- Un broyeur Retsch GM300 : broyage des feuilles
- Un délitest (Pharma Test type PTZ Auto Test n 6027) : test de désintégration
- Un évaporateur rotatif (Heidolph G3) : obtention de l'extrait mou
- Un pH-mètre (HANNA instruments Hi 2211) : mésure du pH
- Un banc de sable (laboratoire de Pharmacognosie) : screening phytochimique
- Un bain-marie (Fungilab eagle) : test de désintégration
- Boîte à évasion
- Bocal pour la nage forcée

#### 5. <u>Le matériel de laboratoire</u>

- Un thermomètre à mercure
- Un lot de papier filtre cellulosique (Konos N°2)

- Des béchers de 10ml, 50ml et 100ml
- Des entonnoirs (en verre)
- Des éprouvettes graduées de 1ml et 50ml)
- Des spatules pour la prise des produits et réactifs
- Des mortiers et pilons en porcelaine
- Des verres de montre
- Des erlenmeyers (1000ml)
- Des ballons à fonds plats
- Des pipettes pasteurs

#### II. METHODES

#### 1. Brovage

Les feuilles sèches ont été pulvérisées à l'aide d'un broyeur à couteaux (Retsch GM300), à 4000trs pendant 3 minutes. La poudre obtenue a été conditionnée dans un bac en plastique à la température du laboratoire.

#### 2. Extraction éthanolique

Nous avons procédé à une extraction éthanolique. Pour obtenir l'extrait éthanolique, les feuilles de *T. catappa* ont été extraites comme suite : 100 grammes de poudre ont été mis à macérer dans un litre de solvant (éthanol à 70%) sous agitation constante (vitesse 800trs/min). L'opération a été réalisée pendant 24h.

L'homogénat obtenu est d'abord essoré dans un carré de tissu, puis filtré successivement sur du coton hydrophile et sur du papier filtre wattman.

Le filtrat a été conservé au réfrigérateur, à  $5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ : Il correspond à l'Extrait Ethanolique de *Terminalia catappa* (EETC). Il est ensuite concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif (Heidolph) à la température de  $70^{\circ}\text{C}$  à une vitesse de 60trs/min, ce qui permit d'aboutir à un extrait mou (EMTC).

Le rendement (r) après séchage de l'extrait a été déterminé à partir du poids sec (P) de prise d'essai de feuille de *Terminalia catappa*, et de la quantité (R) d'Extrait Sec de *T. catappa* (ESTC) obtenue en fin d'opération, selon la relation suivante :

$$r = \frac{R}{P} * 100 \tag{5}$$

Avec R = masse l'extrait sec

P = masse de poudre

Après l'évaporation, l'extrait fut séché à l'étuve

La figure 15 résume de la méthode d'extraction

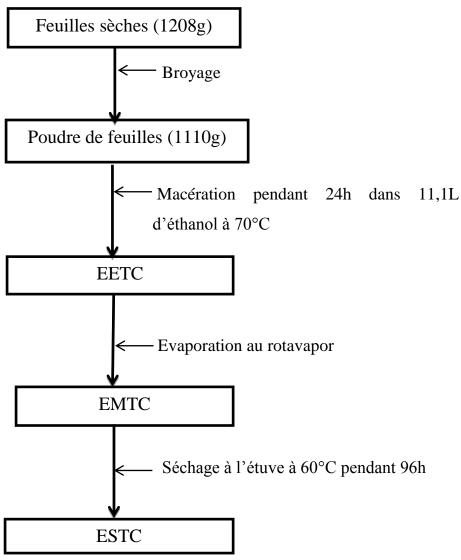


Figure 15: Schéma d'extraction

## 3. Perte à la dessiccation sur la poudre

La perte de poids intervenue sur une masse (Mo) de 3g de poudre de *Terminalia catappa*, soumis à la température de 105°C pendant 2 heures, a été déterminée, à l'aide d'une étuve [34]. La perte à la dessiccation (P) ou humidité résiduelle a été déterminée, à partir de la masse finale (M<sub>f</sub>) et de M<sub>0</sub> selon la formule ci-après :

$$P = \frac{(M_0 - M_f)}{M_0} \times 100 \tag{6}$$

# 4. Etude phytochimique sur l'extrait éthanolique

Le tri phytochimique sur l'EETC a été effectué selon les méthodes qualitatives chimiques spécifiques à chaque groupe chimique.

### a. Recherche des stérols

Cette recherche a été réalisée par la réaction de Liebermann. 5ml de l'EETC ont été évaporé sans carboniser le résidu, dans une capsule sur un bain de sable. Le résidu obtenu a été dissout à chaud dans 1ml d'anhydride acétique, le tout a été renversé dans un tube à essai. 0,5 ml d'acide sulfurique concentré ont été ajouté soigneusement à la solution, le long de la paroi du tube à essai. L'apparition d'un anneau pourpre ou violet virant au bleu puis au vert à l'interphase montre la présence de stérols [11].

# b. Recherche des polyphénols

Une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique à 2% a été ajoutée à 2 ml d'EETC. L'apparition d'une coloration bleu noirâtre ou verte plus ou moins foncée signe la présence de polyphénols [11].

## c. Recherche des substances quinoniques

L'EETC (2ml) évaporé à sec dans une capsule puis trituré dans l'acide chlorhydrique 1/5 v/v a été porté au bain marie à 80°C dans un tube à essai, pendant 30 mn. Après refroidissement, l'hydrolysat obtenu a été extrait par 20ml de chloroforme dans un tube à essai suivi du recueil de la phase chloroformique dans un autre tube à essai. Le réactif de BORNTRAEGER (ammoniaque dilué au demi) a été ajouté à la phase

chloroformique et l'apparition d'une coloration allant du rouge au violet montre la présence de substances quinoniques [11].

#### d. Recherche des flavonoïdes

La recherche des flavonoïdes s'est effectuée par la méthode dite à la cyanidine. L'EETC (2ml) évaporé à sec dans une capsule a été repris après refroidissement par 5ml d'alcool chlorhydrique ½ v/v. Trois copeaux de magnésium ont été ajoutés à la solution. L'apparition d'une coloration rose-orangé ou violacée, qui s'intensifie par l'ajout de 3 gouttes d'alcool isoamylique, montre la présence de flavonoïdes [11].

## e. Recherche des tanins catéchiques

L'EETC (5ml) évaporé à sec, et mélangé à 15ml du réactif de STIASNY (formol 30%, HCL concentré : 1/0,5) a été porté au bain marie, à 80°C pendant 30 mn. L'apparition de précipitations en gros flocons après refroidissement caractérisant les tanins catéchiques montre la présence de tanins catéchiques [11].

## f. Recherche des tanins galliques

La solution floconneuse précédente a été filtrée et saturée d'acétate de sodium. L'apparition d'une coloration bleu-noire intense, à l'ajout de 3 gouttes perchlorure de fer (FeCl<sub>3</sub>) à 2%, montre la présence de tanins galliques [11].

### g. Recherche des alcaloïdes

L'EETC (6ml) a été évaporé dans 2 capsules et repris par 6ml d'alcool à 60°. Les solutions obtenues ont été réparties dans 2 tubes à essai, et mélangées au réactif de BOUCHARDAT (réactif iodo-ioduré) et de DRAGENDORFF (réactif à l'iodobismuthate de potassium). L'apparition de précipité ou de coloration, respectivement brun-rougeâtre et orangé pour BOUCHARDAT et DRAGENDORFF montre la présence d'alcaloïdes [11].

# 5. Analyse granulométrique de la poudre [34]

## a. Méthode par tamisage

La distribution granulométrique a été déterminée, à l'aide d'une tamiseuse (Retsch). Les tamis utilisés sont de mailles 2000 μm, 1000 μm, 600 μm, 300 μm, 100 μm. La poudre a été soumise à 40 vibrations/minute pendant 10 minutes, puis le contenu de chaque tamis a été pesé.

# b. Méthode par microscopie

Une petite quantité de poudre de *T. catappa* a été observée au grossissement G10 en dispersant sur une lame dans une goutte d'eau distillée. Ensuite, la taille de cent premières particules qui apparaissent sur le champ visuel fut mésurée.

## 6. Test d'adhésivité

Après avoir tarer la masse du verre de montre sec à vide, 5g de poudre (noté m) fut pesée sur le verre de montre tarer avec une balance de précision puis renversé dans un récipient. Le verre de montre fut pesé avec le résidu de poudre (noté m'). Répéter le test 3 fois [34].

## 7. **Préformulation**

### 7.1 Détermination des doses humaines d'extrait mou

L'application de la formule (1) de la FDA, a permis de déterminer, à partir de la dose minimale active d'EETC chez la souris, une dose humaine journalière en ESTC, de 16,22 mg/kg.

# 7.2 Caractéristiques physico-chimiques de l'extrait sec

# 7.2.1 Caractères organoleptiques

Les caractères tels que la couleur, le gout et l'odeur ont été évalués.

## 7.2.2 Solubilité dans l'eau

L'essai préliminaire des lignes directrices OCDE pour la détermination de la solubilité dans l'eau, a été pratiqué à  $20 \pm 0.5$ °C [23]. Des volumes croissants d'eau osmosée ont été ajoutés progressivement à 0.1 g d'échantillon d'ESTC, dans un flacon gradué fermé. Le mélange a été soumis à l'agitateur magnétique (Velp) concomitamment à l'ajout d'eau osmosée, d'abord par tranches de 10 minutes, puis pendant 24 et 96 heures (Tableau V). Le degré de dissolution a été appréciée grâce à un examen visuel, par l'observation de la présence de particules dans une suspension bien éclairée, après chaque tranche d'agitation.

<u>Tableau V:</u> Protocole de détermination de la solubilité approximative

Tranches d'agitation	Volume d'eau osmosée (ml)
$T_{0\mathrm{mn}}-T_{10\mathrm{mn}}$	0,5
$T_{10mn}-T_{20mn}$	1
$T_{20mn}-T_{30mn}$	2
$T_{ m 30mn}-T_{ m 40mn}$	10
$T_{ m 40mn}-T_{ m 24h}$	100
$T_{24\mathrm{h}}-T_{48\mathrm{h}}$	100
T <sub>48h</sub> — T <sub>96h</sub>	100

# 7.2.3 Détermination du pH

Le pH a été déterminé par la méthode potentiométrique, à l'aide d'un pH-mètre (THERMO ORION 2 STAR) [34]. Une électrode préalablement rincée à l'eau desionisée, a été plongée dans un échantillon d'EETC, puis la valeur de pH affichée par l'écran du pH-mètre a été relevée. Les mesures ont été effectuées trois fois pour le même échantillon.

# 7.3 Choix des excipients

## 7.3.1 Utilisation d'un diluant

Pour améliorer sa solubilité dans l'eau, l'ESTC a été additionné à un sucre en occurrence à du lactose dont la quantité a été déterminée grâce à l'abaque de remplissage des gélules.

## 7.3.2 Utilisation d'un lubrifiant

Afin d'améliorer l'écoulement de l'ESTC, on l'additionne à du stéarate de magnésium comme le présente le tableau VI.

**Tableau VI**: Différentes formules pour gélule unitaire n°2, à base de poudre d'ESTC

Formules	F1	F2	F3	F4
ESTC (mg)	200	200	200	200
Stéarate de Mg 0,5%	1	0	0	0
Stéarate de Mg 2%	0	4	0	0
Stéarate de Mg 3%	0	0	6	0
Stéarate de Mg 5%	0	0	0	10
Lactose 200mesh (mg)	qsp 1 gélule n°2	qsp 1 gélule n°2	qsp 1 gélule n°2	qsp 1 gélule n°2

# 7.3.3 Essais réalisés sur le mélange de poudre

# 7.3.3.1 Aptitude à l'écoulement

Une prise d'essai de 100 g de poudre, a été introduite, dans un entonnoir sec, dont l'orifice d'écoulement a été préalablement obturé. Après avoir libéré l'orifice de l'entonnoir, le temps d'écoulement de la totalité de l'échantillon a été relevé. Trois déterminations ont été effectuées.

# 7.3.3.2 Aptitude au tassement

Une prise d'essai de 100 g de poudre a été introduite sans tasser, dans une éprouvette de 250ml graduée. Le volume initial  $V_0$ , et le volume final  $V_f$ , pour lequel le volume de poudre ne varie plus après plusieurs chutes successives, ont été notés. Les indices de compressibilité (IC) et de Hausner (IH) ont été déterminés.

#### 8. Formulation

Lors de cette formulation, les caractères pharmacotechniques des gélules ont été évalués

#### 8.1 Uniformité de masse

A l'aide d'une balance électronique (OHAUS), vingt gélules prélevées au hasard ont été pesés de façon individuelle. A partir de la moyenne des masses, un intervalle de confiance (IC), a été par la suite déterminé [34].

### 8.2 Test de délitement

Le test a été réalisé sur six gélules prélevées au hasard, à l'aide d'un délitest (Pharmatest). L'ensemble du système a été maintenu à  $37^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ , pendant 15 min [34].

## 9. Evaluation de la conservation de l'activité

Pour l'évaluation de la conservation de l'activité antistress des gélules de *T. catappa*, nous avons utilisé 18 souris SWISS de sexe mâle et femelle pour le test d'évasion et 18 souris SWISS de sexe mâle et femelle pour le test de la nage forcée dont la masse varie entre 17 et 21 grammes.

## **\*** Encagement et alimentation

Les souris (Figure 16) ont été placées dans des cages en matière plastique avec un couvercle en acier inoxydable, munies de biberons.



Figure 16: Souris albinos [6]

La température et l'humidité au sein du laboratoire ont respecté les normes des locaux d'expérience ( $T=22^{\circ}C \pm 3^{\circ}C$  et 50-60% d'humidité) selon le procédé 407 de l'OCDE de 2008 [16].

## Constitution des lots

Les souris ont été réparties en trois lots homogènes en poids de six souris pour le test d'évasion et trois lots homogènes en poids de six souris pour le test de la nage forcée.

♣ Le lot 1 représentait le lot témoin où chaque souris a reçu une solution de NaCl
 à 9% à raison de 10 ml/kg de poids corporel par gavage.

- **Le lot 2** représentait le lot référence où chaque souris a reçu une dose de 2 mg/kg de poids corporel de **diazépam 10 mg** par voie transcutanée.
- **Le lot 3** représentait le lot essai où chaque souris a reçu une dose de 200 mg/kg de poids corporel d'ESTC en **gélules de taille numéro 2** par voie orale.

#### 9.1 Test de l'évasion des souris

## Principe

Le test d'évasion consiste à déterminer le nombre de sorties (traversée effectuées par des souris placées dans une boite parallélépipédique en contre-plaqué, sans couvercle, dans laquelle on place un plan incliné de la même matière (Figure 17)). Ce plan comporte, 20 cm au-dessus de son extrémité inférieure, une ligne repère horizontale et est incliné d'environ 30°C.

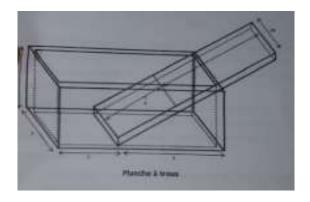


Figure 17: Boîte à évasion [35]

## **❖** Mode opératoire

Le test d'évasion s'est déroulé en quatre grandes périodes :

- ➤ A **T=0 min**, les substances de travail (NaCl, Diazépam et extrait en gélule) ont été administrées aux souris (les souris d'un lot ont été traitées en même temps)
- ➤ A T=30 min (30 min après l'administration des substances), les souris d'un lot ont été placées dans la boîte à évasion (Figure 18) et maintenues à l'aide d'une planchette au fond de l'enceinte pendant 10 secondes.

- ➤ A T=30 min 10 secondes (10 secondes après la mise dans la boîte) la planchette fut retirée et le chronomètre déclenché. Les sorties de chaque souris ont été comptées pendant 10 min. Faire le plan incliné.
- ➤ T=40 min 10 secondes : fin du test. Les souris sont replacées dans leurs cages respectives.

Pour chaque souris, sont notés :

- Le temps après lequel est intervenue la première sortie ou le temps de première sortie.
- Le nombre total de sorties effectuées, comptés pendant 10 minutes
- Les modifications éventuelles du comportement (immobilité, mouvements brusques, anomalies de la démarche).

# 9.2 Test de la nage forcée (TNF)

## Principe

Le test de la nage forcée est un test de comportement chez les rongeurs utilisés pour l'évaluation des médicaments antidépresseurs, l'efficacité antidépressive de nouveaux composés, et des manipulations expérimentales qui visent à rendre ou à prévenir la dépression.

Le principe de ce test dérive de sa relation avec un comportement de résignation qui est une composante de l'humeur dépressif. Les souris sont placées dans un réservoir incontournable transparent qui est rempli avec de l'eau et leur comportement de mobilité lié à celui de s'échapper est mesuré. Après une phase d'agitation d'environ quatre minutes (temps d'adaptation), l'animal cesse de nager et se fige adoptant un comportant de désespoir [16].

# **❖** Mode opératoire

- Les substances (NaCl, Diazépam et gélule de *T. catappa*) ont été administrées aux lots respectifs de souris pendant 7 jours et à des doses constantes.
- Au jour 6, toutes les souris ont été soumises à une nage individuelle pendant 6 minutes pour adaptation.

- Au jour 7, les souris ont été soumises à une nage individuelle pendant 6 minutes et la durée d'immobilité (période au cours de laquelle les souris flottent uniquement en position debout avec un minimum de mouvement pour garder la tête au-dessus de l'eau : figure 18) a été marquée 4 minutes après leur mise à l'eau. [16]



Figure 18: Test de la nage forcée [35]

## **CHAPITRE II: RESULTATS**

# I. <u>IDENTIFICATION, TRAITEMENT ET SECHAGE</u>

L'espèce a bien été identifiée par le centre national de floristique, comme étant *Terminalia catappa*. Les feuilless sèches obtenues ont étés conservées dans un pot en plastique dans un endroit sec et à température ambiante (Figure 19) (25±2°C).





Figure 19: Feuilles avant (a) et après (b) séchage

# II. <u>BROYAGE</u>

La poudre de *T. catappa*, obtenue après pulvérisation des feuilles était de couleur vert pâle (Figure 20) avec une odeur forte.



Figure 20 : Poudre de feuilles de *T. catappa* après broyage

# III. EXTRACTION ETHANOLIQUE A FROID ET FILTRATION

Cette opération a permis d'obtenir une solution verte foncée sans dépôt apparent. (Figure 21).



Figure 21: Extrait éthanolique de *Terminalia catappa* (EETC)

La solution obtenue (extrait ethanolique) fut évaporé

# IV. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUE DE L'EXTRAIT SEC

# 1. <u>Caractères organoleptiques</u>

L'extrait obtenu après séchage à l'étuve, était sous forme d'une masse solide très dure (Figure 22). Après raclage et broyage de cette masse, nous avons obtenu une poudre de couleur marron pure, d'odeur très piquante, de saveur aigre et onctueuse au toucher (Figure 23).



Figure 22 : Extrait sec de *T. catappa* après séchage à l'étuve (ESTC)



Figure 23 : Extrait sec de *T. catappa* après séchage à l'étuve et trituration (ESTC)

Le rendement de notre méthode d'extraction est résumé dans le tableau VII.

Tableau VII: Rendement de la méthode d'extraction

	Poids de la poudre de	la poudre de Poids de l'extrait sec obtenu	
	feuilles en Kg (P1)	après séchage en Kg (P2)	$\mathbf{R} = (\mathbf{P2/P1}) \times 100$
T. catappa	1,110	0,3022	27,23

Notre méthode d'extraction nous a permis d'obtenir un rendement de 27,23%.

# 2. Analyse phytochimique de l'extrait mou

Le screening phytochimique de notre EMTC a révélé la présence d'alcaloïdes, de substances quinoniques de polyterpènes et de polyphénols avec une prédominance des flavonoïdes. Nous n'avons pas retrouvés de tanins (Tableau VIII).

**Tableau VIII**: Analyse phytochimique qualitative l'EMTC

Eléments chimiques	Résultats
Alcaloïdes	+++
Polyphénols	+++
Substances quinoniques	+++
Flavonoïdes	++++
Tanins Galliques	-
Tanins Catéchiques	-
Poly-terpènes	+++

Présence : +++ Absence : -

# 3. Solubilité dans l'eau

Les trois prises d'essai d'ESTC ont présenté une présence de particules en suspension, pour 1 partie d'ESTC dans 1000 parties de solvant, à partir de 96h d'agitation. De ce fait, notre extrait est peu soluble dans l'eau.

# 4. <u>Détermination du pH</u>

Les valeurs du pH à 1% et 10% de dilution ont été consignées dans le tableau IX.

Tableau IX: pH de l'extrait éthanolique

Echantillon	Mesure	pН	Température
EETC	1%	4,13	26,6°
EETC	10%	4,97	26,8°

Le tableau a permis de décrire un pH acide, avec une moyenne à 4,55±0,42 pour l'EETC.

# 5. Analyse granulométrique

# **Méthode** par tamisage

Le tableau X nous montre une répartition granulométrique de la poudre de *T. catappa* selon la taille des particules.

**Tableau X :** Répartition des grains de *T. catappa* en fonction des mailles de tamis.

Mailles	Masses retenue(g)	%cumulé	cumulé croissant
1mm	0,53	1%	0,53
600um	4,93	6%	5,46
300um	36,65	49%	42,11
100um	39,5	95%	81,61
50um	4,45	100%	86,06
Fond	0	100%	86,06
Masse TOTAL	86,06	100%	86,06

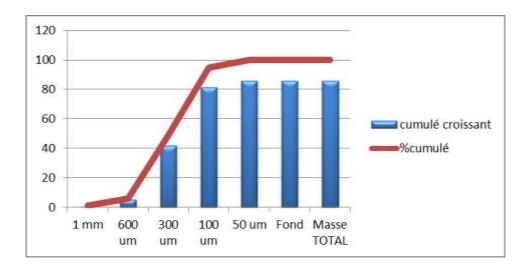


Figure 24: Fréquences cumulées croissantes de distribution de la poudre de T. catappa en fonction des diamètres de tamis

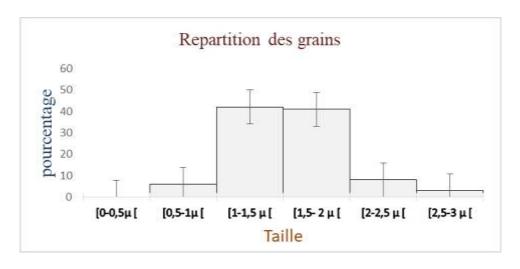
✓ D10:1mm - 600 um

✓ D50:300 um

✓ D90:50 um

D50 est compris entre 180 et 355µm, la poudre est donc modérément fine au vu de la classification des poudres selon leur finesse.

# Méthode par microscopie optique



Fréquences: nombre des grains comptés sur 100

<u>Figure 25</u>: Répartition des grains de *T. catappa* au microscope en fonction de la taille des grains

# 6. Test d'adhésivité

Les résultats du test d'adhésivité sont résumés dans le tableau XI

Tableau XI: Essais d'adhésivité

	m(g)	<b>m'</b> (g)
Essai 1	5	0,026
Essai 2	5	0,055
Essai 3	5	0,056
Moyennes	5	$0.05 \pm 0.202$

n=3

n : nombre d'essai du test

$$TA = \frac{m - m'}{m} * 100$$

$$TA = 99 ?04$$

Le taux d'adhésivité de notre poudre étant de 99,08%, nous pouvons dire que notre poudre est cohésive.

# 7. Humidité résiduelle

Le tableau XII présente les valeurs des différents essais d'humidité résiduelle

Tableau XII: Essais d'humidité résiduelle

	<b>m</b> (g)	m'(g)
Essai 1	3	2,88
Essai 2	3	2,85
Essai 3	3	2,84
Moyenne	3	$2,86 \pm 0,02$

n=3

m= masse avant le test

m'= masse après le test

L'ESTC a présenté une HR de 4,8% < à la norme de 5%

# 8. Test d'écoulement

La coulabilité de l'extrait sec de T. catappa es présenté par le tableau XIII

**<u>Tableau XIII</u>**: Coulabilité de l'extrait sec de *T. catappa* 

Temps d'écoulement (s)	Volu	me de tass	IH	IC		
Infini	V0	V10	V500	V1250	1,35	26%
	50	44	37,5	37		

$$V500 - V1250 = 0.5 \text{mL} < 2 \text{mL}$$
 V1250 = 37 mL = volume tassé

L'ESTC a présenté un IH excellent couplé à un IC très élevé, correspondant à une poudre aux capacités d'écoulement très médiocre.

# 9. Test de mouillabilité

Le tableau XVI nous montre les valeurs des différents essais de coulabilité

Tableau XIV: Essais de mouillabilité

	m(g)	m'(g)	volume d'eau (ml)
Essai 1	2	3,2	1
Essai 2	2	3,59	1,1
Essai 3	2	3,08	1
Moyenne	2	$3,3 \pm 0,3$	1,03

n=3 m=masse avant le test m'=masse après le test

Le taux de mouillabité est de 61%. Au vue de ce taux, nous pouvons dire que notre poudre a un bon pouvoir d'absorption.

## V. <u>FORMULATION</u>

Le tableau VI a décrit, pour F3, un écoulement meilleur à celui de F1 et F2 (pas d'écoulement) mais également à celui de F4 (écoulement en jet de la poudre). Le stéarate de Mg à 3% a donc permis d'obtenir une poudre présentant un bon écoulement et sera retenu comme lubrifiant pour la suite de notre expérimentation.

# 1. Coulabilité du mélange

Suite aux essais sur la coulabilité de notre mélange de poudre, les résultats obtenus ont été consignés dans le tableau XV.

**Tableau XV**: Coulabilité des grains réalisés à partir de la formulation F3

Essais	is Aptitude au tas		Aptitude au tassement			
	$V_{o}$ (ml)	$V_{f}\left( ml\right)$	IC(%)	IH	(s)	
1	21	17	19,05	1,24		7,04
2	21	17	19,05	1,24		6,89
3	21	17	19,05	1,24		6,90

n=3

Nous obtenons en moyenne un temps d'écoulement de 6,94s inférieur à la norme de 10s. Nous pouvons donc dire que notre poudre présente un bon écoulement.

# 2. Mise en gélule

La figure 26 nous présente les gélules d'extrait sec de *Terminalia catappa* (ESTC)



Figure 26: Gélules d'ESTC

# 2.1 Caractères macroscopiques

Les gélules réalisées à partir de la formulation F3, étaient des gélules de tailles 2. La figure 26 a montré des gélules ayant la couleur jaune de la gélatine, inodores et insipides.

# 2.2 Caractères pharmacotechniques

<u>Tableau XVI</u>: Caractères macroscopiques, pharmacotechniques et biopharmaceutiques du lot de gélules de F3

Lot		Délitement				
	M	M IC IC'				
	(mg)	(min)				
1	235,36	233,11-237,61	230,85-239,87	21,96 <30		

Le lot de gélules réalisé a présenté un intervalle de masses intégrant la masse théorique d'une gélule de F3 (236 mg), déterminé par addition des masses des éléments constitutifs de ladite formulation. Les temps de délitement de toutes les gélules, ont présenté des valeurs inferieures à 30 mn.

## VI. <u>RESULTATS DE L'EVALUATION</u>

## 1. Test d'évasion

Les valeurs moyennes des nombres de sorties obtenus ont été représentées par le diagramme de la figure 27.

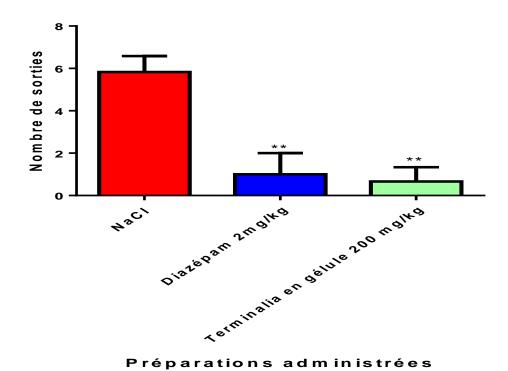


Figure 27: Nombre de sorties des souris en fonction des substances administrées

Les données ont été exprimées en moyenne  $\pm$  S.E.M (erreur standard à la moyenne : écart type) au risque  $\alpha = 5\%$ . n = 6 pour chaque lot.

Test de Dunett's, \*\*: P < 0,005

Les souris ayant reçu les gélules de *T. catappa* se sont moins évadées que les souris du lot témoin avec une différence significative (p=0,0025). Le nombre de sortie moyen des souris sous gélules de *T. catappa* était de 1 alors que le nombre de sortie moyen de celles ayant reçu le sérum physiologique était de 5,83.

L'activité anti-stress des gélules de *T. catappa* est superposable à celle du Diazépam où le nombre de sorties moyen était également de 1 pendant les 10 minutes d'observation.

# 2. Test de la nage forcée

Les valeurs moyennes des temps d'immobilité des différentes souris, obtenues ont été représentées par la figure 28.

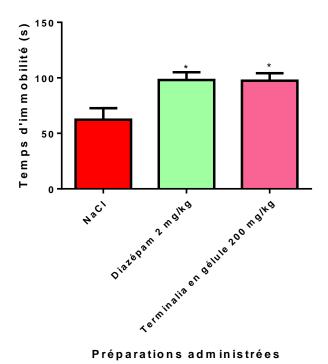


Figure 28: Temps d'immobilité des souris en fonction des substances

#### administrées

Les données ont été exprimées en moyenne  $\pm$  S.E.M au risque  $\alpha$  = 5%. n = 6 par dose, Les données sont analysées avec le test de Dunett's. \*P < 0,05 : différence significative par rapport au lot témoin.

Les souris ayant reçu les gélules de *T. catappa* se sont plus immobilisées que les souris du lot témoin avec une différence significative (p=0,0025). Le temps d'immobilité moyen des souris sous les gélules de *T. catappa* était de 97,48s alors que le temps d'immobilité moyen de celles ayant reçu le sérum physiologique étaient de 62,35s. L'activité anti-stress des gélules de *T. catappa* est sensiblement égale à celle du Diazépam où le temps d'immobilité moyen était également de 98,07s pendant les 10 minutes d'observation.

# **DISCUSSION**

## I. TRAITEMENT ET SECHAGE : PERTE A LA DESSICCATION

Les feuilles sèches ont présenté une moyenne des indices de perte à la dessiccation de 4.8%, inférieure à la norme de la pharmacopée européenne 9<sup>e</sup> Ed qui est de 5% [34]. Cela garantirait donc une bonne protection contre le développement de microorganismes indésirables dans nos échantillons.

# II. <u>RENDEMENT ETUDE PHYTOCHIMIQUE DE L'EXTRAIT ETHANOLIQUE</u> <u>DE TERMINALIA CATAPPA</u>

## 1. Rendement de l'extraction

Le rendement obtenu après 24h de macération et évaporation des feuilles de *T. catappa*, est inférieur à celui de Imtiyaz A. et *al* [16] qui ont effectué une extraction au soxhlet [16]. Nos résultats coïncident avec ceux obtenus par Bandar et *al* [2] dans une étude comparative des méthodes d'extraction, au bout duquel ils ont décrit l'extraction au soxhlet comme meilleure que la macération [2]. Cela pourrait être dû à une méthode de filtration peu efficace. Les grandes quantités d'éthanol utilisées et la durée d'extraction rendent la méthode de macération économiquement peu rentable vues les grandes quantités de solvants qu'elle nécessite et peu écologique vus les nombreux problèmes de gestion de déchets industriels [33].

# 2. <u>Screening phytochimique</u>

La recherche des composés a permis de mettre en évidence la présence flavonoïdes de poly terpènes, d'alcaloïdes, de quinones, confirmant ainsi les résultats d'Ansari et al [16]. Cependant, nous relevons une absence de tanins contrairement aux travaux de Caesar Lewis [21]. Cela pourrait être dû à la diversité de variété de *Terminalia catappa*.

## III. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'EXTRAIT SEC

## 1. Solubilité dans l'eau

La nature physique de l'extrait ne rend pas applicable une mise en gélule directe sans amélioration des propriétés de solubilité. La poudre obtenue n'a pas présenté une coulabilité et une solubilité suffisamment bonne pour permettre la réalisation du procédé de fabrication. Cela s'expliquerait par la nature hygroscopique de notre extrait. Cet état de fait est limitant dans la transposition industrielle des procédés, car il impose des solutions telles que l'usage d'un diluant, qui augmentera les coûts de production.

## 2. Détermination du pH

Le pH acide à 4,55 a permis d'émettre une hypothèse d'absorption stomacale préférentielle des principes actifs de l'EETC par la prépondérance de formes non ionisées. Le pH de l'EETC n'est pas la résultante de l'action des alcaloïdes (caractère basique) et donc ceux-ci ne sont pas quantitativement les composés prédominants, cela peut être la résultante d'une présence massive de composés phénoliques en occurrence les flavonoïdes réputés pour leur caractère acide.

## IV. <u>PREFORMULATION</u>

Le pourcentage de stéarate de Magnésium de 3% utilisé en tant que lubrifiant, est conforme aux normes recommandées par le Handbook of Pharmaceutical Excipients  $5^{\text{ème}}$  Edition qui doit être  $\leq 5\%$  [51]. Cela nous a donc permis d'utiliser le stéarate de Mg comme alternative dans les techniques d'amélioration des propriétés rhéologiques des extraits de plante.

## V. FORMULATION

A l'issu des essais de préformulation, nous avons retenu la formule 3 dont les gélules présentaient les meilleurs caractéristiques pharmacotechniques. L'uniformité de masse nous a permis d'obtenir un IC'de 230,85 - 239,87mg incluant toutes les masses de gélules. Quant au test de désagrégation, les 3 essais réalisés ont donné une moyenne

de 21,96min inférieure à la norme de 30min. Les résultats de ces deux tests sont conformes aux normes imposées par la Phar. Eur. 9<sup>ème</sup> E [34].

# VI. <u>ESSAIS DE CONSERVATION DE L'ACTIVITE ANTI</u>STRESS

## 1. Test d'évasion

Le test d'évasion est le premier modèle ayant servi à démontrer la conservation de l'activité anti-stress. Ses résultats ont fait ressortir la similitude d'activité entre les gélules de *T. catappa* (0,66 ± 1,63 nombre de sorties) et la référence qui est le Diazépam (1,00 ± 2,44 nombre de sorties). Imtiyaz et *al.* ont par contre utilisé un autre test, celui de la suspension de la queue des souris qui lui aussi faisait état des activités similaires de l'extrait éthanolique de *T. catappa* présentant un temps d'immobilité des souris de 92±2,28s avec le Diazépam pour un temps d'immobilité de 116±2,73s [16]. Ces résultats font état des propriétés anti-stress que possèderaient *T. catappa*.

# 2. Test de la nage forcée

C'est le deuxième test ayant servi à évaluer la conservation de l'activité anti-stress.

Les résultats du test de la nage forcée nous ont montré que les feuilles de *T. catappa* possèderaient une propriété anti-stress après formulation sous forme de gélule. Cette propriété pourrait se traduire par une augmentation de l'endurance physique ainsi que la performance globale des souris. Il est admis que l'immobilité vue chez les rongeurs pendant la natation reflète un comportement de désespoir tel qu'observé chez l'Homme dans la dépression et que les médicaments anti-stress sont capables d'augmenter le temps d'immobilité chez la souris [16]. *La* dose de 200mg *T. catappa* sous forme de gélules nous a montré une augmentation dépendante du temps d'immobilité lors du test d'endurance à la natation d'où un renforcement de son potentiel anti-stress conformément aux travaux de Imtiyaz et *al.* [16].

# **CONCLUSION**

Les gélules de *Terminalia catappa* sont une formulation à base de feuilles fraiches et séchées de *Terminalia catappa* issues de la pharmacopée africaine.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la conservation de l'activité anti-stress des feuilles de *Terminalia catappa* après formulation de gélules. Pour atteindre cet objectif, un extrait sec a été préparé. Des essais de caractérisation ont été réalisés. La conservation de l'activité anti-stress a été évaluée chez la souris de laboratoire via les tests de la nage forcée et d'évasion.

Ces essais de caractérisation ont permis de mettre en évidence la présence de flavonoïdes, polyphénols, d'alcaloïdes, de quinones, de stérols, les tanins n'ont pas été retrouvés.

Quant à la formulation, des gélules de couleur ivoire ont été obtenues à partir de l'extrait sec. Il a été retrouvé une activité anti-stress à la dose de 200 mg/kg pour les tests d'évasion (nombre de sortie =  $0,66 \pm 1,63$ ) et de la nage forcée (temps d'immobilité =  $97,48 \pm 16,30$ ) comparativement à celle de la référence le Diazépam 10 mg/kg (nombre de sortie =  $1,00 \pm 2,44$  et temps d'immobilité =  $98,07 \pm 17,05$ ).

Au terme de notre étude, nous pouvons dire que les feuilles de *Terminalia catappa* sont efficaces à la dose de 200mg/kg conservant ainsi leur propriété anti-stress même après formulation. Ces feuilles pourraient être utilisées dans l'élaboration de phytomédicaments qui s'inscriraient dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge du stress qui est un tueur silencieux.

# **PERSPECTIVES**

Les perspectives découlant de nos résultats sont les suivantes:

# Au laboratoire de Pharmacie Galénique, Cosmétologie et Législation

- Effectuer des études de stabilité sur les gélules à base d'ESTC
- Standardiser le protocole d'extraction de *Terminalia catappa*
- Optimiser les procédés de remplissage des gélules par la mise à disposition de gélulier semi-automatique
- Optimiser les procédés dans le sens de la recherche d'une méthode d'extraction des feuilles de *Terminalia catappa* moins onéreuse, plus écologique, plus rapide et adaptable industriellement.

# REFERENCES

- Andhra P. Badam, Indian Almond, *Terminalia catappa* Plant [Internet]. Plant Nursery Online. [Consulté le 26 Mai 2019]. Disponible sur <a href="https://www.plantnurseryonline.com/product/badam-indian-almond-terminalia-catappa-plant/">https://www.plantnurseryonline.com/product/badam-indian-almond-terminalia-catappa-plant/</a>
- 2. Bandar H, Hijazi A, Rammal H, Hachem A, Saad Z, Badran B. Techniques for the extraction of bioactive compounds from Lebanese Urtica Dioica. Am J Phytomedicine Clin Ther. 2013; 6:507–13.
- 3. Bognan A. Auguste JA et *al.* Evaluation de l'activité antifongique de tekam, un extrait de plante, sur la croissance in vitro de candida albicans Rev. Ivoir. Sci. Technol., 11 (2008) 119 129 ISSN 1813-3290.
- 4. BURKILL H. (1985) the useful plants of West Africa. Royal botanic garden Edition R.W.J. Keay and F.N. Hepper 1 ere publication 1985 PP 138-140; 546-547
- 5. Caria A, Doubovetzky J, Schilliger P, Loubière C. Psycom: prendre un medicament anti-depresseur. Sept 2016.
- 6. Carnet d'André Poulin. Aimez-vous les souris blanches frites dans le beurre. [Internet]. 19 Fev 2013 Disponible sur: <a href="https://andreepoulin.blogspot.com/2013/02/aimez-vous-les-souris-blanches-frites.html">https://andreepoulin.blogspot.com/2013/02/aimez-vous-les-souris-blanches-frites.html</a>
- Centre Canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Fiches d'information reponse.
   Nov 2018 [Internet]. Disponible sur <a href="www.cchst.ca/topics/well/stress">www.cchst.ca/topics/well/stress</a>. [consulté le 28 Mai 2019]
- 8. Desai SK, Desai SM, Navdeep S, Arya P, Pooja T. Antistress activity of Boerhaavia diffusa root extract and a polyherbal formulation containing

Boerhaavia diffusa using cold restraint stress model. Int J Pharm Pharm Sci 2011; 3:130-2.

- 9. Dr CHIKH. Formes pharmaceutiques: capsules. Pharm3an galénique19-capsules. 2018 [Internet]. Disponible sur: <a href="https://www.fichier-pdf.fr/2017/11/01/pharm3an-galénique19-capsules/">https://www.fichier-pdf.fr/2017/11/01/pharm3an-galénique19-capsules/</a> [Consulté le 30 Mai 2019].
- 10. Dr Defilippo Giovanni. Psychologie, troubles mentaux et anxiété. [Internet] 30 Mars2016. Disponible sur : <a href="https://www.physiotherapiepourtous.com/symptùomes-du-stress">https://www.physiotherapiepourtous.com/symptùomes-du-stress</a>.
- 11.Fofie Y, Sanogo R, Coulibaly K, Kone-Bamba D. Minerals salt composition and secondary metabolites of Euphorbia hirta Linn., an antihyperglycemic plant. Pharmacogn Res. 2015; 7(1):7- 13.
- 12.Fréquence-harmonie. Les troubles fonctionnels liés au stress : illustration de la Fondation April Assurance. 04 janv 2017 [Internet]. Disponible sur: <a href="http://www.fondation-april.org/influence-du-stress-sur-la-santé/influ
- 13. Gérard L. Guide d'autosoins pour la gestion du stress. Juin 2013 [Internet]. Disponible sur: <a href="https://www.douglas.qc.ca/publications/153/file-fr/110310-guide-autosoins-stress.pdf">https://www.douglas.qc.ca/publications/153/file-fr/110310-guide-autosoins-stress.pdf</a>.
- 14. Gomes NG, Campos MG. Plants with neurobiological activity as potential targets for drug discovery. Prog Neuro Psychopharmacol Boil Psychi 2009; 33:1372-89.
- 15. Handbook of Pharmaceutical excipients 5<sup>ème</sup> edition
- 16.Imtiyaz A, Rajeshwari S. Evaluation de l'activité anti-stress de l'extrait éthanolique de *T. catappa* sur des souris albinos swiss. Mars 2018 vol 11

- 17. Ingénious consulting. Cadre-Manager. Comment prévenir le stress et les risques psychosociaux dans une organisation. ppt vidéo online. 2014 [Internet]. Disponible sur slideplayer.fr/slide/298606/ [Consulté le 28 Mai 2019].
- 18. Jacques F., Flore illustrée des phanérogames de Guadeloupe et de Martinique, Gondwana editions, Cirad, 2002Tome 1 (<u>ISBN</u> 2-87614-489-1); Tome 2 (<u>ISBN</u> 2-87614-492-1)
- 19.Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D. Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments. 9ème éd. Masson; 2009.
- 20.Le Moal M. Historical aproach, evolution of the stress concept: a personal account. Psychoneuroendocrinology 2007; 32 (suppl 1): 3–9.
- 21. Lewise NC. Etude de la phytochimie et des activités biologiques de deux plantes utilisées en médecine traditionnelle gabonaise : *Terminalia catappa* 1. (Combretaceae) et *Kalanchoe crenata* (andr.) haw. (Crassulaceae). 2006-2007
- 22.LGA. Tout savoir sur les gélules. www.lga.fr/informations\_generales.php, consulté le 4 Juillet 2019.
- 23.Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques; solubilite dans l'eau. [ressource electronique]. OCDE, 1995 (ref. 19 octobre 2016). Pdf. disponible sur: http://web.pasteur-lille.fr/mutagenese.
- 24. LIN CC; HSU YF; LIN TC; HSU HY (2001) Antioxidant and hepatoprotective effects of punicalagin and punicalin on acetaminopheninduced liver damage in rats. PTR. Phytotherapy research; GBR; VOL. 15; NO. 3; PP. 206-212.

- 25. Lotankar AR, Wankhede S, Sharma JB, Momin AJ. Anti-stress activity of flavonoids rutin and Quercetin isolated from the leaves of Ficus benghalensis. Int J Pharm Res 2016; 5:5-19.
- 26. Manosroi A, P Jantrawut, E Ogihara, A Yamamoto, M Fukatsu, K Yasukawa, H Tokuda, Suzuki N, Manosroi J et Akihisa T 2013 Chem. Biodivers. **10** 1448
- 27. Masuda T, Yonemori S, Oyama Y, Tekeda Y. Evaluation of antioxidant activity of Environmental plants activity of the leaf extracts from sea shore plants. J Agric Food Chem 1999; 47:1749-54.
- 28. McGaw LJ, Rabe T, Sparg SG, Jäger AK, Eliff JN et van Staden J 2001 J. Ethnopharmacol. **75** 45
- 29. Mondiale de la Santé O. Directives OMS sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales. 2003 [cité 2 nov 2016]; Disponible sur: http://www.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/s5526f/s5526f.pdf.
- 30. Neelavathi P, Venkatalakshmi P, Brindha P. Antibacterial activities of aqueous and ethanolic extracts of *Terminalia catappa* leaves and bark against some pathogenic bacteria. Int J Pharm Pharm Sci 2013; 5:114-20.
- 31. Nema R, Jain P, Khare S, Pradhan A, Gupta A et Singh D 2012 Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res. 1283
- 32.Owolabi MS, Lawal OA, Ogunwande IA, Hauser RM, Setzer WN.Chemical composition of the leaf essential oil of *Terminalia catappa* L. growing in southwestern Nigeria. Am J Essent Oils Nat Prod 2013; 1:51-4.

- 33. Penchev PI. Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions. 2010 [cité 26 juill 2016]; Disponible sur: <a href="http://ethesis.inptoulouse.fr/archive/00001338/">http://ethesis.inptoulouse.fr/archive/00001338/</a>
- 34. Pharmacopée européenne 9.0. In: Pharmacopée européenne. 9.0, 2016
- 35. Photothèque Laboratoire de Pharmacologie
- 36. Ratnasooriya WD; Dharmasiri MG (2000). Effects of Terminalia catappa seeds on sexual behaviour and fertility of male rats. Asian journal of andrology; CHN; VOL. 2; NO. 3; PP. 213-219.
- 37. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. FASEB J. 1 mars 2008;22(3):659-61.
- 38. Selvi PT, Kumar SM, Kathiravan T, Rajesh R, Megala J, Sravani S. Antistress activity of aqueous extract of leaves of Centella asiatica Linn by in vivo methods. Asian J Res Pharm Sci 2012; 2:91-4.
- 39. Tiwari N, Mishra A, Bhatt G, Chaudhary A. Anti stress activity (in-vivo) of forskolin isolated from Coleus forskohlii. Int J Pharm Phytopharmacol Res 2014; 4:201-4.
- 40. Travaux pratiques Master de pharmacotechnie : fabrication des gélules. 2018-2019
- 41. Zolla C. Traditional medicine in Latin America with particular reference to Mexico. J Ethnopharmacol 1980; 2:37-41.

# RESUME

#### **RESUME**

#### INTRODUCTION

Le stress est un phénomène qui se manifeste dans la vie sociale, affective et professionnelle de tout un chacun. La plupart des personnes submergées par le stress répétitif sombrent ainsi dans le cycle des excitants, puis subisse l'angoisse et la déprime, avant de somatiser dans les maladies de civilisation. Il est à l'origine de nombreux suicides. Un extrait éthanolique de *Terminalia catappa* avait précédemment montré des propriétés anti-stress. L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'activité anti-stress de l'extrait éthanolique de *Terminalia catappa* après la mise sous forme de gélule.

#### **METHODES**

L'extrait utilisé a été obtenu par macération au micro-vortex de feuilles séchées de *T. catappa* par l'éthanol suivi d'une évaporation au Rotavapor. La poudre obtenue a servi à la formulation des gélules suivant la méthode par arasage. Des essais galéniques et biogaléniques ont été effectués sur les gélules. L'évaluation de la conservation de l'activité anti-stress a été faite suivant deux modèles d'étude, à savoir le test de la nage forcée (TNF) et le test d'évasion (TE). Pour chaque test, quatre lots de souris ont été constitués : un lot témoin, un lot ayant reçu du diazépam (2 mg/kg), un lot de caféine (20 mg/kg) et un lot nos gélules (200 mg/kg). Les données ont été analysées avec le test de DUNETT'S.

#### **RESULTATS**

L'analyse de l'extrait révèle la présence de flavonoïdes dans les feuilles de T. catappa. Rendement d'extraction : 27,23% ; IC = 1,35 ; HR =4,8% ; Mouillabilité : 61%. Les deux tests effectués sur notre préparation n'ont pas montré de différence significative dans le TE entre les gélules de T. catappa (31,67  $\pm$  77,57 temps de  $1^{\text{ère}}$  sortie et 0,66  $\pm$  1,63 nombre de sortie) et le Diazépam (6,83  $\pm$  16,74 temps de  $1^{\text{ère}}$  sortie et 1,00  $\pm$  2,44 nombre de sortie) utilisé comme référence ainsi qu'une différence quasiment négligeable dans le TNF 240s temps de mobilité et 97,48  $\pm$  16,30s temps d'immobilité pour les gélules de T. catappa contre 240s temps de mobilité et 98,07  $\pm$  17,05s temps d'immobilité pour le diazépam.

#### **CONCLUSION**

Les gélules ont conservé leur activité anti-stress après la mise en formulation

**Mots clés :** Anti-stress, *Terminalia catappa*, test d'évasion (TE), test de la nage forcée (TNF)

### **RESUME**

#### INTRODUCTION

Le stress est un phénomène qui se manifeste dans la vie sociale, affective et professionnelle de tout un chacun. La plupart des personnes submergées par le stress répétitif sombrent ainsi dans le cycle des excitants, puis subisse l'angoisse et la déprime, avant de somatiser dans les maladies de civilisation. Il est à l'origine de nombreux suicides. Un extrait éthanolique de *Terminalia catappa* avait précédemment montré des propriétés anti-stress. L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'activité anti-stress de l'extrait éthanolique de *Terminalia catappa* après la mise sous forme de gélule.

#### **METHODES**

L'extrait utilisé a été obtenu par macération au micro-vortex de feuilles séchées de *T. catappa* par l'éthanol suivi d'une évaporation au Rotavapor. La poudre obtenue a servi à la formulation des gélules suivant la méthode par arasage. Des essais galéniques et biogaléniques ont été effectués sur les gélules. L'évaluation de la conservation de l'activité anti-stress a été faite suivant deux modèles d'étude, à savoir le test de la nage forcée (TNF) et le test d'évasion (TE). Pour chaque test, quatre lots de souris ont été constitués : un lot témoin, un lot ayant reçu du diazépam (2 mg/kg), un lot de caféine (20 mg/kg) et un lot nos gélules (200 mg/kg). Les données ont été analysées avec le test de DUNETT'S.

### **RESULTATS**

L'analyse de l'extrait révèle la présence de flavonoïdes dans les feuilles de T. catappa. Rendement d'extraction : 27,23% ; IC = 1,35 ; HR =4,8% ; Mouillabilité : 61%. Les deux tests effectués sur notre préparation n'ont pas montré de différence significative dans le TE entre les gélules de T. catappa (31,67  $\pm$  77,57 temps de  $1^{\rm ère}$  sortie et 0,66  $\pm$  1,63 nombre de sortie) et le Diazépam (6,83  $\pm$  16,74 temps de  $1^{\rm ère}$  sortie et 1,00  $\pm$  2,44 nombre de sortie) utilisé comme référence ainsi qu'une différence quasiment négligeable dans le TNF 240s temps de mobilité et 97,48  $\pm$  16,30s temps d'immobilité pour les gélules de T. catappa contre 240s temps de mobilité et 98,07  $\pm$  17,05s temps d'immobilité pour le diazépam.

#### CONCLUSION

Les gélules ont conservé leur activité anti-stress après la mise en formulation

**Mots clés** : Anti-stress, *Terminalia catappa*, test d'évasion (TE), test de la nage forcée (TNF)