

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**  
**Faculté de Technologie**  
**Département de Génie des Procédés**



# Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER PROFESSIONNEL EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité : Pharmacie Industrielle**

Intitulé de mémoire

**Développement d'une forme pharmaceutique à  
base d'*Atriplex Halimus L* pour le traitement des  
kystes ovariens**

Présenté par :

**M<sup>lle</sup> Zitouni Terki Nacéra**

**M<sup>lle</sup> Antar Rabéa**

Encadré par :

**Mr Dr Nait bachir Yacine**

Année universitaire 2018/2019

## ملخص

تعد نبتة القطف (الرغل الملحي) أحد أغنى مصادر الفيتامينات والبروتينات والمواد الفينولية المضادة للأكسدة وخاصة البوليفينول ، وكذلك المواد المعدنية بشكل رئيسي الكلور والبوتاسيوم

في هذا العمل ، نحن مهتمون بتحديد الخصائص التكنولوجية لمسحوق نبتة القطف وتركيبها المعدنية والعضوية من أجل تحقيق انضغاط مباشر دون إضافة مادة مساعدة ، مراقبة جودة الأقراص المصنوعة ودراسة خصائصها الدوائية. من ناحية أخرى ، لتقييم فعالية النبتة لعلاج خراجات المبيض من خلال التأكيد على الدراسة في علم الأدوية العرقي ، والمسح الإحصائي والدراسة في الجسم الحي

تم إجراء الاستخراج في الجزء الأول من الدراسة، وكان المردود مرضيا بنسبة 29.2 ٪ بلمقابل كان المردود من الجزء المعدني بنسبة 35 ٪.

سمحت لنا دراسة الخواص التكنولوجية لمسحوق نبتة القطف بأن نحصل على تقدير لإمكانية الانضغاط المباشر للمسحوق دون إضافة مادة مساعدة والتي في وقت لاحق تم مراقبة الأقراص المشكلة وكانت دراسة الخصائص الدوائية الخاصة بهم متنسقة مع دستور الادوية الاوروبي

، عن طريق (Wistar Rattus Norvegicus) تم اختبار فعالية مسحوق النبات في الجسم الحي على فئران بيضاء الكيمائية. عن طريق الفم، وتبين النتائج Letrozole تحفيز متلازمة المبيض المتعدد الكيسات عن طريق تزويد الحيوية والنسجية أن هذا الأخير لديه عمل وقائي وكذلك علاجي

**الكلمات المفتاحية:** القطف، استخلاص ، ضغط مباشر ، أكياس المبيض ، الجسم الحي .

# *Abstract*

*Atriplex Halimus L* is one of the richest vegetable sources of vitamins, proteins, phenolic compounds with antioxidant capacity and especially polyphenols, and other essential minerals such as chlorine and potassium.

In this work, we are interested in determining the technological properties of *Atriplex Halimus L* powder and its mineral and organic make-up to achieve a direct compression without adding any adjuvant, check the formulated tablets, and study their pharmacokinetic properties. In addition to that, an evaluation is made to determine the effectiveness of the plant powder in treating the ovarian cysts by focusing on an ethnopharmacological study, and conducting a statistical investigation as well as an *in vivo* study.

An extraction of the organic compounds and mineral matter is carried out in the first part of the experiment; the organic yield is satisfactory (29.2%), while after calcination of the plant powder the mineral yield is 35%.

Studying the technological properties of *Atriplex Halimus L* powder makes it possible for us to use the direct compression of the powder effectively without adding any adjuvant, and then the results obtained when checking the formulated tablets and their pharmacokinetic properties are consistent with the European Pharmacopoeia.

The effectiveness of the plant powder was tested *in vivo* on white female rats (Wistar Rattus Norvegicus), by inducing the polycystic ovarian syndrome using the oral gavage of Letrozole. The biochemical and histological results show that the plant powder has a preventive and curative effect.

**Key words** : *Atriplex Halimus L*, extraction, direct compression, ovarian cysts, *in vivo*.

# Résumé

*Atriplex Halimus* est une des sources végétales les plus riches en vitamines, protéines, substances phénoliques antioxydantes et notamment en polyphénols, et aussi la matière minérale essentiellement le chlore et le potassium. Nous nous sommes intéressés dans ce présent travail à la détermination des propriétés technologiques de la poudre d'*Atriplex Halimus L* et sa composition minérale et organique, en vue de la réalisation d'une compression directe sans l'ajout d'un adjuvant, le contrôle des comprimés formulés et l'étude de leurs propriétés pharmacocinétiques. D'autre part, à l'évaluation de l'efficacité de la plante pour le traitement des kystes ovariens en accentuant l'étude sur l'ethnopharmacologie, l'enquête statistique et l'étude in vivo.

L'extraction de la matière organique a été effectuée dans la première partie de l'expérience, et le rendement était satisfaisant de 29.2% en parallèle le rendement de la partie minérale après calcination était de 35%.

L'étude des propriétés technologiques de la poudre d'*Atriplex Halimus L* nous a permis d'avoir une estimation sur la possibilité de la compression directe de la poudre sans l'ajout d'adjuvant qui par la suite le contrôle des comprimés formulés et l'étude de leurs propriétés pharmacocinétiques étaient conformes par rapport à la pharmacopée européenne.

L'efficacité de la poudre de plante a été testée in vivo sur des rates blanches (*Wistar Rattus Norvegicus*), en induisant le syndrome des ovaires polykystiques par gavage oral de Létrozole, les résultats biochimiques et histologiques montrent que cette dernière a une action préventive et aussi curative.

**Mots clés :** *Atriplex Halimus L*, Extraction, Compression direct, Kystes ovariens, rats, in vivo.

# *Remerciements*

Avant de commencer la présentation de ce projet de fin d'étude on remercie avant tout ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la foi, la volonté et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Tout d'abord, on tient à remercier **Mme Hadj Ziane Amel** notre professeure et chef d'option Master Pharmacie Industrielle, qui nous a aidé et guidé par ses conseils, durant toute cette période.

On remercie du fond du cœur **Mr Nait bachir Yacine** de nous avoir encadré tout au long de la réalisation de ce travail scientifique, sans sa confiance et ses efforts ce travail n'aurait jamais vu le jour.

On tient à remercier également les membres du jury qui ont bien voulu examiner ce travail.

On remercie ainsi Monsieur **Djoudi Mestapha**, et Monsieur **Belala Redha** le responsable de la plateforme d'animalerie de l'institut vétérinaire de Blida 1 pour leur aide.

On remercie profondément Docteur **Khemsî Djamel** du laboratoire de cytologie et anatomo-pathologie Blida, de nous avoir aidés.

On adresse pareillement nos remerciements à tous les enseignants et personnels du Département de Chimie Industrielle et spécialement à **Djeddou Soheib**.

On remercie vivement nos collègues de la Promotion pour tous les efforts qu'ils ont déployés pour nous aider et nous soutenir : **Walid, Amine, Khadidja, Ibtissem, Amina, Soumia, Yamina, Abdellah, Aissa, Billel**.

Enfin, un grand merci pour nos parents et nos proches qui nous ont soutenu tout au long de ce travail.

## *Dédicace*

*Que ce travail soit dédié en gage de mes affections et  
mes reconnaissances*

*A*

*Allah le miséricordieux qui par sa grâce, a rendu  
possible l'accomplissement de ce travail*

*A*

*La mémoire de ma chère grand-mère Anissa qui m'a tant enseigné les valeurs de la vie, que  
dieu garde son âme dans son vaste paradis*

*A toi ma très chère mère*

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

*A*

*Mon cher père*

*Que malgré la distance, tu es et tu resteras toujours présent dans ma vie et mon cœur.*

*A*

*Mon frère Mohamed et ma chère sœur Amina qui m'a tant aidé, mon grand frère  
Djawed, sa femme et ses petits enfants*

*A*

*Mon fiancé Oussama et ma belle famille*

*A*

*Ma chère grand-mère Rekia, mes oncles Watik, Omar,  
Halim, tantes cousins et cousines spécialement  
Khadidja.*

*A*

*Ma chère binôme Rabéa et toute sa famille*

*A*

*Mes très chères et meilleures amies : Soumia, Yamina, Yasmine L,  
Yasmine M, Noussaiba*

*A mon cher promoteur Yacine, Ainsi qu'à toute la  
promotion PHI 2015.*

*Nacéra*

# *Dédicace*

A

Mes chers parents pour la patience et l'encouragement qu'ils ont constamment montré, que ce travail soit la récompense de tous leurs sacrifices, que dieu les protège et les garde. Je ne dirais jamais assez pour exprimer mon amour et mes remerciements

A

Mes très chères sœurs : Amina, Soumia, Amel et à mon cher petit frère  
SidAhmed

A

Mes oncles et leurs femmes, mes tantes et leurs maris,  
cousins et cousines.

A

Ma très chères amie et ma binôme Nacéra et toute sa familles.

A

Mes très chères et meilleures amies : Ibtisseme, Linda, Lyna, Lydia, Amira,  
Amel, Meriem, Wissem, Imene, Farah, Kahina, Sarra, Yassemin, Yamina,  
Soumia.

A

Ainsi qu'à toute la promotion 2015.

*Je dédie également ce modeste travaille à mes respectueux enseignants  
notamment à mon encadreur **Mr NAIT BACHIR Yacine**, que le bon dieu  
les guide dans le bon chemin.*

*Rabéa*

# *Table des matières*

Remerciements	-
Dédicaces	-
Table des matières	-
Liste des tableaux	-
Liste des figures	-
Liste des abréviations	-
<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : <i>Atriplex halimus L</i> de l'ethnopharmacologie a la pharmacologie moderne</b>	<b>3</b>
I.1. Introduction sur l' <i>Atriplex</i>	3
I.2. <i>Atriplex</i> en Algérie	3
I.3. Systématiques et Taxonomies de l' <i>Atriplex halimus L</i>	4
I.4. Descriptions morphologiques d' <i>Atriplex halimus. L.</i>	4
I .5. Phytochimie d' <i>Atriplex halimus. L</i>	5
I.5.1. Composition Organique	5
I.5.2. Composition Minérale	5
I.6. Utilisation ethno-pharmacologique de l' <i>Atriplex Halimus L</i>	6
I.7. Activité Pharmacologique in Vitro et in Vivo	6
I.8. L'extraction des molécules bioactives	6
I.8.1. Extraction par reflux et par soxhlet	7
<b>Chapitre II : Les Kystes Ovariens</b>	<b>8</b>
II.1. Introduction	8
II.2. Pathologie	8
II.2.1. Le syndrome des ovaires polykystiques	8
II.2.1.1. Définition	8
II.2.1.2. Étiologie	9
II.2.2. Les kystes ovariens	9
II.2.2.1. Définition	9
II.2.2.2. Classification des kystes ovariens	9
II.3. Diagnostique	11
II.3.1. Clinique	11
II.3.2. Examens morphologiques	12

II.3.3. Biologie	12
II.4. Traitement	13
II.4.1. Prise en charge chirurgicale	13
II.4.2. Prise en charge médicale (médicament pharmaceutique)	13
<b>Chapitre III : Formulation d'un comprimé à base de plante</b>	15
III.1. Introduction	15
III.2. Définition d'un comprimé à base de plante	15
III.3. Les substances actives dans la poudre de plante	15
III.4. La compression directe	16
III.5. Avantages de la compression directe	16
III.6. Contrôles des comprimés à base de plantes	17
III.6.1. Contrôles pharmacotechniques	17
III.7. Avantages et inconvénients des comprimés à base de plantes	18
<b>CHAPITRE IV : Étude de la compression directe de la poudre d'Atriplex Halim L sans adjuvants</b>	19
IV.1. Matériel et méthode	19
IV.1.1. Matériel chimique:	19
IV.1.2. Matériel végétal	19
IV.2. Prétraitement de la plante et préparation de la poudre de plante	20
IV.3. Evaluation des propriétés technologiques de la poudre	20
IV.3.1. Tamisage	20
IV.3.2. Ecoulement	20
IV.3.3. L'essai de Tassement	21
IV.3.4. Calcul de l'indice d'hausner et l'indice de compressibilité	21
IV.4. Composition de la poudre de plante	21
IV.4.1. La teneur en eau (Taux d'humidité)	21
IV.4.2. Taux de matière Minérale (Calcination)	22
IV.4.3. Spectrométrie de Fluorescence X	22
IV.4.4. Extraction de la matière organique (Extraction par soxhlet)	23
IV.4.5. Analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC/UV-DAD)	23
IV.4.6. Évaluation de l'activité Antioxydante	24

IV.5. Etude des paramètres de compression directe de la poudre de la plante	24
IV.6. Les tests pharmacotechnique	25
IV.6.1. Contrôle macroscopique	25
IV.6.2. Dimension des comprimés	25
IV.6.3. Uniformité de masse	25
IV.6.4. Test de dureté ou de résistance à la rupture	25
IV.6.5. Test de Friabilité	26
IV.6.6. Test de désagrégation	26
IV.7. Etude du gonflement et de l'érosion.	26
IV.8. Étude de la cinétique de dissolution in-vitro	27
IV.8.1. Procédure générale	27
IV.8.2. Préparation du milieu à contenu caecal de rat	28
IV.9. Caractérisation du comprimé par microscopie électronique à balayage	28
IV.10. Résultats et Discussion	29
IV.10.1. Evaluation des propriétés technologiques de la poudre	29
IV.10.2. La teneur en eau (Taux d'humidité)	30
IV.10.3. Taux de matière Minérale (Calcination)	30
IV.10.4. Spectrométrie de Fluorescence X	31
IV.10.5. Extraction de la matière organique (Extraction par soxhlet)	31
IV.10.6. Analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC/UV-DAD)	33
IV.10.7. Évaluation de l'activité Antioxydante	34
IV.10.8. Etude des paramètres de compression directe de la poudre de la plante	35
IV.10.9. Les tests Pharmacotechnique	38
IV.10.9.1. Contrôle Macroscopique	38
IV.10.9.2. Dimension des Comprimés	39
IV.10.9.3. Uniformité de masse	39
IV.10.9.4. Test de Dureté ou de résistance à la rupture	42
IV.10.9.5. Test de Friabilité	43
IV.10.9.6. Test de désagrégation	44
IV.11. Etude du taux de Gonflement et d'érosion	44
IV.12. Étude de la cinétique de dissolution in-vitro	46
IV.13. Caractérisation du comprimé par microscopie électronique à balayage	48

<b>CHAPITRE V :</b> <i>L'Atriplex halimus L</i> pour le traitement des kystes ovariens de l'ethnopharmacologie à l'étude in vivo	50
V.1. Etude ethnopharmacologique	50
V.1.1. Population étudiée	50
V.1.2. Questionnaire	50
V.1.3. Acquisition du résultat et étude statistique	50
V.2. Etude des données cliniques	51
V.2.1 Population étudiée	51
V.2.2. Questionnaire	51
V.2.3. Traitement des donnés	51
V.3. Effet de l' <i>Atriplex halimus</i> sur les kystes ovariens des rats wistar induits par le létrozole	51
V.3.1. Animaux	51
V.3.2. Procédure d'étude	52
V.3.3. Mise en évidence des kystes ovariens par échographie	53
V.3.4. Fin de la procédure	53
V.3.5. Estimation de la taille des ovaires	54
V.3.6. Examen histologique des ovaires	54
V.4. Résultats et Discussion	55
V.4.1. Etude Ethnopharmacologique	55
V.4.1.1. Acquisition du résultat et étude statistique	55
V.4.2. Etude clinique	57
V.4.3. Effet de l' <i>Atriplex halimus</i> sur les kystes ovariens des rats wistar induits par le létrozole	58
V.4.3.1. Fin de la procédure (sacrifice des rats)	58
V.4.1.2. Estimation de la taille des ovaires	58
V.4.1.3. Examen histologique des ovaires	60
<b>Conclusion générale</b>	62
<b>Bibliographie</b>	-
<b>Annexes</b>	-

## *Liste des figures*

<b>Figure</b>	<b>page</b>
Figure I.1 : <i>L'Atriplex halimus. L</i>	5
Figure I.2 : Schéma de l'extracteur Soxhlet	7
Figure II.1 : Vue coelioscopique : kyste dermoïde ovarien droit	11
Figure IV.1 : Photographie de la partie aérienne de <i>l'Atriplex halimus L</i>	19
Figure IV.2 : Photographie de la poudre d' <i>Atriplex halimus L</i>	29
Figure IV.3 : Spectromètre de la composition minérale de <i>l'atriplex Halimus</i>	31
Figure IV.4 : Photographie de l'extrait avant et après récupération	32
Figure IV.5 : Chromatogramme HPLC/UV-DAD de l'extrait de <i>l'Atriplex halimus</i>	33
Figure IV.6 : Courbe de l'évaluation de l'activité Antioxydante	34
Figure IV.7 : Différence entre les Cp de (100-200 µm) a la Force de compression 13 et 14 kN	36
Figure IV.8 : Différence entre les Cp de (200-300 µm) aux forces de compression 13 et 14 kN	36
Figure IV.9 : Différence entre les Cp de (300-400 µm) aux forces de compressions 13 et 14 kN	36
Figure IV.10 : Différence entre les Cp de (400-500 µm) aux forces de compressions 13 et 14 kN	37
Figure IV.11 : Différence entre les Cp de (500-630 µm) aux forces de compressions 13 et 14 kN	37
Figure IV.12 : effet du gonflement (pH 1.2) sur les comprimés de (100-200 µm) jusqu'au 10 min d'étude.	44
Figure IV.13 : effet du gonflement (pH 1.2) sur les comprimés de (200-300 µm) jusqu'au 7 min d'étude	45
Figure IV.14 : effet du gonflement (pH 1.2) sur les comprimés de (300-400 µm) jusqu'au 7 min d'étude.	45
Figure IV.15 : effet du gonflement (pH 1.2) sur les comprimés de (400-500 µm) jusqu'au 7 min d'étude.	45
Figure IV.16 : Etude du gonflement des Cp pour le pH de 1,2	46

Figure IV.17 : étude de la cinétique de dissolution in-vitro	47
Figure IV.18 : étude de la cinétique de dissolution in-vitro	47
Figure IV.19 : microphotographies de la poudre de plante.	48
Figure IV.20 : microphotographies de la surface du comprimé et de la matrice interne du comprimé.	48
Figure IV.21 : microphotographies d'un microgranules de cellulose non-déformable.	49
Figure V.1 : Gavage des Rats Wistar	52
Figure V.2 : Tubes portant le sang à prélever	53
Figure V.3 : Répartition de la fréquence d'utilisation de l' <i>Atriplex Halimus L</i> par classe d'âge dans le territoire National	55
Figure V.4 : Classement des moyens de prise de la plante d' <i>Atriplex Halimus L</i> dans le territoire national	56
Figure V.5 : Classement des durées de traitement par l' <i>Atriplex Halimus L</i> dans le territoire national	56
Figure V.6 : Classement des types de kystes des patientes interrogées	57
Figure V.7 : organes du rat wistar sacrifié	58
Figure V.8 : Utérus du rat wistar et les ovaires	58
Figure V.9 : Structure de l'ovaire physiologique	60
Figure V.10 : Structure de l'ovaire témoin négatif	61
Figure V.11 : Structure de l'ovaire témoin préventif	61

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau</b>	<b>page</b>
Tableau I.1 : Composition minérale de <i>l'Atriplex Halimus.L</i>	5
Tableau III.1 Avantages et inconvénients des médicaments à base de plante	18
Tableau IV.1 : Conditions de dissolution de Cp	28
Tableau IV.2 : résultats des propriétés technologiques de la poudre d' <i>Atriplex Halimus L</i>	29
Tableau IV.3 : Résultats du Taux d'humidité de la poudre d' <i>Atriplex halimus L</i>	30
Tableau IV.4 : Résultats du taux de matière minérale dans <i>l'Atriplex halimus L</i>	30
Tableau IV.5 : Résultats et rendements de l'extraction de la matière Organique (Soxhlet)	32
Tableau IV.6 : Classification de la conformité des comprimés formulés selon la force de compression utilisée	35
Tableau IV.7 : Résultats du contrôle macroscopique des 10 Cp d' <i>Atriplex Halimus</i>	38
Tableau IV.8 : Dimensions des Cp d'Atriplex Halimus	39
Tableau IV.9 : Masses individuelles des 20 Cp d'Atriplex Halimus pour les 4 formulations conformes pesées pour l'essai d'uniformité de masse	39
Tableau IV.10 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp d' <i>Atriplex Halimus</i> pour les 4 formulations conformes	41
Tableau IV.11 : Duretés ou résistances à la rupture de 10 Cp d'Atriplex Halimus pour les 4 Formulation Contrôlés.	42
Tableau IV.12 : Masse totale des 20 Cp des 4 Formulations de d'Atriplex Halimus avant et après le test de friabilité	43
Tableau IV.13 : Perte de masse des 20 Cp des 4 Formulations de d'Atriplex Halimus avant et après le test de friabilité	43
Tableau IV.14 : Résultats du test de désagrégation pour 6 Cp de chaque lot	44

Contrôlé	
Tableau V.1 : Design expérimentale de l'étude in-vivo.	53
Tableau V.2 : Estimation de la taille des ovaires des rats physiologiques	59
Tableau V.3 : Estimation de la taille des ovaires des rats traitements préventifs	59
Tableau V.4 : Estimation de la taille des ovaires des rats témoins négatifs	59

# *Liste des abréviations*

AMM : autorisation de mise sur le marché

C : Conforme

CA125 : Carbohydrate Antigen 125

CCM : chromatographie sur couche mince

CG-MS : chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

Cp : Comprimé

CPG : Chromatographie phase gazeuse

CRD : centre de recherche et développement

DAD : détecteur à di-iode

DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

Er : Erreur

ES : Erosion

F : Formulation

FSH : Follicle stimulating hormone

G : Gonflement

GABBA : gamma-aminobutyric acid

HCL : Acide chlorhydrique

HPLC : High performance liquid chromatography

IRM : imagerie par résonance magnétique

kN : Kilo Newton

kPA : kilo pascal

LC-MS : chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse

LH : Luteinizing hormone

MABP : médicament à base de plante

MEB : Microscopie électronique à balayage

NC : Non conforme

OMS : Organisation mondiale de santé

PA : principe actif

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

TMM : Taux de matière minérale

Tr : Temps de rétention

UI : Unité International

USP : United state Pharmacopea

Uv : Ultra-violet

# **Partie**

# **Bibliographique**

# **Introduction générale**

# CHAPITRE I

---

*Atriplex Halimus L* de  
l'ethnopharmacologie a la pharmacologie  
moderne

# **CHAPITRE II**

---

## **Les Kystes ovariens**

# **CHAPITRE III**

---

**Formulation d'un comprimé à  
base de plante**

# **Partie expérimentale**

# CHAPITRE IV

---

**Étude de la compression directe  
de la poudre *d'Atriplex Halimus L*  
sans adjuvants**

# CHAPITRE V

---

*L'Atriplex Halimus L* pour le  
traitement des kystes ovariens de  
l'ethnopharmacologie à l'étude *in*  
*vivo*

# **Conclusion générale**

# **Bibliographie**

## Références bibliographiques

- [1] : Bourgaud F., Gravot A., Milesi S., et Gontier E. (2001). Production of plant secondary metabolites : a historical perspective ; *Plant Science* ,161: 839 -851.
- [2] : Kar A., (2007). *Pharmacognosy and Pharmabiotechnologie*; Ed 2: NEW AGE international publishers : 1 -30.
- [3] : Yakhlef G., (2010). étude de l'activité biologique des extraits de feuilles de *Thymus Vulgaris L.* et *Laurus nobilis*. : 2-3.
- [4] : Djebaili S., (1984). Steppe algérienne. *Phytosociologie et écologie*. Ed. OPU, 177.
- [5] : Bouattoura N., (1988). Les ressources phytogénétiques. Importance- Préservation- Utilisation. *Annales, INA*, 12 (1), T 1: 43-63.
- [6] : Maizak K., BRAC De La Perriere et Hammiche V (1993). *Pharmacopée traditionnelle : Sahara septentrional*. Actes du 2e colloque européen d'ethnopharmacologie, Heidelberg : 169- 181.
- [7] : Houérou H.N. (1992). The role of saltbushe (*Atriplex* spp.) in arid lan rehabilitation in the : Osmond C .B., Bjorkman O., et Andarson D.J .(U.S.A)PP :601-642
- [8] : Rosas M.R. (1989). El genero *Atriplex* (Chenopodiaceae) en Chile .*Gayana Bot.* 46(1-2), 3-82
- [9] : Mulas M et Mulas G. (2004). Potentialités d'utilisation stratégique des plantes des genres *Atriplex* et *Opuntia* dans la lutte contre la desertification –Short and Medium – Term Priority Environmental .Action Programme (SMAP) .PP 38-46.
- [10] : Berri R. (2009). Contribution à la détermination de la biomasse consommable d'une halophyte : *Atriplex*. Mémoire du Ingénieur Université Kasdi Merbah Ouargla. P 20-41.
- [11] : René M. (1962). *Flore de l'Afrique du Nord*. Paul leche valier, ed . Paris .Vol.VIII.p. 81-84.
- [12] : Singh G. (2004). *Plant Systematics . An integrated approche* . Science Publishers , ed New Hampshire, USA. P .447.
- [13] : Ozanda P. (1983). *Flore de Sahara* .PP.225-622 .2<sup>ème</sup> Ed .C.N.R.S.Paris .

- [14] : Géraldine I. (2007). Contribution à la chimie des flavonoïdes : Accès à des analogues de pigments des vins rouges, thèse de doctorat. Université louis pasteur de Strasbourg.
- [15] : Ozenda P.(2004). Flore et végétation du Sahara. 3ème ed. Editions CNRS. Paris.
- [16] : Stephan Milfeud . Twww.maitawildplants.Com
- [17] : Abbad A ; Benchaabene A ; Cherkaoui M ; Wahid N et Elhadram A . (2004). (b) Variabilité phénotypique et génétique de trois populations naturelles d'*Atriplex halimus* . présenté par S.DECAMPH.Département de biologie, faculté des sciences semlalia ,Univ.Cadi-Ayyad ,Bp 2390 ,Marrakech ,Maroc .
- [18] : Esplin A .C ; Greaves J.E ; Stoddart L.A ; Bulletin N.o .(1937). a study of Utah's winter range: composition of forage plants and use of supplements. UAES Bull 1937; 277: 4-48 Chatterjee MN ; Shinde R.(2002). Text book of medical biochemistry. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers, p. 317.
- [19] : Nedjimi B ; Guit B ; Toumi M ; Beladel B ; Akam A. ; Daoud Y. (2013). *Atriplex halimus* subsp. *schweinfurthii* (*Chenopodiaceae*) : Description, écologie et utilisations pastorales et thérapeutiques
- [20] : Emam S. (2011). Bioactive constituents of *Atriplex halimus* plant , *j.Nat. Prod.*, 4, 25-41
- [21] : Niekerk W.A ; Sparks C.F ;Rethman N.F.G et Coertze R.J. (2004). Mineral composition of certain *Atriplex* species and *Cassia sturtii* . South African Journal of Animal Science . 34 (Supplement 1) : 105-107
- [22] : Aharonson Z ; Shani J ; Sulman F.G. (1969). "Hypoglycaemic effect of the salt bush (*Atriplex halimus*) - a feeding source of the sand rat (*Psammomys obesus*) " , *Diabetologia*, 5, 379-383.
- [23] : Bellakhdar J . ( 1997) . La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires .Ibis Press. p. 247.
- [24] : Said O ; Khalil K ; Fulder S et Azaizeh H. (2002). Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel , the Golan Heights and the West Bank region . *Journal of Ethnopharmacology*, 83 ,251\_265 .

- [25] : Chema A. (2006). Catalogue des plantes spontanées du Sahara septentrional algériens. Ed. Labo. Sys., Univ. Ouargla, pp2-3
- [26] : Cheok, c. Y., salman, h. a. k. & Sulaiman, r. (2014). Extraction and quantification of saponins: A review. Food Research International, 59, 16-40.
- [27] : Ligor, m. Ratiu, i. a. Kielbasa, a. Suod, h. & Buszewski, b. (2018). Extraction approaches used for the determination of biologically active compounds (cyclitols, polyphenols and saponins) isolated from plant material. Electrophoresis.
- [28] : Rachel Poirot. (2017). Méthodologie pour le passage en continu d'extraction de solute à partir de matière végétale. P-47
- [29] : Larousse médicale, encyclopédie science et médecine Edition 2006.
- [30] : D'Hooghe TM, Hill J: Gynécologie de Novak, Infertilité, Philadelphie, (2002), Lippincott Williams & Wilkins.
- [31]: Hopkinson Z, N Satar, R Fleming, Greer A (1998). syndrome des ovaires polykystiques: le syndrome métabolique vient à la gynécologie, BMJ, 317, 329-332.
- [32] : Visnova H, P Ventruba, Crha I, Zanova J : (2003). Importance de la sensibilisation des récepteurs de l'insuline dans la prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, Cesca Gynekol, 68, 3, 155-62.
- [33] : Lara HE, LJ Ferruz, Luza S et al : [1993). Activation des nerfs sympathiques ovariens dans le syndrome des ovaires polykystiques, Endocrinology, 133, 2690-2695.
- [34] : Demont F, Fourquet F, Rogers M, Lansac J. (2001) . Epidémiologie des kystes de l'ovaire apparemment bénins. J Gynecol Obstet Biol Reprod 30 :4S8-4S11.
- [35] : J. Raiga, R. Djafer, B. Benoit, A. Treisser, (2015). Prise en charge des kystes ovariens.
- [36]: Pomel C, Dauplat J. (2004). Prise en charge chirurgicale des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. J Chir ; 141:277-284.
- [37] : [6] Narducci F, Orazzi G, Cosson M. (2001). Kyste ovarien : indications chirurgicales et voies d'abord. J Gynecol Biol Reprod 30 :4S59-4S67.
- [38] : Canis M, Rabischong B, Houle C (2002). Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard? Cur Opin Obstet Gynecol ; 14:423-428.

[39] : Yuen PM, Yu KM, Yip SK, Lau WC, Rogers MS, Chang A. (1997). A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol* ; 177:109-114.

[40] : Campus Gynécologie Obstétrique, Item 42 : UE 2 – Tuméfaction pelvienne chez la femme.

[41] : Héléne Lehmann. (2013) Le médicament à base de plantes en Europe : statut, enregistrement, contrôles. Droit. Université de Strasbourg.

[42] : OMS, (2000). Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle.

[43] : Article premier de la directive 2004/24/CE du Parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant ; en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes ; la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

[44] : Antonio C, Mustafa NR, Osorio S, Tohge T, Giavalisco P, Willmitzer L, (2013). Analysis of the interface between primary and secondary metabolism in *Catharanthus roseus* cell cultures using (13) C-stable isotope feeding and coupled mass spectrometry. *Mol Plant* ; 6:58

[45] : Vidal, Guide des plantes qui soignent, Edition 2010

[46] : Shangraw, R. F., (1988). Direct Compression Tableting, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol-4, Marcel Dekker, USA, 2nd ed., 85-160.

[47] : Banker, U. V. (1994). , Role of Ingredients and Excipients in Developing Pharmaceuticals, *Manuf. Chem.*, 65: 32- 34.

[48] : Rubinstein, M H.,(1998). Tablets Pharmaceutics: The Science of Dosage of Form, Churchill, UK, 1st ed., 304- 321.

[49] : Ibrahim, Y. K., and Olurinola, P. F., Comparative Microbial Contamination Levels in Wet Granulation and Direct Compression Methods of Tablet Production, *Pharm. Acta. Helv.*, 66: 298-301, 1991.

[50] : 5ème-Pharmacopée européenne -Edition ; 2004 - Version électronique (CD-ROM)

[51] : Baugh, S.(2012) : Application of Inductively Coupled Plasma/Mass Spectrometry for the Measurement of Chromium, Selenium, and Molybdenum in Infant Formula and Adult Nutritional Products.

- [52] : Pharmacopée européenne Edition 6.0 ,2.9.12, Page 302.
- [53] : Pharmacopée européenne Edition 6.0 ,2.9.16, Page 302.
- [54] : Pharmacopée européenne Edition 6.0 ,2.9.15, Page 304.
- [55] : Pharmacopée européenne Edition 6.0 ,2.2.13, page 737.
- [56] : AOAC. (1990). Official method of analyses. In: Association of Official Analytical Chemists, 15th ed. AOAC, Washington, DC.
- [57] : Pharmacopée européenne Edition 6.0 ,2.2.37, page 62.
- [58] : Yacine Nait Bachir, Amel zafour , Meriem Medjkane (2017). Formulation of stable microcapsules suspensions content *Salvia officinalis* extract for its antioxidant activity preservation ; 2017.
- [59] : gîrd, c. e., nencu, i., costea, t., dutu, l. e., popescu, m. l., & ciupitu, n. (2014). Quantitative analysis of phenolic compounds from *salvia officinalis* l. leaves. *farmacia*, 62(4), 649–657.
- [60] : Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (dpph) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 26, 211–219.
- [61] : A. Le Hir.(2001) Comprimés. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de 8<sup>ème</sup> fabrication des médicaments, édition. Masson, p : 251-77.
- [62] : Pharmacopée européenne Edition 6.0 ; 2.9.5, Page 296.
- [63] : Pharmacopée européenne Edition 6.0 ; 2.9.8, Page 298.
- [64] : Pharmacopée européenne Edition 6.0 ; 2.9.7, Page 297.
- [65] : Pharmacopée européenne Edition 6.0 ; 2.9.1, Page 774.
- [66] : Pornsak Sriamornsak ,Nartaya Thirawong ,Kingkarn Korkerd ;(2006). Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, ELSEVIER.
- [67] : Y. Krishnaiah, P. Bhaskar, V. Satyanarayana,(2002). Studies on the development of oral colon targeted drug delivery systems for metronidazole in the treatment of amoebiasis, *Int. J. Pharm.* 236.

- [68] : Gabaude CMD, Gautier JC, Saudemon P, Chulia D. (2001). Validation of a new pertinent packing coefficient to estimate flow properties of pharmaceutical powders at a very early development stage, by comparison with mercury intrusion and classical flowability methods. *J Mater Sci.* ; 36(7) :1763-73.
- [69] : Ganesan V, Rosentrater KA, Muthukumarappan K. (2008). Flowability and handling characteristics of bulk solids and powders – a review with implications for DDGS. *Biosyst Eng. Déc* ; 101(4) :425-35.
- [70] : Geldart D, Abdullah EC, Verlinden A. (2009). Characterisation of dry powders. *Powder Techno* ; 190(1-2) :70-4.
- [71] : Otal, J., Orengo, J., Quiles, A., Hevia, M. L., & Fuentes, F. (2010). Characterization of edible biomass of *Atriplex halimus* L. and its effect on feed and water intakes, and on blood mineral profile in non-pregnant Manchega-breed sheep. *Small ruminant research*, 91(2), 208-214.
- [72] : Wang, L. & Weller, C.L., (2006). Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science and Technology*, 17(6), pp.300–312.
- [73] : Villaño, D., Fernández-Pachón, M. S., Moyá, M. L., Troncoso, A. M. & GarcíaParrilla, M. C. (2007). Radical scavenging ability of polyphenolic compounds towards DPPH free radical. *Talanta* 71, 230–235.
- [74] : Tabart, J., Kevers, C., Pincemail, J., Defraigne, J. O., & Dommes, J. (2009). Comparative antioxidant capacities of phenolic compounds measured by various tests. *Food Chemistry*, 113(4), 1226-1233.
- [75] : Sulaiman, S. F., Yusoff, N. A. M., Eldeen, I. M., Seow, E. M., Sajak, A. A. B., & Ooi, K.L. (2011). Correlation between total phenolic and mineral contents with antioxidant activity of eight Malaysian bananas (*Musa* sp.). *Journal of Food Composition and Analysis*, 24(1), 1-10.
- [76] : Benhammou, N., Bekkara, F. A., & Panovska, T. K. (2009). Antioxidant activity of methanolic extracts and some bioactive compounds of *Atriplex halimus*. *Comptes Rendus Chimie*, 12(12), 1259-1266.
- [77] : BENHAMMOU, N. (2012). *Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l’Ouest et du Sud-Ouest Algérien (Doctoral dissertation)*.
- [78] : T. a. Al-turkis; . Omer & A. ghafoor. (2010) ; A synopsis. of the genus *Atriplex* L. (Chenopodiaceae) in Saudi Arabia.

[79] : Sasikala, S.L., Shamila, S., (2009). Unique rat model exhibiting biochemical fluctuations of letrozole-induced polycystic ovary syndrome and subsequent treatment with allopathic and ayurvedic medicines. *J. Cell Tissue Res.* 9 (3).

[80] : Kafali, H., Iriadam, M., Ozardalı, I., & Demir, N. (2004). Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat : a new model for cystic ovarian disease. *Archives of medical research*, 35(2), 103-108.

# **Annexes**

## Annexe 1

Tableau représentant les différentes activités pharmacologiques de cette espèce trouvée dans la bibliographie.

Partie de la plante utilisée	Type d'extrait	Type d'extraction	Activité biologique	Modèle utilisé (in Vitro / in vivo)	Durée du traitement	Réf
Feuille et Tige	Ethanol/Eau distillé	Décoction	Evaluation in-Vitro de la cytotoxicité	Cellules du rat L6 lignée de cellule musculaire	24 h	Dutuit P ; Pourrat Y ; Dodeman V.L. (1991).
Feuille et Tige	L'atriplex hal+ la paille de blé Ratio 5 :1	Matière Fraîche Directement	Essais de digestibilité in vivo	Jeunes béliers	17 jours	Aharonson Z ; Shani J ; Sulman F.G. (1969).
Feuille	Méthanol	Macération	Anti-oxydante	In-Vitro (plante elle-même)	-	Bellakhdar J. (1997)
Feuille	Eau Distillé	Extrait par reflux	Antidiabétique	Rats Wistar	10 jours	Said O ; Khalil K ; Fulder S et Azaizeh H. (2002).
Feuille et Tige	Hexane/Méthanol	Macération	Anti-microbienne	Bactéries pathogènes Gram positives et négatives	24 h	Chema A. (2006).
Feuille	Eau Distillé	Soxhlet	Antidiabétique	Rats Albinos Femelles	10 jours	Sleman Kadan, Bashar Saad, Yoel Sasson, and Hilal Zaid. (2013).
Graine	-	Graines + Miel directement	Anticancéreuse	Femmes	-	Alicata, m. I., Amato, g., Bonanno, a., Giambalvo, d., & Leto, g. (2002).
Feuille	Méthanol	Macération	L'activité hépatoprotectrice	Rats Wistar	4 semaines	Belyagoubi Larbi, Nabila Benhamou., Bekkara .(2016).

## Annexe 2

Tableau représentant les différentes plantes traitantes des ovaires polykystiques

PLANTE	TYPE D'EXTRAIT	PRODUIT D'INDUCTION	MODELE D'ANIMAL	DOSE DU TRAITEMENT	DUREE DE TRAITEMENT	VOIE D'ADMINISTRATION	EFFICACITE	REFERENCES
<b>Racine de <u>Careya arborea Roxb</u></b>	<u>Extrait purifié</u>	Pas d'induction, il y avait des kystes folliculaires (corps jaune)	Souris albinos	250 et 500 mg/kg p.c/jour	14 jours, chaque matin	Orale	Efficace par rapport à la <u>réduction</u> du corps jaune	2009, <u>Effects of methanolic root extract of <u>Careya arborea Roxb.</u> on ovarian histology of albino mice</u>
<b>Camomille</b>	Extrait purifié	<u>Valérate</u> d'estradiol (V.E) 2 mg dans 0.2 d'huile de mais Par <u>i.m</u> injection	Rats (adultes vierges) 200 à 220 g	25, 50 et 75 mg/kg	10 jours	Intra péritonéale ( <u>i.p</u> )	Rétablissement ; augmentation des follicules ; Meilleur arrangement tissulaire	2010, <u>Effects of Chamomile Extract on Biochemical and Clinical Parameters in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome</u>
<b>Tribulus <u>Terrestris</u></b>	Extrait pure	V.E Par <u>i.m</u> injection	Rats <u>wistar</u> femelles matures de 170 g	5 et 10 mg	50 à 62 jours (entre Frottis et injection du traitement)	<u>i.p</u>	Très efficace	2011, <u>Alternative Treatment of Ovarian Cysts with <u>Tribulus terrestris</u></u>
<b>Feuilles et petites tiges de : <u>urtica dioica, Tanacetum</u></b>	Extrait purifié	Létrozole 1mg/kg	Rats albinos <u>wistar</u> adultes	30 mg/kg	21 jours	<u>i.p</u>	Très efficace	2012, <u>Molecular mechanisms of a novel selenium-based complementary</u>

<b><u>vulgare, fruit de rosa canina ; enrichie de selenium (renommer IMOD)</u></b>								medicine which confers protection against <u>hyperandrogenis induced polycystic ovary</u>
<b><u>Aloe barbadensis Mill.</u></b>	<u>Extrait brut</u> (le gel)	Létrozole 0.5 mg/kg du poids corporel (pendant 21 jours)	Rats Vierges, adultes 200 à 225 g	10 mg par jour	30 jours	orale	Diminution non significative	2012, <u>Aloe barbadensis Mill. formulation restores lipid profile to normal in a <u>letrozole-induced polycystic ovarian syndrome rat model</u></u>
<b>Feuilles <u>Pimpinella anisum</u></b>	Extrait d'huile	V.E dans 0.1 ml d'huile de mais	Souris âgées de 8 semaines 23 à 27g	200 et 400 mg/kg p.c	15 jours	orale	Très efficace	2012, <u>Effects of <u>Pimpinella anisum</u> oil Extract on Some Biochemical Parameters in Mice experimentally induced for human Polycystic Ovary</u>

<b><i>Eurycoma longifolia</i></b> <b>Jack</b>	Extrait purifié	Testostérone 1ml/kg dans l'huile de sésame (pendant 21 jours)	Rats immatures âgés de 21 jours de 40 à 50g	50 mg/kg	56 jours	orale	Efficace	Syndrome 2012, The ameliorative effects of <i>Eurycoma longifolia</i> Jack on testosterone- induced reproductive disorders in female rats
<b><i>Symplocos racemosa</i></b>	Extrait purifié	Létrozole 1mg/kg dans CMC à 1%	Rats wistar albins de 6 semaines 180g	250, 500 et 1000 mg / kg /jour	21 jours	/	efficace	2013, Anti- androgenic effect of <i>Symplocos racemosa</i> Roxb. against letrozole induced polycystic ovary using rat model
<b><i>Foeniculum vulgare</i></b> <b>(fenouil)</b>	Extrait purifié	V.E	Rats wistar adultes 200 ± 20g	150 et 1000 mg/kg	/	/	Efficacité meilleurs dans le traitement de 150 mg/kg	2014, Effect of the aqueous extract of <i>Foeniculum vulgare</i> (fennel) on the kidney in experimental PCOS female rats
<b><i>Fleur de cocos nucifera</i></b>	Extrait purifié	Létrozole	Rats wistar 100 à 150g	100 et 200 mg/kg	4 semaines	orale	efficace	2014, GC-MS analysis of

								<i>Cocos nucifera</i> flower extract and its effects on heterogeneous symptoms of polycystic ovarian disease in female Wistar rats
<b><i>Thé vert</i></b>	Extrait purifié	V.E 2 mg/kg/jour	Rats wistar 200 ± 20g	50,100 et 200 mg/kg	10 jours	i.p	Réduction de la taille des kystes	2014, The Effect of Green Tea Extract on Reproductive Improvement in Estradiol Valerate- Induced Polycystic Ovary Polycystic Ovarian Syndrome in Rat
<b><i>Nardostachys jatamansi</i></b> <b>et</b> <b><i>Tribulus terrestris</i></b>	Extrait purifié	V.E 2mg/0.2 ml Dans l'huile de sésame 60 jours	Rats <i>sprague dawley</i> adultes 150 à 220 g	5 et 10 mg pour les deux plantes	12 jours	i.p	Réduction des kystes	2015, Anti- Androgenic Activity of <i>Nardostachys jatamansi</i> DC and <i>Tribulus terrestris</i> L. and



## Annexe 4

### Questionnaire sur le traitement des kystes ovariens par la plante de el 'ktef'

1. Quel est votre classe d'âge ?
  - [15-20]
  - [20-25]
  - [25-30]
  - [30-35]
  - [35-40]
  - [40-50]
  - >50
  
2. Quelle est votre niveau de scolarisation ?
  - Analphabète
  - Secondaire
  - Universitaire
  
3. Votre situation familiale ?
  - Célibataire
  - Mariée
  
4. Wilaya ?  
(Réponse au choix)
  
5. Avez-vous souffert des kystes Ovariens ?
  - Oui
  - Non
  
6. Quel était le type de votre kyste ?  
(Réponse au choix)
  
7. Avez-vous utilisé 'el ktef' ?  
(Réponse au choix)
  
8. Quelle était votre posologie ?  
(Réponse au choix)
  
9. Pendant combien de jours vous l'avez utilisé ?  
(Réponse au choix)
  
10. Est-ce que vous approuvé son efficacité pour le traitement des kystes ovariens ?  
(Réponse au choix)

## Annexe 5

Tableau représentant les résultats obtenus du questionnaire des 100 femmes

Femme	Âge	Poids (Kg)	Type de kystes	Nombre de kyste	Diamètre (mm)	Durée du traitement	Moyen de prise	Efficacité
1	19 ans	69	Endométriole	1	35*32	30 jours	Infusion	Oui
2	24 ans	55	Fonctionnel	1	30*37	5 jours	Infusion	Oui
3	25 ans	50	Fonctionnel	1	42*35	30 jours	Infusion	Oui
4	31 ans	67	Endométriole	1	31*35	40 jours	Infusion	Oui
5	31 ans	63	Fonctionnel	1	33*33	30 jours	Infusion	Oui
6	33 ans	73	Endométriole	1	79*20	90 jours	Infusion	Oui

## Annexe 6

### Échographie avant et après prise de l'atriplex halimus L

#### Données de la femme 1



#### Données de la femme 2



### Données de la femme 3



### Données de la femme 4



### Données de la femme 5



## Données de la femme 6

1 sur LABORATOIRE D'ANALYSES MEDICALES  
**Dr. S. BAIK**  
 N°140, Rue Ali BOUHADJA, Birtouta, Alger  
 (à côté du commissariat)  
 Tél : 0558 002 327

Médecin : \_\_\_\_\_ Date : 10/01/2019  
 Nom : DRIS  
 Prénom : YAMINA  
 Age : 31 ans

**N°0643**

Cholestérol LDL : 0.76 g/l < ou = 1.50  
 Triglycérides : 0.54 g/l 0.5 - 1.50

**SEROLOGIE**

Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antécédents
CRP : < 6	mg/l	< 6.0	

**HORMONOLOGIE**

Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antécédents
TSH us : 2.190	µU/ml	0.27 - 4.20	
FT4 : 15.99	pmol/l	12 - 22	
FT3 : 5.3	pmol/l	3.07 - 6.75	

Laboratoire d'Analyses Médicales  
 140, Rue Ali BOUHADJA, Birtouta

LABORATOIRE D'ANALYSES MEDICALES  
**Dr. S. BAIK**  
 N°140, Rue Ali BOUHADJA, Birtouta, Alger  
 (à côté du commissariat)  
 Tél : 0558 002 327

Médecin : \_\_\_\_\_ Date : 10/01/2019  
 Nom : DRIS  
 Prénom : YAMINA  
 Age : 31 ans

**N°0643**

**HEMATOLOGIE**

Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antécédents
<b>FORMULE NUMERATION SANGUINE</b>			
Leucocytes : 5.4	10 <sup>9</sup> /l	3.5 - 10.0	
Hématies : 4.43	1 000 000/µl	3.8 - 5.3	
Hémoglobine : 16.7	g/dl	11.5 - 16.0	
Hématocrite : 34.9	%	35 - 45	
VGM : 78.8	f	77 - 100	
T.C.M.H : 24.2	pg	27 - 33	
C.C.M.H : 30.7	pg	30 - 38	
Plaquettes : 195	10 <sup>9</sup> /l	150 - 450	
<b>EQUILIBRE LEUCOCYTAIRE :</b>			
P.N Neutrophiles : 50	%	40 - 75	
Soit : 2.7	10 <sup>9</sup> /l	2.0 - 7.0	
Lymphocytes : 37	%	20 - 45	
Soit : 2.0	10 <sup>9</sup> /l	1.5 - 4.0	
P.N Eosinophiles : 5	%	1 - 4	
Soit : 0.3	10 <sup>9</sup> /l	0.04 - 0.80	
Monocytes : 9	%	2 - 8	
Soit : 0.5	10 <sup>9</sup> /l	0.08 - 0.80	
P.N Basophiles : 0	%	1	
Soit : 0.0	10 <sup>9</sup> /l	0 - 0.2	
<b>VITESSE DE SEDIMENTATION</b>			
1ère HEURE : 15	mm	< ou = 15	
2ème HEURE : 27	mm	< ou = 20	
<b>BIOCHIMIE</b>			
Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antécédents
Cholestérol total : 1.43	g/l	1.00 - 2.00	
Cholestérol HDL et LDL : 0.56	g/l	0.30 - 0.75	



Gynécologue Lamia Nouiouat  
Échographiste

Gynécologue Lamia Nouiouat  
Médecin exerçant **Dr. L. NOUIOUAT**  
Gynécologie - Obstétrique  
Tél: 023.48.03.49

Page 2 sur 2 du rapport de la patiente Yamina Dris, Date naiss. 27-11-1985

T sur 1

**Dr NOUIOUAT.**  
Spécialiste en Gynécologie Obstétrique  
10, Rue Med Hadj Ahmed Hydra, Alger

Date 30-04-2019

**Examen échographique pelvien**

**Patient(e):** Dris Yamina Date naiss.: 27-11-1985  
**Date de l'examen:** 30-04-2019  
**Indication:** Contrôle OPK.  
**Menstruation:** DGR le 30-04-2019. Jour du cycle: 1. Contraception: pilule progestative.  
**Méthode:** Échographie transabdominale. Conditions de l'examen: Suffisant.  
**Utérus:** Long 5.2 cm x tr 4.1 cm.  
 Position: antéversé  
 Épaisseur totale 7.0 mm.  
**Ovaire droit:** Taille 3.6 cm x 1.8 cm. Moyenne 2.7 cm.  
**Ovaire gauche:** Taille 3.4 cm x 2.0 cm. Moyenne 2.7 cm.  
**Conclusion:** Echographie pelvienne normale.



Page 1 sur 2 du rapport de la patiente Yamina Dris, Date naiss. 27-11-1985

## ***Introduction générale***

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la médecine traditionnelle se définit comme l'ensemble de toutes les connaissances pratiques explicables ou non pour diagnostiquer ou éliminer un déséquilibre physique ou mental en s'appuyant exclusivement sur l'expérience vécue et l'observation, transmises de génération en génération [1 - 2].

Les plantes offrent une solution de rechange aux médicaments. Les métabolismes des nutriments produisent plusieurs métabolites secondaires, que l'homme utilise dans son arsenal thérapeutique. Il s'agit des principes actifs connus par leurs diverses activités biologiques, on distingue plusieurs catégories telles que les polyphénols dont la principale est les flavonoïdes, les huiles essentielles et les alcaloïdes. Cependant, cette utilisation ne se base sur aucun critère scientifique, elle tient compte simplement des observations au cours des siècles. Les extraits bruts des plantes commencent à avoir beaucoup d'intérêt comme source potentielle de molécules naturelles bioactives [3].

En Algérie, l'industrie pharmaceutique, mais également des médecins et des chimistes cherchent à mieux connaître le patrimoine des espèces spontanées utilisées en médecine traditionnelle. Leurs modes d'utilisation, leurs indications dans diverses pathologies ainsi que les principes actifs sont étudiés depuis plusieurs [4 - 5 - 6].

A cet effet, et dans le cadre de la valorisation de la flore algérienne, nous nous sommes intéressées à une espèce spontanée à caractère médicinal *Atriplex halimus l*, largement utilisée dans la phytothérapie traditionnelle pour traiter plusieurs maladies tel que le diabète, les kystes et les lithiases dont l'objectif général de l'étude est la caractérisation de la matière minérale et organique des extraits issus de cette plante, à travers des analyses qualitatives et semi qualitatives au moyen d'une analyse de spectrométrie par fluorescence et la Chromatographie liquide à haute performance des extraits de la partie aérienne de la plante étudiée pour avoir un aperçu sur la nature des constituants que l'on peut rencontrer chez cette plante pour mieux comprendre son effet pharmacologique dans le traitement des kystes ovariens et en vue de la formulation d'un comprimé à base de cette plante sans l'ajout d'un adjuvant [4 - 6].

Dans la synthèse bibliographique qui comportera trois chapitres, on a commencé par une étude botanique descriptive de *Atriplex Halimus* L et la mise au point de l'état de l'art sur les travaux antérieurs réalisés sur cette plante, suivie d'une étude théorique sur les kystes ovariens, leurs types et leurs prise en charge et enfin, la formulation des comprimés à base de cette plante par le procédé de la compression directe et ses avantages et inconvénients.

L'étude expérimentale comportera deux parties, la première partie est l'étude de la compression directe de la poudre d'*Atriplex Halimus* L sans adjuvant et la détermination de la composition chimique de ces dernières par HPLC/UV-DAD pour les composés organiques et Fluorescence X pour les composés minéraux. La deuxième partie est l'évaluation de l'efficacité de cette plante pour le traitement des kystes ovariens d'après une enquête ethnopharmacologique et une étude in-vivo sur des Rats Wistars *Ratus norvegicus* en utilisant le létrozole comme agent pour l'induction des ovaires polykystiques.

## CHAPITRE I

# *ATRIPLEX HALIMUS L* DE L'ETHNOPHARMACOLOGIE A LA PHARMACOLOGIE MODERNE

### I.1. Introduction sur l'*Atriplex*

Les plantes du genre *Atriplex* se rencontrent dans la plupart des régions du globe, et se caractérisent par leur grande diversité. Elles sont également caractéristiques des régions arides ou le phénomène de désertification est important.

Le genre *Atriplex* est le plus diversifié de la famille des chénopodiacées et réparties dans les régions tempérées, subtropicales et dans les différentes régions arides et semi-arides du monde. Il est répandu en Australie où l'on observe une grande diversité d'espèces et de sous-espèces [7].

Bien qu'en nombre très réduit, des exemplaires de ce genre sont présents dans les régions polaires [8].

Les espèces du genre *Atriplex* sont caractérisées par le haut degré de tolérance à l'aridité et à la salinité et de fourrages riches en protéines. Elles ont la propriété de produire une abondante biomasse foliaire même pendant les périodes défavorables de l'année. Le genre *Atriplex* appartient au groupe des plantes ayant un métabolisme photosynthétique de ce type C4 ce qui explique leur résistance au déficit hydrique [9].

### I.2. *Atriplex* en Algérie

En Algérie l'*Atriplex* est spontanée dans les étages bioclimatiques semi-arides et arides les plus grandes superficies correspondent aux zones dites steppiques (Batna, Biskra, Boussaâda, Djelfa, M'sila, Saïda, Tébessa, Tiaret, Ghardaïa et Bechar).

Les principales nappes naturelles d'*Atriplex* sont : *Atriplex halimus*, *Atriplex portulocoides*, qui sont utilisés comme fourrage par les troupeaux, surtout ovins et dromadaires.

Ils couvrent une superficie de 1.000.000 ha [10]. Parallèlement aux espèces autochtones, d'autres ont été introduites durant les années 80.

### I.3. Systématiques et Taxonomies de l'*Atriplex halimus* L

La systématique d'*Atriplex halimus*. L [11 - 12].

- Embranchement. .... Spermaphytes (Phanérogames)
- Sous-embranchement ..... Angiospermes
- Classe. .... Dicotylédones
- Sous-classe ..... Apétales
- Ordre ..... Centrospermales
- Famille..... Chénopodiacées
- Genre ..... *Atriplex*
- Espèce ..... *Atriplex halimus*. L

Non vernaculaires :

- Nom commun ..... Pourpier de mer
- Nom arabe ..... (Guettaf), il est connu à l'Ouest Algérien et au Maroc sous Le nom de (Chenane).

### I.4. Descriptions morphologiques d'*Atriplex Halimus* L

Le pourpier de mer est une plante polymorphe, ce polymorphisme morphologique est une caractéristique des chénopodiacées [13] il se manifeste au niveau de la dimension et la forme des feuilles, des valves fructifères, des graines et dans la production de biomasse. [14 ; 15].

L'*Atriplex* adulte peut atteindre 2 m de hauteur 1 à 3 m de diamètre, très rameux ayant un aspect blanc argenté, à tige dressée, à blanchâtre s'orientant horizontalement, alternes, mais nettement pétiolées, le limbe foliaire est entièrement ou légèrement sicuté, parfois aigu ou sub-nécroné au sommet mesurant 0,5 à 1 cm de largeur et de 2 à 4 cm de longueur aigu ou sub-nécroné au sommet mesurant 0,5 à 1 cm de largeur et de 2 à 4 cm de longueur. [10]



**Figure I.1 :** *L'Atriplex halimus. L* [16]

### **I .5. Phytochimie d'*Atriplex Halimus. L* :**

La chimie propose une étude approfondie des éléments constitutifs de la matière organique et inorganique au niveau atomique dans des termes de complexité et de diversité moléculaires. Ces composés naturels ont été classés en tant que métabolites primaires et secondaires [17].

#### **I.5.1. Composition Organique**

La composition Organique de *l'Atriplex Halimus L* dépend de plusieurs paramètres tels que le climat, l'âge de la plante et la saison [17] Cette matière végétale est très riche en protéines, fibres, sels minéraux [18] en vitamines A, C, et D [19] et terpenoïdes, alcaloïdes, flavonoïdes [20].

#### **I.5.2. Composition Minérale**

Le tableau (I.1) représente la composition minérale de *l'Atriplex Halimus L*.

**Tableau I.1 :** Composition minérale de *l'Atriplex Halimus L* [21]

<b>Composition minérale</b> <b>L'espèce</b>	<b><i>Atriplex Halimus L</i></b>
Calcium (Ca) (g /kg)	21,5 (±3,7)
Magnésium (Mg) (g/kg)	20,3 (±4,3)
Sélénium (Se) (g/kg)	22 (±8)
Zinc (Zn) (g/kg)	103 (±27)
Manganèse (Mn) (g/kg)	395 (±49)

## **I.6. Utilisation ethno-pharmacologique de *l'Atriplex Halimus L***

L'utilisation de cette espèce dans la médecine traditionnelle est largement connue pour ces propriétés hypoglycémiantes et hypolipémiante [22]. En effet elle agit sur la maladie du sommeil (trypanosomiase) [23] et possédant aussi des propriétés anti oxydante [24].

Les cendres de *l'Atriplex Halimus.L* reprises par l'eau sont utilisées dans le traitement de l'acidité gastrique, les graines sont ingérées comme vomitif et ceci au Sahara occidental [23].

Cependant, Les sahariens attribuent au pourpier de mer, la propriété de soigner le debbab qui est une maladie grave du dromadaire causée par un trypanosome que lui inoculent les taons : les feuilles sont contusées puis appliquées sur les plaies pour les assécher [23].

Ses feuilles sont utilisées aussi pour le traitement des maladies cardiovasculaires, du diabète et de l'hypertension et même pour le rhumatisme [23].

Ainsi pour assécher les plaies, On écrasant les feuilles fraîches et on les appliquant sous forme de cataplasme sur les blessures et les plaies pour les guérir [25].

Les racines, découpées lanières à la manière du sivak, servent pour les soins de la bouche et des dents, les feuilles sont utilisées pour le traitement des maladies cardiaques et pour le diabète [23 - 24].

## **I.7. Activité Pharmacologique *in Vitro* et *in Vivo***

Plusieurs tests ont été réalisés sur le pourpier de mer pour identifier ces principales activités pharmacologiques, le tableau qui résume les différents tests est dans (**annexe 1**).

## **I.8. L'extraction des molécules bioactives**

Les techniques d'extraction employées dans l'extraction des molécules bioactives peuvent être classées en deux catégories [26] :

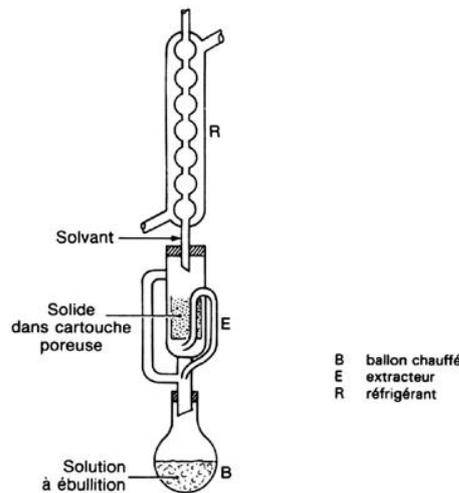
- Les techniques conventionnelles qui sont basées sur la solubilité d'un soluté dans un solvant. Ces techniques utilisent souvent une grande quantité de solvant pour extraire le soluté désiré. Les techniques conventionnelles se résument en extraction par Macération, Soxhlet, Reflux ou la combinaison de ces techniques.
- Les techniques non conventionnelles qui donnent plus d'efficacité, moins de

temps et utilisent des matières premières renouvelables, par conséquent moins de pollution. Ces techniques se résument essentiellement en extraction assistée par ultrasons (UAE), extraction assistée par micro-ondes (MAE), extraction accélérée par solvant (ASE) et extraction par fluide supercritique (SFE) [27].

### I.8.1. Extraction par soxhlet

C'est une méthode classique pour l'extraction solide-liquide. L'échantillon entre rapidement en contact avec une portion de solvant pur, ce qui aide à déplacer l'équilibre de transfert vers le solvant. De plus, elle ne nécessite pas de filtration après extraction et peut être utilisée quelque soit la matrice végétale.

Ses inconvénients les plus significatifs sont la durée importante d'extraction et la grande quantité de solvant consommée (devant être ultérieurement évaporé), ce qui limite sa rentabilité économique et la rend peu écologique. Il n'y pas de possibilité de travailler à froid, ce qui peut être gênant avec des substances sensibles à la chaleur. Cette technique est limitée d'un point de vue de la sélectivité du solvant et n'est pas facilement automatisable [26].



**Figure I.2** : Schéma de l'extracteur Soxhlet [28]

## **CHAPITRE II**

### **LES KYSTES OVARIENS**

#### **II.1. Introduction**

Les ovaires, avec les deux trompes de Fallope et l'utérus, constituent l'appareil génital interne féminin assurant la fonction de reproduction. Ils sont des glandes en forme d'amande de 3 ou 4 centimètres de long. Ils sont situés de part et d'autre de l'utérus, auquel ils sont reliés par des ligaments. Leur surface appelée albuginée est blanc nacré. Ils contiennent les follicules ovariens, qui produisent les ovules, cellules féminines de la reproduction.

À la naissance, chaque ovaire contient environ 1 million de cellules germinales (gonocyte) dont quelques centaines seulement donneront un ovule au cours de la vie.

Le rôle de l'ovaire est double : d'une part, il libère tous les mois chez la femme, de la puberté à la ménopause, un ovule mûri dans le follicule ; d'autre part, il sécrète les hormones sexuelles féminines (œstrogènes). Le follicule ovarien se transforme ensuite en corps jaune, sécrétant œstrogènes et progestérone et régressant en fin de cycle en l'absence de fécondation. La stimulation de l'ovaire obéit à la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, les hormones folliculostimulante (FSH) et lutéinisante (LH).

Parmi leurs pathologies on trouve le syndrome des ovaires polykystiques et les kystes ovariens [29].

#### **II.2. Pathologie**

##### **II.2.1. Le syndrome des ovaires polykystiques**

###### **II.2.1.1. Définition**

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), également appelé syndrome de Stein-Leventhal, est un trouble gynécologique courant caractérisé par un hypergonadotrophisme, l'hirsutisme, l'obésité, une oligoménorrhée et communément associé à l'infertilité. [30] Le SOPK est un tableau clinique complexe et présente une étiologie aux multiples facettes liée au déséquilibre de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), à l'atteinte de la

thyroïde et au syndrome métabolique (insulinorésistance). [30] Il existe des preuves substantielles que le SOPK ne devrait plus être considéré comme un trouble gynécologique, mais plutôt comme un trouble endocrinien complexe [31].

Le SOPK affecte environ 5 à 10% des femmes en âge de procréer et constitue l'une des causes les plus courantes d'infertilité anovulatoire. [31] Les troubles menstruels se manifestent généralement dans le SOPK, allant de l'oligoménorrhée à l'aménorrhée.

### **II.2.1.2. Étiologie**

Malgré les recherches approfondies, l'étiologie du SOPK reste mal comprise. Les connaissances les plus récentes indiquent que la réponse anormale de l'insuline au stimulus glycémique est un facteur sous-jacent clé du SOPK. [31 - 32] Parmi les autres facteurs étiologiques, on peut citer le dérangement du contrôle du système nerveux sympathique des ovaires, [33] la dominance en œstrogènes et l'augmentation du taux d'androgènes. Une partie de la littérature suggère une susceptibilité génétique à la stimulation par l'insuline de la sécrétion d'androgènes, bloquant la maturation folliculaire.

## **II.2.2. Les kystes ovariens**

### **II.2.2.1. Définition**

C'est une collection anormale de liquide, délimitée par une membrane et située à l'intérieur d'un ovaire. La taille d'un kyste de l'ovaire est très variable (de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre). Un ovaire présentant plusieurs kystes est dit polykystique [29].

### **II.2.2.2. Classification des kystes ovariens**

#### **a. Kystes fonctionnels**

Toute femme en âge de procréer produit à chaque cycle un follicule ovarien d'environ 20 mm qui se rompt au moment de l'ovulation. Les kystes fonctionnels correspondent à des kystes folliculaires (follicules non rompus) ou du corps jaune (kystes lutéaux) dont la résolution est souvent spontanée.

Chez la femme en activité génitale, ces kystes fonctionnels représentent les plus fréquentes des masses annexielles.

Chez la femme ménopausée, l'incidence des kystes fonctionnels diminue mais n'est pas nulle, ils représentent encore 13 à 31 % des kystes ovariens opérés [34].

### **b. Kystes organique bénins**

Les kystes organiques bénins de l'ovaire sont le plus souvent des tumeurs dérivées du revêtement de surface. Ces tumeurs sont classées en fonction du revêtement qui tapisse les kystes.

- **Les kystes séreux**

Ils sont les plus fréquents, et représentent 25 à 35 % des kystes opérés. Ils sont bilatéraux dans 25 à 30 % des cas. Ils contiennent classiquement un liquide séreux mais peuvent également contenir du mucus épais pouvant induire en erreur avec une lésion mucineuse en macroscopie.

- **Le kyste mucineux**

Ils sont moins fréquents, 10 à 15 % des kystes opérés. Le cystadénome mucineux est une tumeur kystique ; Ils contiennent un liquide muqueux épais. Les tumeurs mucineuses kystiques borderline contiennent des zones papillaires ou solides. En raison de la fréquence des récurrences et l'association possible avec un pseudomyxome péritonéal ou une tumeur appendiculaire ; Elles ont un pronostic plus sombre que les tumeurs borderline séreuses.

- **Les endométriomes**

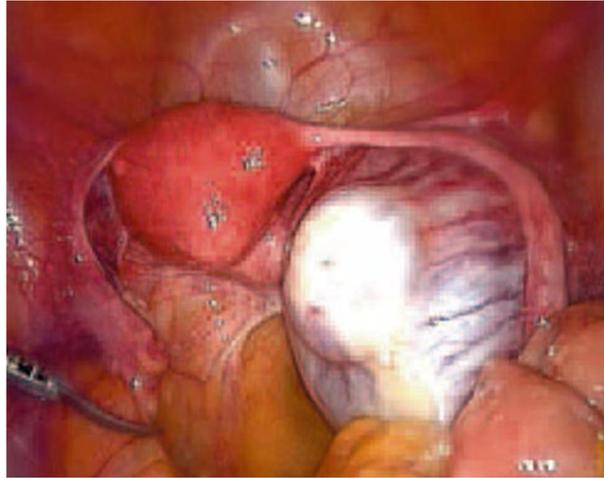
Ils représentent 20 % des kystes opérés. Le kyste endométriosique ou endométriome est par définition tapissé de tissu ressemblant à la muqueuse endométriale. Le liquide du kyste est hématique, épais, couleur « brun chocolat ».

Les endométriomes sont le plus souvent associés à d'autres lésions d'endométriose pelvienne responsables de douleurs pelviennes et d'infertilité. Selon les statistiques, 20 à 25 % des femmes opérées pour douleurs pelviennes ou infertilité ont une endométriose, 20 à 50 % des femmes traitées pour endométriose ont un endométriome ovarien.

- **Les kystes dermoïdes ou tératomes matures**

Ils appartiennent au groupe des tumeurs germinales de l'ovaire. Ils représentent 10 à 20 % des kystes ovariens. C'est la tumeur ovarienne la plus fréquemment rencontrée dans

l'enfance (40 % des tumeurs ovariennes de l'enfant). Sa croissance est très lente. Ces tumeurs, d'origine germinale, contiennent des dérivés d'un ou plusieurs feuillets embryonnaires tels que de la peau, de l'os, des dents ou des cheveux. Elles peuvent être occasionnellement à prédominance kystique, le liquide est épais et gras [35].



**Figure II.1 :** Vue coelioscopique : kyste dermoïde ovarien droit.

## **II.3. Diagnostique**

### **II.3.1. Clinique**

Les kystes ovariens sont le plus souvent asymptomatiques ou responsables de signes modérés et peu spécifiques : métrorragie, douleurs pelviennes, irrégularité des cycles menstruels ou simple gêne.

Une échographie pelvienne doit être réalisée devant l'apparition de ces signes surtout chez la femme ménopausée chez laquelle les douleurs sont souvent mises sur le compte de troubles digestifs.

Des kystes ovariens sont parfois découverts au décours d'un bilan d'infertilité, la découverte d'un endométriome doit faire suspecter une endométriose pelvienne plus étendue et impose une coelioscopie.

Les kystes ovariens sont parfois révélés par une complication aiguë, torsion ou hémorragie, qui impose une prise en charge chirurgicale en urgence. Mais le plus souvent, ils sont asymptomatiques et révélés par une échographie pelvienne réalisée au décours d'un examen gynécologique [35].

### **II.3.2. Examens morphologiques**

- **L'échographie**

Les signes évocateurs de malignité doivent être impérativement signalés car imposent un geste chirurgical rapide. Parmi les signes de malignité il faut citer : la taille supérieure à 10 cm, l'existence de cloisons épaisses, une importante épaisseur de la paroi, la présence de végétations intra et/ou extrakystiques, l'aspect complexe ou hétérogène de la tumeur, la présence d'une ascite associée. Le signe le plus pertinent est la présence de végétations. Il est présent dans 10 % des cancers en pré ménopause et dans 66 % en post ménopause [36].

- **Scanner et IRM**

L'imagerie par scanner ou IRM n'est pas demandée de façon systématique. Elle est utile dans les kystes hétérogènes solido-liquides car la présence de tissus graisseux au sein du kyste oriente vers le diagnostic de kyste dermoïde. Elle peut contribuer au diagnostic préopératoire de malignité dans les kystes complexes et permet de réaliser dans le même temps le bilan d'extension locorégional en cas de malignité avérée [35].

### **II.3.3. Biologie**

Le marqueur sérique le plus important dans l'évaluation des tumeurs ovariennes est le CA125 (Carbohydrate Antigen 125, souvent appelé Cancer Antigen 125). On associe fréquemment le dosage du CA19.9 et de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE). De nombreuses études ont montré que le dosage du CA125 n'est ni assez sensible ni assez spécifique pour en faire un test de dépistage efficace. Le taux de CA125 peut être élevé dans de nombreuses situations pathologiques comme l'endométriose, les infections génitales, et même durant l'ovulation [35].

## **II.4. Traitement**

### **II.4.1. Prise en charge chirurgicale**

- **Les kystes qu'il faut opérer**

Le traitement chirurgical est réservé aux kystes ovariens organiques. Les kystes fonctionnels ne nécessitent aucun traitement particulier. Une surveillance échographique est de rigueur pour constater leur disparition. Si le kyste n'a pas disparu, il est légitime de rediscuter le diagnostic et d'évoquer un kyste organique. La contraception orale, souvent prescrite, n'a pas de rôle thérapeutique proprement dit mais empêche la formation d'autres kystes fonctionnels pendant la période de surveillance qui pourraient fausser le diagnostic.

Il est admis que tout kyste asymptomatique de moins de 5 cm, uniloculaire, à parois fines, avec contenu liquidien et en l'absence d'échos internes, de végétations et de zones solides, avec un doppler couleur normal, ne doit pas être opéré en première intention étant donné la forte probabilité que ce soit un kyste fonctionnel [37]. C'est uniquement en cas de persistance ou d'augmentation de volume, voire de modifications morphologiques lors du suivi échographique, qu'une intervention chirurgicale devrait s'imposer.

- **Coelioscopie et Laparotomie**

Concernant les kystes organiques « présumés » bénins la coelioscopie est devenue la technique chirurgicale de référence. Elle présente de nombreux avantages par rapport à la laparotomie : diminution des complications pariétales, du risque infectieux, du préjudice esthétique, du risque adhérenciel, de la douleur postopératoire et du séjour hospitalier [38-39].

### **II.4.2. Prise en charge médicale (médicament pharmaceutique)**

Les progestatifs ou œstroprogestatifs ne doivent plus être utilisés. Ils visent à éviter le renouvellement des kystes fonctionnels mais sans aider à les faire disparaître autrement qu'en déclenchant les règles. Ils sont prescrits du 1<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour si un effet contraceptif est souhaité. La durée du traitement est de 6 mois sauf si un effet contraceptif est recherché.

Le DIU (dispositif intra-utérin) au lévonorgestrel ou Miréna® comme les implants microprogestatifs peuvent être pourvoyeurs de kyste fonctionnels.

En cas de kyste ne disparaissant pas sous tamoxifène, la prescription d'agonistes de la Gn-RH peut être indiquée pour une durée de 2 à 3 mois. Elle permet de mettre les patientes en ménopause artificielle et donc de diminuer le retentissement du tamoxifène sur l'ovaire. Il faut craindre en revanche les effets secondaires de la ménopause artificielle [40].

## **CHAPITRE III**

### **FORMULATION D'UN COMPRIME A BASE DE PLANTE**

#### **III.1. Introduction**

Le recours aux plantes à des fins thérapeutiques ou la phytothérapie est connu depuis la nuit des temps, Par intuition et par expérimentation, l'homme a sélectionné les plantes alimentaires pour se nourrir, les plantes médicinales pour se soigner, et les plantes toxiques pour s'en servir comme poisons de flèche à la chasse ou à la guerre.

A l'heure actuelle, les plantes demeurent indéniablement une source importante de médicaments, soit parce que leurs constituants sont de précieux principes actifs, soit parce que les chimistes sont parvenus à modifier la structure de certaines molécules qu'elles renferment, afin de les rendre moins toxiques, plus efficaces, ou de leur conférer une meilleure biodisponibilité [41].

#### **III.2. Définition d'un comprimé à base de plante**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit les médicaments à base de plante MABP comme tout médicament étiqueté [42] dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes [43].

D'où le comprimé à base de plante est défini comme une préparation solide contenant une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales.

#### **III.3. Les substances actives dans la poudre de plante**

La composition et les concentrations en substances actives sont très différentes selon les types de préparations. La Poudre de plante est obtenue par broyage de toute ou partie de la plante.

Après broyage, elle est tamisée pour arriver à une granulométrie prédéfinie. Elles ne

subissent aucun traitement chimique et représentent la forme la plus proche de la plante à l'état naturel.

La notion de « totum » de la plante représenterait l'ensemble des principes actifs contenus dans une plante [44].

Ce procédé permet d'obtenir un produit à forte concentration en principes actifs tout en préservant l'ensemble des substances naturelles, tels que les métabolites primaires - protéines, glucides et lipides - et métabolites secondaires - alcaloïdes, glycosides, terpènes et autres [45].

#### **III.4. La compression directe**

Au début des années 1960 le terme «compression directe» était utilisé pour identifier la compression d'un composé cristallin unique (à savoir le chlorure de sodium, chlorure de potassium, bromure de potassium, etc.) en une forme compacte sans addition d'autres substances.

A l'heure actuelle, ce dernier est couramment utilisé pour définir le processus de compression directe des comprimés à partir des mélanges en poudre de principe (s) actif (s) et d'excipients appropriés. Aucun prétraitement des mélanges de poudre par granulation humide ou sèche n'est impliqué [46].

#### **III.5. Avantages de la compression directe**

1. Economique, car ce type de compression nécessite moins d'opérations unitaires. Cela signifie moins d'équipements, une moindre consommation d'énergie, moins d'espace, moins de temps et moins de travail, ce qui réduit les coûts de production des Comprimés.
2. Elle est plus appropriée pour les API sensibles à l'humidité et à la chaleur, car elle élimine les étapes de mouillage et de séchage et augmente la stabilité des ingrédients actifs en réduisant les effets néfastes.
3. Des changements dans les profils de dissolution sont moins susceptibles de se produire dans les Tablettes fabriqués par compression directe lors du stockage que dans ceux fabriqués à partir de granulations.

4. Les comprimés préparés par compression directe se désintègrent en particules d'API au lieu de granules qui entrent directement en contact avec le fluide de dissolution et présentent une dissolution comparativement plus rapide [47].
5. Les matériaux sont "en cours de traitement" pour une période de temps plus courte, ce qui réduit les risques de contamination ou de contamination croisée et facilite le respect des bonnes pratiques de fabrication [48].
6. En raison du nombre réduit d'opérations sur l'unité, les exigences de validation et de documentation sont réduites. En raison de l'absence d'eau dans la granulation, les chances de croissance microbienne sont minimales dans les comprimés préparés par compression directe [49].

### **III.6. Contrôles des comprimés à base de plantes**

Le médicament à base de plantes (produit fini) fait l'objet de contrôles analytiques décrits dans le dossier d'enregistrement ou d'AMM.

Les spécifications (paramètres et limites d'acceptation) retenues pour ces contrôles sont issues de monographies officielles (Pharmacopée Européenne, Pharmacopée nationale de l'État déposant le dossier, ou, à défaut, Pharmacopée nationale d'un État tiers) ou bien de monographies internes établies par l'industriel [41].

#### **III.6.1. Contrôles pharmacotechniques**

Les différents essais pharmacotechniques préconisés par les pharmacopées pour contrôler la qualité des Comprimés sont :

- Test de dureté ou de résistance à la rupture ;
- Test de friabilité ;
- Essai d'uniformité de masse ;
- Test de désagrégation ;
- Test de dissolution in vitro [50].

### **III.7. Avantages et inconvénients des comprimés à base de plantes**

Les médicaments à base de plante présentent de nombreux avantages mais ainsi des inconvénients car la phytothérapie n'est pas appropriée dans toutes les situations.

Le tableau (III.1) représente les principaux avantages et inconvénients des médicaments à base de plante [51].

**Tableau III.1** Avantages et inconvénients des médicaments à base de plante

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<p>Prix : Les médicaments à base de plantes sont moins chers par rapport à leur homologue allopathique ou homéopathique</p> <p>Efficacité : Les médicaments à base de plantes ont tendance à être plus efficaces pour les problèmes de santé de longue date qui ne répondent pas bien à la médecine traditionnelle.</p> <p>Dosages précis</p> <p>Bonne conservation</p> <p>Bonne acceptabilité</p> <p>Libération du PA modulable</p>	<p>Pharmacologie préclinique et clinique souvent pauvre (essais contrôlés difficiles à réaliser)</p> <p>Contrôle par un professionnel de santé n'est pas garanti</p> <p>Interactions difficilement évaluables</p> <p>Le patient peut être attaché à la phytothérapie alors que sa maladie relève d'un traitement par une molécule prouvée active dans cette indication.</p>

## CHAPITRE IV

### ÉTUDE DE LA COMPRESSION DIRECTE DE LA POUDRE D'*ATRIPLEX HALIMUS L* SANS ADJUVANTS

#### IV.1. Matériel et méthode

##### IV.1.1. Matériel chimique

Methanol 99,9 % (SIGMA-ALDRICH, USA), 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) (SIGMA ALDRICH, TAUFKIRCHEN, GERMANY), Hydrochloric Acid 37% (HCL) (PANREAC, BARCELONA, SPAIN) , Sodium Hydroxid Pellets (NaOH) (SIGMA-ALDRICH, USA) , Sodium phosphate dibasic heptahydrate (MERCK, Germany) , Sodium phosphate monobasic monohydrate (MERCK, Germany) , Acetonitrile (SIGMA-ALDRICH, USA) , Acide phosphorique  $\geq 85\%$  (SIGMA-ALDRICH, USA).

##### IV.1.2. Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué par la partie aérienne (tiges et feuilles) de l'*Atriplex halimus L*, collectées le mois de septembre 2018 à la région de Ghardaïa (sud-est de l'Algérie). La plante a été identifiée au niveau de l'herbier de l'école nationale supérieur d'agronomie (ENSA), Alger.



Figure IV.1 : Photographie de la partie aérienne de l'*Atriplex halimus L*

## **IV.2. Prétraitement de la plante et préparation de la poudre de plante**

Après avoir nettoyé la plante, le séchage a été effectué à l'ombre à température ambiante. Après séchage, les feuilles avec les tiges ont été pilées au mortier traditionnel pour obtenir une poudre grossière, puis réduite en poudre fine à l'aide d'un broyeur (Moulin électrique, Moulinex, France).

Une poudre fine de couleur gris verdâtre claire a été obtenue. C'est cette poudre qu'on a utilisé pour toutes les manipulations.

## **IV.3. Evaluation des propriétés technologiques de la poudre**

### **IV.3.1. Tamisage**

Après broyage, une poudre subit généralement un tamisage, cette dernière est essentiellement caractérisée par les dimensions de ses particules qui peuvent être contrôlées par différents procédés.

Pour l'analyse granulométrique, un tamiseur (Retsch GmbH, Rheinische Straße 36, 42781 Haan, Germany, Type AS200 control) a été utilisé avec des tamis de contrôle dont les dimensions des mailles en ordre décroissant sont : 800, 630, 500, 400, 300, 200 et 100  $\mu\text{m}$ . Le tamis supérieur a été couvert par un couvercle après y avoir placé l'échantillon de poudre à étudier.

L'ensemble a été agité à une amplitude de 0.70 mm/g pendant 10 min au bout duquel les particules se répartissent sur les différents tamis selon leur granulométrie.

À la fin de l'opération, la fraction de la poudre qui se trouve sur chaque tamis a été pesée [52].

### **IV.3.2. Ecoulement**

La coulabilité d'une poudre est son aptitude à s'écouler librement de manière régulière et constante sous forme de particules individuelles.

Dans l'entonnoir sec, dont l'orifice d'écoulement a été préalablement obturé à l'aide d'un moyen approprié, une prise d'essai pesée a été introduite sans tasser avec une précision de 0,5 pour cent. La quantité de l'échantillon dépend de son volume apparent et de l'appareil utilisé.

Libérez l'orifice de l'entonnoir et mesurez le temps d'écoulement de la totalité de l'échantillon. Effectuez trois déterminations.

L'aptitude à l'écoulement est exprimée en secondes et en dixièmes de secondes, par rapport à 100 g d'échantillon [53].

### **IV.3.3. L'essai de Tassement**

L'essai du volume apparent (Tassement) est destiné à déterminer, dans des conditions définies, les volumes apparents avant et après tassement, l'aptitude au tassement, ainsi que les masses volumiques apparentes des solides divisés (par exemple poudres, granulés).

Un appareil de tassement pouvant provoqué par minute  $250 \pm 15$  chutes d'une hauteur de  $3 \pm 0,2$  mm avec une éprouvette de 250 ml graduée tous les 2 ml, dont la masse doit être de  $220 \pm 40$  g.

Dans l'éprouvette sèche, 100 g de substance à examiner (*Atriplex halimus L*) a été introduite sans tasser, puis l'éprouvette a été fixée sur un support.

Le volume apparent non tassé  $V_0$  a été noté, estimé à 1 ml près. 10, 500 et 1250 chutes ont été subis et en lisant les volumes correspondants  $V_{10}$ ,  $V_{500}$  et  $V_{1250}$ , estimés à 1 ml près. Si la différence entre  $V_{500}$  et  $V_{1250}$  est supérieure à 2 ml, 1250 autres chutes doivent être effectuées [54].

### **IV.3.4. Calcul de l'indice d'hausner et l'indice de compressibilité**

A partir de la mesure des volumes aérées et des volumes tassés de chaque section de grain, il est possible de calculer l'indice d'Hausner et l'indice de compressibilité : [54]

$$\text{Indice d'Hausner: } HR = \frac{V_{\text{aéré}}}{V_{\text{tassé}}} \quad (1)$$

$$\text{Indice de compressibilité : } IC = \frac{V_{\text{aéré}} - V_{\text{tassé}}}{V_{\text{aéré}}} * 100 \quad (2)$$

## **IV.4. Composition de la poudre de plante**

### **IV.4.1. La teneur en eau (Taux d'humidité)**

La teneur en eau de notre poudre de plante a été déterminée dans le laboratoire de contrôle qualité au centre de recherche et développement (CRD SAIDAL, OUED ESSEMAR), par un Dessiccateur (Precisa XM 60, Swiss made), 5 g de l'échantillon ont été

reparti en couches uniformes et fines sur la cuvette porte échantillon pour obtenir des résultats reproductibles, a une  $T^{\circ} 100\text{ C}^{\circ}$  pendant 5 min [55].

#### IV.4.2. Taux de matière Minérale (Calcination)

Le taux de matière minérale a été déterminé par incinération [56]. 2g d'extrait est pesé dans un creusé en céramique, ensuite introduit à l'intérieur d'un Four à moufle (Nabertherm, modèle L 51/S, Naber) réglé à une température de  $550^{\circ}\text{C}$ . Après 3 h le creusé contenant la matière minérale est à nouveau peser dans une balance (KERN, modèle ALS 220-4N, Allemagne).

L'essai a été effectué pour 3 échantillons. Le TMM est déterminé en utilisant l'équation suivante :

$$TMM(\%) = \frac{m_f - m_i}{m_{\text{extrait}}} \quad (3)$$

Ou :

$m_f$  : est la masse finale du creusé après incinération.

$m_i$  : est la masse initiale du creusé vide.

$m_{\text{extrait}}$  : est la masse de l'extrait introduite dans le creusé (2g).

#### IV.4.3. Spectrométrie de Fluorescence X

Le spectrophotomètre de fluorescence X utilisé est de type (XRF Thermo Fischer Scientific). L'échantillon à analyser est placé sous un faisceau de rayons X. Sous l'effet de ces rayons X, les atomes constituant l'échantillon passent de leur état fondamental à un état excité. L'état excité est instable, les atomes tendent alors à revenir à l'état fondamental en libérant de l'énergie, sous forme de photons X notamment. Chaque atome, ayant une configuration électronique propre, va émettre des photons d'énergie et de longueur d'onde propres. C'est le phénomène de fluorescence X qui est une émission secondaire de rayons X, caractéristiques des atomes qui constituent l'échantillon.

L'analyse de ce rayonnement X secondaire permet à la fois de connaître la nature des éléments chimiques présents dans un échantillon ainsi que leur concentration massique [57].

#### IV.4.4. Extraction de la matière organique (Extraction par soxhlet)

25 g de poudre d'*Atriplex halimus* ont été introduit à l'intérieure d'une cartouche en cellulose puis placée à l'intérieure de l'extracteur Soxhlet de capacité de 250 mL.

Le ballon du Soxhlet a été rempli par 250mL de méthanol 95%. Le solvant à l'intérieur du ballon a été chauffé à l'aide d'une chauffe ballon à une Température de 64,7 °c, ensuite condenser au niveau du condensateur qui est directement lié à un cryostat Après 8 h d'extraction au cours desquelles plusieurs siphonages ont été effectués, l'extrait dissout à l'intérieur du solvant est récupéré [58].

Afin d'avoir notre extrait sec, un évaporateur rotatif de la marque (Heidolph, Allemagne) a été utilisé. Le poids en extrait sec est déterminé par la différence entre le poids du ballon plein (après élimination du solvant par évaporation rotatif) et le poids du ballon vide. Le rendement d'extraction est calculé par la formule suivante :

$$R\% = \frac{m_{\text{extrait}}}{m_{\text{matière végétale}}} * 100 \quad (4)$$

#### IV.4.5. Analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC/UV-DAD)

La détection UV-VIS est le mode de détection couplé à la chromatographie liquide qui est de loin le plus utilisé aujourd'hui pour l'analyse des produits naturels possédant un ou plusieurs chromophores. Les détecteurs UV-vis les plus communément utilisés sont des détecteurs à barrette de diodes (DAD, Diode Array Detector), qui permettent de suivre une analyse à plusieurs longueurs d'ondes simultanément, et d'enregistrer les spectres d'absorption de chaque composé élué par la phase mobile. L'appareil HPLC utilisé est de type (Shimadzu, Tokyo, Japon).

Le protocole utilisé est décrit par [59]. Brièvement, 20 µl de chaque extrait de concentration de 50 µg/ml ont été injectés dans une colonne Nucleosil-C18 de dimension égale à 18.25 x 0.4mm i.d., 5 µm particle.

La phase mobile est constituée de deux éluants qui sont solution A : un mélange d'eau et d'acide phosphorique à un rapport de 999 :1 (v/v) et solution B : acetonitrile.

Le gradient utilisé est : 90% A et 10% B à 0 min ; 90-78%A et 10-22%B de 0 à 13min ;

78-60% A et 22-40% B de 13 à 14 min ; 60% A et 40% B de 14 à 20 min.

Le débit est de 1.5 ml/min et le volume d'injection est de 20 µl. La détection a été effectuée par un détecteur UV-DAD.

#### **IV.4.6. Évaluation de l'activité Antioxydante**

L'activité antioxydante a été déterminée par la méthode des radicaux de balayage DPPH, selon le protocole décrit par [60].

Cette méthode est basée sur la mesure de la capacité des antioxydants à piéger le radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazil (DPPH). Ce dernier est réduit à la forme d'hydrazine radicale en acceptant un atome d'hydrogène.

Une solution de DPPH à 0.004g par 100ml de méthanol est préparée. 3ml de la solution de DPPH sont mélangés à 1ml de solution à analyser (5mg/ml, 2,5mg/ml, 1mg/ml, 0,75mg/ml) après 30 minutes d'incubation à l'abri de la lumière. L'absorbance de chaque solution est mesurée à 517nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible de type (HITACHI, U-5100, Tokyo, Japan). L'activité anti-oxydante a été déterminée en utilisant l'équation suivante :

$$AA\% = \frac{A_0 - A_S}{A_0} * 100 \quad (5)$$

Ou :

'AA' est le pourcentage de l'activité anti-oxydante,

'A<sub>0</sub>' est l'absorbance de la solution de DPPH

'A<sub>S</sub>' est l'absorbance de la solution de DPPH contenant l'échantillon à analyser.

#### **IV.5. Etude des paramètres de compression directe de la poudre de la plante**

Lors de cette étape, des poudres avec cinq granulométries différentes ont été utilisées, poudre 1 (100-200 µm), poudre 2 (200-300 µm), poudre 3 (300-400 µm), poudre 4 (400-500 µm) et poudre 5 (500-600 µm).

La compression directe des poudres sans l'ajout d'aucun excipient a été réalisée au niveau du (CRD Saidal), en utilisant une comprimeuse alternative de marque (ED.frogerais, France), équipée de poinçons de 1cm pour des comprimés sécables .

La force de compression a été fixée à la valeur maximale permise par l'appareil (14 kN), ensuite elle a été modifiée pour des valeurs plus faibles (13 kN).

#### **IV.6. Les tests pharmacotechnique**

Les différents essais réalisés pour contrôler la qualité des Cp formulés de la poudre d'*Atriplex Halimus L*, suivent les indications de la pharmacopée européenne. La PE-06 a été utilisée comme référentiel principal pour évaluer les résultats des essais. Certains essais non exigés par les pharmacopées en vigueur (contrôle macroscopique, dimension des Cp) ont été aussi réalisés à titre indicatif.

##### **IV.6.1. Contrôle macroscopique**

10 Cp ont été prélevé par hasard du lot déclaré conforme et procéder à un examen visuel de : [61]

- La forme de chaque Cp ;
- La présence ou l'absence de barre de cassure, ou de gravure ;
- La présence ou l'absence de cassure provoquée par un choc sur chaque Cp  
(Intégrité) ;
- La texture de la surface de chaque Cp (rugueuse ou lisse) ;
- La couleur en surface de chaque Cp ;
- La couleur dans la masse de chaque Cp cassé.

##### **IV.6.2. Dimension des comprimés**

6 Cp ont été prélevé du lot de chaque Cp formulé et mesurer à l'aide d'un pied à coulisse le diamètre et l'épaisseur de chaque Cp [61].

##### **IV.6.3. Uniformité de masse**

20 Cp ont été prélevés au hasard du lot Conforme contrôlé, puis ils ont été pesés individuellement dans une balance de type (Mettler–Toledo, AG204, Greifensee, Switzerland) et déterminez leur masse moyenne [62].

##### **IV.6.4. Test de dureté ou de résistance à la rupture**

Le Cp a été placé entre les mâchoires d'un Duromètre Type (Pharma Test, Germany) en tenant compte de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure ; pour chaque détermination, il a été orienté de la même façon par rapport à la direction d'application de la force. La mesure a été effectuée sur 10 Cp, en prenant soin d'éliminer tout débris de Cp avant chaque détermination [63].

#### IV.6.5. Test de Friabilité

Pour notre cas le Cp est de masse unitaire inférieure à 0,65 g, donc d'après [64], un échantillon de 20 Cp a été prélevé ; les Cp ont été pesés dans une balance de type (Mettler Toledo, AG204, Greifensee, Switzerland) puis ils ont été placés dans le tambour de l'appareil du test de friabilité (ERWEKA, Germany). Une Procédure à 100 rotations a été lancée, puis les Cp ont été sortis du tambour et éliminés de toute la poussière libre. Les Cp sans aucune fissure ou cassure ont été pesés au milligramme près par la même balance antérieure. En règle générale, l'essai est effectué sans répétition.

#### IV.6.6. Test de désagrégation

Le Cp est de dimensions inférieures à 18 mm, le test de désagrégation a été réalisé de la manière suivante : [65]

Dans chacun des 6 tubes de l'appareil de désagrégation utilisé de Type (ERWEKA, Germany), un Cp a été introduit puis un disque ; l'assemblage a été placé dans le vase cylindrique contenant de l'eau distillée à  $37 \pm 2$  °C. L'appareil a été programmé pendant 15 minutes mais une examination a été requise pendant chaque minute. Une fois le comprimé désintégré l'assemblage a été retiré et l'état des 6 Cp a été examiné de nouveau.

#### IV.7. Etude du gonflement et de l'érosion

Une mesure des taux de gonflement et d'érosion des comprimés d'*Atriplex Halimus L* a été effectuée, après immersion des comprimés dans le milieu de test, afin de déterminer les phénomènes de libération de médicament observés.

Les comprimés formulés et conformes (100-200 ,200-300 ,300-400 et 400-500  $\mu_m$  ) ont été pesés ( $m_i$ ) dans une balance analytique Type (OHAUS, Switzerland) puis placés dans les récipients en acier inoxydable fermés avec le filet sous les comprimés, tournant à 100 tr / min en utilisant un dissolutest (ERWEKA,Germany), avec un milieu de dissolution de HCl 0,1, pH 1,2 à  $37 \pm 0,5$  C.

Après 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 et 15 min, chaque récipient a été retiré du dissolutest, le comprimé a été retiré du récipient et épongé pour éliminer l'eau en excès, puis pesé. ( $m_g$ ) sur une balance analytique (Modèle AG204, Mettler – Toledo, Greifensee, Suisse).

Les échantillons humides ont ensuite été séchés dans une étuve (Memmert, Germany) à 80°C pendant 24 h, ils ont été refroidis dans un dessiccateur et enfin pesés jusqu'à obtention d'un poids constant (poids sec final,  $m_{ES}$ ).

L'expérience a été réalisée en double pour chaque point temps et des échantillons frais ont été utilisés pour chaque point temps.

Le pourcentage d'augmentation de poids dû à l'absorption de liquide ou d'eau absorbée a été estimé à chaque instant à l'aide de l'équation suivante : [66]

$$\% G = \frac{m_g - m_i}{m_i} * 100 \quad (6)$$

Le pourcentage restant des comprimés après érosion (ES) a été calculé à partir de l'équation suivante :

$$\% ES = \frac{m_i - m_{ES}}{m_i} * 100 \quad (7)$$

## **IV.8. Étude de la cinétique de dissolution in-vitro**

### **IV.8.1. Procédure générale**

Les études de libération des molécules bioactives de *l'atriplex halimus L* ont été conduites en utilisant la méthode USP à l'aide d'un appareil de dissolution (ERWEKA, Germany) à 50 tr / min et 900 ml de fluide de dissolution à  $37 \pm 0,5$  ° C. Les tests de dissolution ont été effectués dans l'HCl pH 1,2, solution tampon phosphate pH 6,0 et 7,2, respectivement pour les 4 Cp conformes.

Les échantillons ont été recueillis à des moments prédéterminés, analysés à l'aide d'un spectrophotomètre UV (Hitachi, U-5100) en réalisant à chaque fois un balayage tout au long de la gomme UV-vis. Afin de simuler les variations de pH le long du tractus gastro-intestinal, trois milieux de dissolution de pH 1,2, 6,0 et 7,2 ont été utilisés de manière séquentielle, appelée méthode de modification séquentielle du pH.

Ces milieux ont été choisis pour imiter les conditions régnant dans l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle inférieur et le côlon, respectivement, résumés dans le tableau (IV.1) , le milieu à pH 1,2 a d'abord été utilisé pendant 2 heures, puis le pH du milieu de dissolution a été ajusté à pH 6,0. Au bout de 4 heures, le pH du milieu a été ajusté à pH 7,2 pendant 2 heures.

**Tableau IV.1** : Conditions de dissolution du Cp

pH	Temps (heure)	Région GI simulée
1.2	2	Estomac
6	4	Duodénum
7.2	2	Abaisser l'intestin grêle et le côlon

#### **IV.8.2. Préparation du milieu à contenu caecal de rat**

On a utilisé six rats Albinos Wister mâles pesant chacun un poids de 150 à 200 g et maintenus avec un régime alimentaire normal. Pour induire des enzymes agissant spécifiquement sur la poudre d'*Atriplex halimus L* (principalement composée de cellulose) dans le caecum, 1 ml de dispersion aqueuse à 2% p / v de poudre de plante a été administré directement aux rats pendant 6 jours. 45 minutes avant l'expérience de dissolution, les rats ont été sacrifiés par dislocation cervicale. L'abdomen était ouvert ; le caecum a été repéré, ligaturé aux deux extrémités, disséqué et immédiatement transféré dans du sérum physiologique tamponné au phosphate (PBS) pH 6,8. Les sacs caecaux ont été ouverts ; leur contenu a été pesé et mis en suspension dans du PBS pour donner une concentration finale en contenu caecal de 1,5% p / v [67].

#### **IV.9. Caractérisation du comprimé par microscopie électronique à balayage**

L'analyse a été réalisée en utilisant un microscope électronique à balayage de type (QANTA 400 FEI, Allemagne).

Les échantillons (poudre de la plante 200-300  $\mu\text{m}$ ) et son comprimé équivalent ont directement été placés sur une pastille en carbone, la détection a été réalisé en utilisant le détecteur de type LFD, BSED.

## IV.10. Résultats et Discussion

### IV.10.1. Evaluation des propriétés technologiques de la poudre

Les résultats des propriétés technologiques de la poudre (Tamisage, écoulement et l'essai de Tassement) sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau IV.2** : résultats des propriétés technologiques de la poudre d'*Atriplex Halimus L*

Diamètre (µm)	Poids (g)	Indice d'hausner	Indice de compressibilité (%)	TEMPS D'ÉCOULEMENT (s)	APTITUDE A L'ÉCOULEMENT
<100	337	1,42	/	/	Médiocre
100-200	660	1,25	19,8	13	Assez bonne
200-300	300	1,25	12,5	13	Assez bonne
300-400	360	1,25	20	10	Assez bonne
400-500	210	1,22	18,18	9	Assez bonne
500-630	204	1,21	17,46	9	Assez bonne
630-800	120	1,16	/	/	Très médiocre



**Figure IV.2** : Photographie de la poudre d'*Atriplex halimus L*

D'après les résultats obtenus, on constate que les poudres de diamètre 100-200, 200-300, 300-400, 400-500 et 500-630 µm sont les plus adéquates pour le procédé de compression, car elles représentent une très bonne aptitude à l'écoulement et par la suite un bon indice de compressibilité.

#### IV.10.2. La teneur en eau (Taux d'humidité)

Le tableau (IV.3) représente le taux d'humidité de chaque poudre utilisé dans le processus de compression.

**Tableau IV.3 :** Résultats du Taux d'humidité de la poudre *d'Atriplex halimus L*

Diamètre ( $\mu\text{m}$ )	Taux d'humidité (%)
100-200	6,30
200-300	3,09
300-400	1,21
400-500	0,80
500-630	0,50

On observe que le taux d'humidité varie d'un diamètre à un autre, le taux le plus faible a été obtenu pour la poudre la plus grossière de 500-630  $\mu\text{m}$ , et le plus élevé pour la poudre la plus fine de 100-200  $\mu\text{m}$ .

D'après [68 - 69 - 70] l'eau présente à la surface des particules influence la coulabilité d'une poudre.

Cette présence d'eau à la surface des particules peut avoir des effets différents sur l'écoulement de la poudre, en « faible » quantité, cette eau pourrait avoir un effet lubrifiant. Cet effet lubrifiant se traduit par diminution des forces électrostatiques entre particules, mais aussi une diminution des frictions, rendant ainsi l'écoulement plus facile et c'était le cas pour nos poudres utilisées.

On conclue que le diamètre de la poudre est proportionnellement relatif au taux d'humidité, plus le diamètre augmente plus la teneur en eau diminue.

#### IV.10.3. Taux de matière Minérale (Calcination)

Le tableau (IV.4) représente le taux de matière minérale obtenus lors de la calcination.

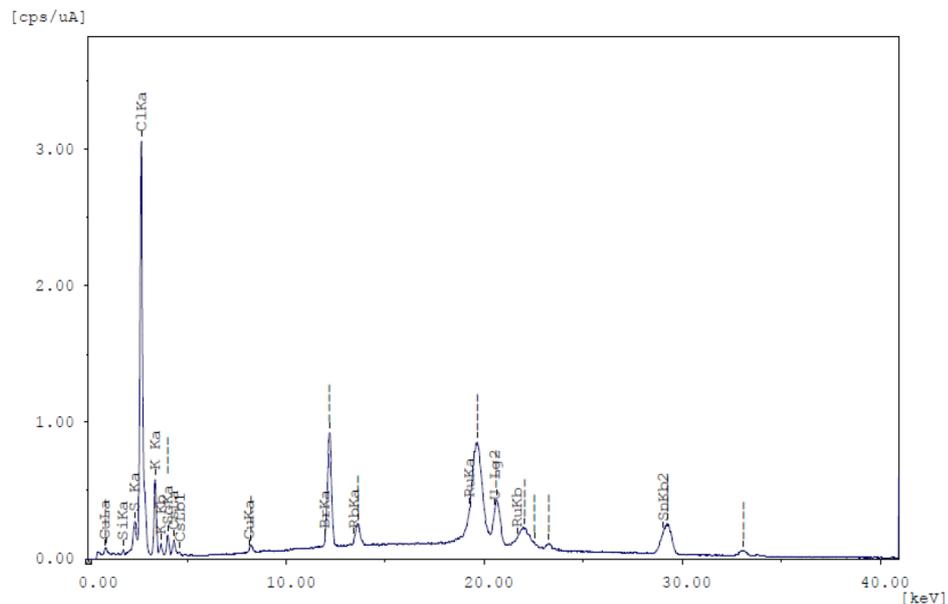
**Tableau IV.4 :** Résultats du taux de matière minérale dans *l'Atriplex halimus L*

	Essai 1	Essai 2	Essai 3
$m_{\text{extrait}}(\text{g})$	2	2	2
$m_i(\text{g})$	47,75	41,20	42,89
$m_f(\text{g})$	48,40	41,86	43,54
TMM %	32,5	33	35

La détermination des taux de matière minérale nous renseigne sur la qualité des composés hydrosolubles qui sont contenus dans l'extrait de *Atriplex halimus L.* Effectivement, l'étude préalablement réalisée par [71] a montré que les parties aériennes de *Atriplex halimus L.* sont composées de plus de 23% de matière minérale.

Dans notre cas, on constate que notre poudre d'*atriplex* contient un taux de matière minérale qui varie entre 32 et 35 %.

#### IV.10.4. Spectrométrie de Fluorescence X



**Figure IV.3 :** Spectromètre de la composition minérale de *l'atriplex Halimus*

L'analyse des cendres de l'extrait obtenu par spectrométrie de fluorescence X nous a permis d'identifier et quantifier les composés minéraux. Les résultats de fluorescence X sont donnés dans la figure V.1. on distingue 2 composés majoritaires le chlore (65.590%) et le potassium (24.264%). On remarque aussi la présence de quatre composés en faible quantité le césium (4.559%), le soufre (2.530%), le scandium (1.905%), le silicium (0.983%), et le cuivre (0.168%).

#### IV.10.5. Extraction de la matière organique (Extraction par soxhlet)

Le tableau (IV.5) représente les valeurs des rendements des extractions et des résultats obtenus lors des 3 extractions réalisés par l'extracteur soxhlet.

**Tableau IV.5 :** Résultats et rendements de l'extraction de la matière Organique (Soxhlet)

N° extraction	Nombre de siphonage	Masse de la matière Végétale (g)	Poids du Ballon vide (g)	Poids du ballon après extraction (g)	Masse de l'extrait (g)	Rendement (%)
<b>Extraction 1</b>	8	25	159,23	161,13	1,9	7,6
<b>Extraction 2</b>	11	25	159,18	163,36	4,18	16,72
<b>Extraction 3</b>	16	25	154,03	161,33	7,3	29,2

**Figure IV.4 :** Photographie de l'extrait avant et après récupération

L'extraction par Soxhlet nous a permis d'obtenir trois rendements différents du taux de matière organique, (7.6 %) pour la première extraction de 8 siphonages pendant 8h d'extraction (1 siphonage/ 1h), la deuxième extraction avec un rendement de (16.72 %) pour 11 siphonages de (1 siphonage/ 45 min), et pour la troisième un rendement de (29.2 %) 16 siphonages (1 siphonage / 30 min).

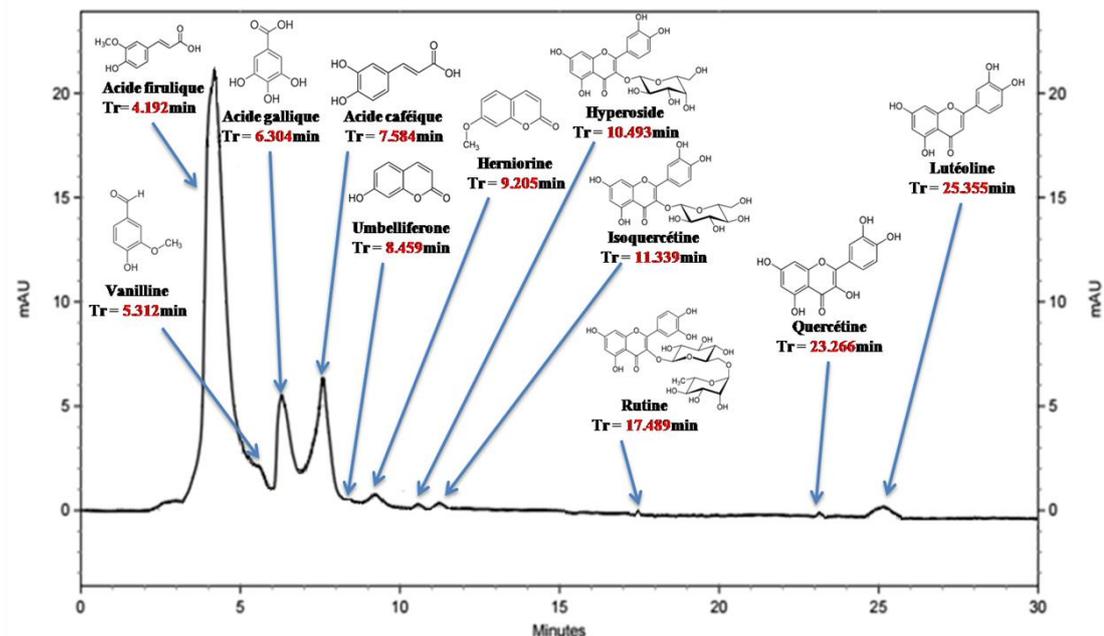
A partir des résultats obtenus, on constate que l'augmentation des rendements est due aux différents siphonages au cours desquels le solvant d'extraction est régénéré à chaque fois, ce qui permet l'épuisement de la matière végétale.

La durée de chaque siphonage est indépendante du temps d'extraction et elle dépend exclusivement de la force de chauffage et de la nature du solvant utilisé (méthanol), cette durée diminue lorsque la force du chauffage augmente et la température d'évaporation du solvant diminue.

Le nombre de siphonages augmente lorsque la durée de chaque siphonage diminue, donc augmente proportionnellement à la force du chauffage et au temps d'extraction. Par contre ce nombre diminue lorsque la température d'évaporation du solvant augmente [72].

#### IV.10.6. Analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC/UV-DAD)

La composition organique de la plante *Atriplex halimus L* est représentée dans le chromatogramme sur la figure (IV.5).



**Figure IV.5 :** Chromatogramme HPLC/UV-DAD de l'extrait de l'*Atriplex halimus*

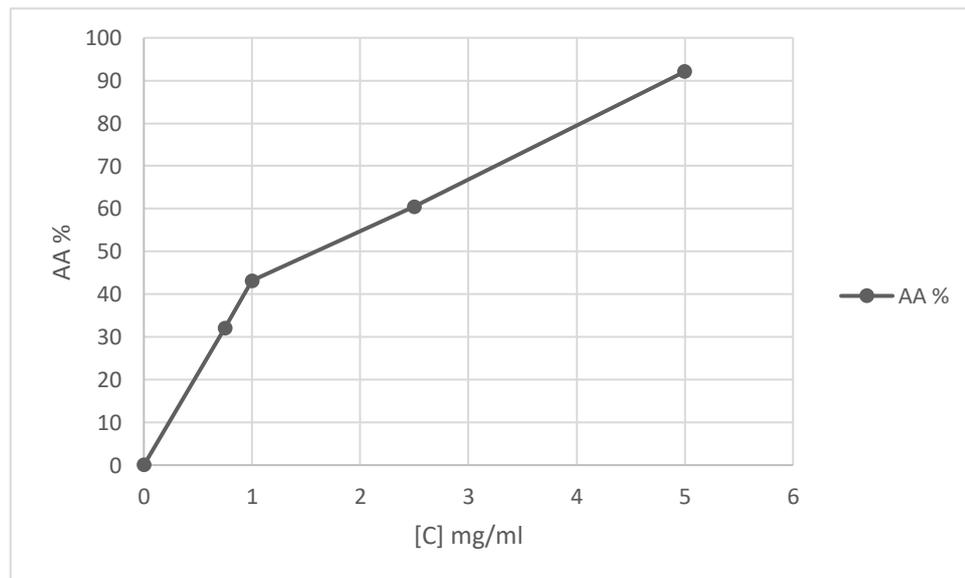
L'analyse HPLC de l'extrait méthanolique nous a permis d'identifier 11 composés appartenant à 3 familles différentes, les acides phénoliques, les coumarines et les flavonoïdes. Le chromatogramme HPLC est donné dans la figure (IV.5).

Les 4 acides phénoliques sont l'acide firulique (Tr = 4.192 min), la vanilline (Tr = 5.312min), l'acide gallique (Tr = 6.304min) et l'acide caféique (Tr = 7.584). Les deux

coumarines identifiées sont l'umbelliférone ( $Tr = 8.459$  min) et l'herniorine ( $Tr = 9.205$  min). Les 5 flavonoïdes identifiés sont l'hyperoside ( $Tr = 10.493$  min), l'isoquercétine ( $Tr = 11.339$  min), la rutine ( $Tr = 17.489$  min), la quercétine ( $Tr = 23.266$  min) et l'utéoline ( $Tr = 25.355$  min).

#### IV.10.7. Évaluation de l'activité Antioxydante

L'évaluation de l'activité antioxydante est représenté dans le graphe suivant :



**Figure IV.6 :** Courbe de l'évaluation de l'activité Antioxydante

D'après la courbe obtenue, on remarque que l'AA est proportionnellement relative à la concentration des solutions préparées, plus la concentration augmente plus le pourcentage d'AA augmente.

On constate que a une concentration de 1,75 mg/ml, on peut inhiber 50% de la concentration du radical libre DPPH (EC 50).

La valeur d'EC50 est inversement liée à la capacité antioxydante d'un composé, comme elle exprime la quantité de l'antioxydant nécessaire pour diminuer 50% de la concentration du radical. Plus EC50 est faible plus l'activité antioxydante d'un composé est élevée [73].

Les réponses obtenues pour l'activité antioxydante sont due au fait que les polyphénols sont les composés responsables de l'activité antioxydante et non pas les sels minéraux.

Effectivement les polyphénols sont connus pour leur activité antioxydante [74] tandis que les sels minéraux contenus dans les végétaux représentent une activité antioxydante très faible voire inexistante [75]. De plus la relation entre le taux des polyphénols totaux et l'activité antioxydante pour les molécules bioactives extraites à partir de *Atriplex halimus* a déjà été étudiée par [76 - 77], l'augmentation de cette activité antioxydante est proportionnelle aux taux de polyphénols totaux.

#### IV.10.8. Etude des paramètres de compression directe de la poudre de la plante

À la fin de la compression de 14 kN et 13 kN, les comprimés obtenus ont été directement observé à l'œil nu pour voir s'ils été friable ou non.

Le Tableau (IV.6) représente la classification des comprimés selon leur conformité.

**Tableau IV.6 :** Classification de la conformité des comprimés formulés selon la force de compression utilisée

<b>Force de compression (kN)</b>	<b>100-200 <math>\mu\text{m}</math></b>	<b>200-300 <math>\mu\text{m}</math></b>	<b>300-400 <math>\mu\text{m}</math></b>	<b>400-500 <math>\mu\text{m}</math></b>	<b>500-630 <math>\mu\text{m}</math></b>
<b>14</b>	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Non Conforme
<b>13</b>	Non Conforme				

Les Figures suivantes montrent la différence entre les comprimés formulés pour les deux forces de pressions fixées ;



**Figure IV.7** : Différence entre les Cp de (100-200  $\mu\text{m}$ ) a la Force de compression 13 et 14 kN



**Figure IV.8** : Différence entre les Cp de (200-300  $\mu\text{m}$ ) aux forces de compression 13 et 14 kN



**Figure IV.9** : Différence entre les Cp de (300-400  $\mu\text{m}$ ) aux forces de compressions 13 et 14 kN



**Figure IV.10** : Différence entre les Cp de (400-500  $\mu\text{m}$ ) aux forces de compressions 13 et 14 kN



**Figure IV.11** : Différence entre les Cp de (500-630  $\mu\text{m}$ ) aux forces de compressions 13 et 14 kN

D'après les résultats obtenus, on constate que la force de compression de 14 kN est la plus adéquate car tous ses comprimés étaient non friables et conformes sauf pour le Cp de (500-630  $\mu\text{m}$ ). Par contre les comprimés obtenus pour la force de compression de 13 kN étaient tous friables et non conforme.

Effectivement, on a réalisé une compression directe de la poudre de plante sans l'ajout d'aucun excipient et ceci en fixant la pression maximale de la comprimeuse.

## IV.10.9. Les tests Pharmacotechnique

### IV.10.9.1. Contrôle Macroscopique

Le Tableau IV.7 représente les différents contrôles macroscopiques réalisés sur les comprimés conformes Formulés *d'Atriplex Halimus*.

**Tableau IV.7** : Résultats du contrôle macroscopique des 10 Cp *d'Atriplex Halimus*.

Aspects Cp	Forme Arrondi avec deux surfaces plates	Barres de Cassure	Cassure de choc	Texture lisse à la surface	Couleur verdâtre
Cp1	+	+	-	+	+
Cp2	+	+	-	+	+
Cp3	+	+	-	+	+
Cp4	+	+	-	+	+
Cp5	+	+	-	+	+
Cp6	+	+	-	+	+
Cp7	+	+	-	+	+
Cp8	+	+	-	+	+
Cp9	+	+	-	+	+
Cp10	+	+	-	+	+

**NB** : Les signes + et - dans le tableau indiquent respectivement la présence et l'absence des différents aspects observés sur les Cp contrôlés.

Dans l'ensemble, les 10 Cp *d'Atriplex Halimus L* observés au cours du contrôle macroscopique présentent une uniformité d'aspects (couleur, forme, texture) et ne révèlent pas d'anomalies. On peut donc conclure que les 10 Cp de contrôlés ne présentent pas de défauts de fabrication ou de conservation visibles à l'œil nu.

#### IV.10.9.2. Dimension des Comprimés

**Tableau IV.8 :** Dimensions des Cp d'Atriplex Halimus.

Dimensions	Diamètre (Cm) pour 6 comprimés	Epaisseur (mm) pour 6 comprimés
Cp 1 (100 µm)	1	2,5
Cp 2 (200 µm)	1	3
Cp 3 (300 µm)	1	3
Cp 4 (400 µm)	1	3
Moyenne	1	2,9
Ecart type	0	0,25
CV	0	0,09

On peut constater que les dimensions mesurées pour les Cp d'Atriplex Halimus qu'il existe une uniformité de diamètre entre les différentes formulations conformes, par contre une petite variation existe par rapport à l'épaisseur de chaque formulation et ceci est due à la granulométrie de la poudre comprimé.

#### IV.10.9.3. Uniformité de masse

**Tableau IV.9 :** Masses individuelles des 20 Cp d'Atriplex Halimus pour les 4 formulations conformes pesées pour l'essai d'uniformité de masse.

	Cp 100-200 µm (mg)	Cp 200-300 µm (mg)	Cp 300-400 µm (mg)	Cp 400-500 µm (mg)
<b>Cp1</b>	235	256	240	236
<b>Cp2</b>	237,2	258	249	234
<b>Cp3</b>	230	260	248,5	235,1
<b>Cp4</b>	234	260,3	249	232,1
<b>Cp5</b>	235,8	261,4	245,3	237
<b>Cp6</b>	234	261	249	238
<b>Cp7</b>	237	261	245	233
<b>Cp8</b>	235	251	245	232
<b>Cp9</b>	236,5	259	247	238,8

<b>Cp10</b>	234,7	257	248	233
<b>Cp11</b>	231,2	260	250	236
<b>Cp12</b>	233	259	247	232
<b>Cp13</b>	235,8	260	245	239
<b>Cp14</b>	236,8	260	244	238
<b>Cp15</b>	234	259	248	237,9
<b>Cp16</b>	234	260	246,2	235,8
<b>Cp17</b>	232	258	248,7	235
<b>Cp18</b>	238	257	247	234
<b>Cp19</b>	238	258	243,1	237
<b>Cp 20</b>	237	258	245	231
<b>Moyenne</b>	235,1	259,6	246,3	235,2
<b>Maximum</b>	238	261,4	250	239
<b>Minimum</b>	230	251	240	231
<b>Ecart type</b>	2,1	3,4	2,5	2,5
<b>CV (%)</b>	0,8	1,3	1,01	1,06

Etant donné que les masses moyennes des Cp de 100, 300, 400  $\mu\text{m}$  sont toutes comprises entre 80mg et 250mg, on pourra conclure on se référant aux normes de PE-6 que ces Cp contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse si aucun des 20 Cp contrôlés dans chaque lot de spécialité ne s'écarte de  $\pm 7,5\%$  de la masse moyenne ou si 2 au plus des 20 Cp contrôlés s'écartent de  $\pm 7,5\%$  de la masse moyenne et qu'aucun Cp ne s'écarte de  $\pm 15\%$  de la masse moyenne.

Par contre, la masse moyenne des Cp de 200  $\mu\text{m}$  est  $\geq 250$  mg , on se référant aux normes de PE-6 que ces Cp contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse si aucun des 20 Cp contrôlés dans chaque lot de spécialité ne s'écarte de  $\pm 5\%$  de la masse moyenne ou si 2 au plus des 20 Cp contrôlés s'écartent de  $\pm 7,5\%$  de la masse moyenne et qu'aucun Cp ne s'écarte de  $\pm 10\%$  de la masse moyenne.

Pour le savoir, les résultats ont été comparé (masse individuelle de chaque Cp pesé) aux normes contenues dans le tableau suivant :

**Tableau IV.10** : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp d'*Atriplex Halimus* pour les 4 formulations conformes.

<b>Formulation</b>	<b>Masse moyenne d'un Cp (mg)</b>	<b>Ecart limites calculés par rapport à +/-7,5% de la masse moyenne d'un comprimé (mg)</b>	<b>Ecart tolérés calculés par rapport à +/-15% de la masse moyenne d'un comprimé (mg)</b>
<b>Cp 1 (100 µm)</b>	235,1	217,5 à 252,7	199,8 à 270,4
<b>Cp 3 (300 µm)</b>	246,3	227,8 à 264,8	209,4 à 283,2
<b>Cp 4 (400 µm)</b>	235,2	217,6 à 252,8	199,9 à 271,5
<b>Formulation</b>	<b>Masse moyenne d'un Cp (mg)</b>	<b>Ecart limites calculés par rapport à +/-5% de la masse moyenne d'un comprimé (mg)</b>	<b>Ecart tolérés calculés par rapport à +/-10% de la masse moyenne d'un comprimé (mg)</b>
<b>Cp 2 (200 µm)</b>	259,6	246,6 à 272,6	233,6 à 285,6

En comparant nos résultats (Tableau IV.9) aux normes (Tableau IV.10), on constate que la masse individuelle des 20 Cp d'*Atriplex Halimus* pour les 3 formulations contrôlés (100-200µm, 300-400 µm, 400-500 µm) varient de 230 mg à 250 mg et donc qu'aucun des Cp ne s'écarte de +/-7,5% de la masse moyenne des Cp (235,1 mg à 246,3 mg). On conclut alors, en se référant aux normes de la PE-6 et de que les Cp de contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

Ainsi pour la 4 eme Formulation des Cp de (200-300 µm), on constate que la masse individuelle des 20 Cp contrôlés varient de 251 mg à 261,4 mg et donc qu'aucun des Cp ne s'écarte de +/-5% de la masse moyenne des Cp (259,6 mg). On conclut alors, en se référant aux normes de la PE-6 et de que les Cp de contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

#### IV.10.9.4. Test de Dureté ou de résistance à la rupture

**Tableau IV.11** : Duretés ou résistances à la rupture de 10 Cp d'Atriplex Halimus pour les 4 Formulation Contrôlés.

	<b>Dureté des Cp 100-200µm (kPa)</b>	<b>Dureté des Cp 200-300µm (kPa)</b>	<b>Dureté des Cp 300-400 µm (kPa)</b>	<b>Dureté des Cp 400-500 µm (kPa)</b>
<b>Cp1</b>	4,5	4,5	3,6	3,4
<b>Cp2</b>	4	4,3	3,8	3,3
<b>Cp3</b>	4,3	4,3	3,6	3,2
<b>Cp4</b>	4,2	4,1	3,5	3,4
<b>Cp5</b>	4,3	4	3,6	3,2
<b>Cp6</b>	4	4	3,2	3,3
<b>Cp7</b>	4,1	4,6	3,6	3,5
<b>Cp8</b>	4,5	4,3	3,4	3,3
<b>Cp9</b>	4,3	4,2	3,2	3,4
<b>Cp10</b>	4,2	4	3,4	3,2
<b>Moyenne</b>	4,2	4,2	3,5	3,3
<b>Maximum</b>	4,5	4,6	3,8	3,5
<b>Minimum</b>	4	4	3,2	3,2
<b>Ecart type</b>	0,18	0,21	0,19	0,1
<b>CV (%)</b>	4,3	5	5,4	3
<b>Intervalle de confiance de la dureté moyenne à 5% de risque (kPa)</b>	4 à 4,4	4 à 4,4	3,3 à 3,6	3,1 à 3,5

En se référant au (Tableau IV.11), on note que les Cp de 100-200 µm et 200-300 µm qui ont une dureté moyenne de 4,2 kPa sont plus dures que les Cp de 300-400 µm et 400-500 µm qui ont une dureté moyenne de 3,3 kPa à 3,5 kPa.

Les CV des 10 Cp de 400  $\mu\text{m}$  (3 %) étant inférieurs à celles des 10 Cp de 100-200  $\mu\text{m}$ , 200-300 et 300-400  $\mu\text{m}$  (4,3 à 5,4 %).

On conclut que la répartition de duretés des Cp 400  $\mu\text{m}$  est plus uniforme que celle des Cp 100-200  $\mu\text{m}$ , 200-300 et 300-400  $\mu\text{m}$  qui ont des valeurs de duretés qui sont plus ou moins dispersées que ceux des Cp 400-500  $\mu\text{m}$ .

#### IV.10.9.5. Test de Friabilité

**Tableau IV.12 :** Masse totale des 20 Cp des 4 Formulations de d'Atriplex Halimus avant et après le test de friabilité.

<b>Formulation</b>	<b>Masse totale des 20 Cp avant l'essai (g)</b>	<b>Masse totale des 20 Cp après l'essai (g)</b>
Cp 1 100-200 $\mu\text{m}$	4,66	4,65
Cp 2 200-300 $\mu\text{m}$	5,06	5,02
Cp 3 300-400 $\mu\text{m}$	4,78	4,78
Cp 4 400-500 $\mu\text{m}$	4,68	4,68

**Tableau IV.13** Perte de masse des 20 Cp des 4 Formulations de d'Atriplex Halimus avant et après le test de friabilité.

<b>Formulation</b>	<b>Perte de masse des 20Cp (mg)</b>	<b>Perte de masse des 20 Cp en (%) de masse totale initiale</b>	<b>Norme pour la perte de masse de 20 Cp</b>
Cp 1 100-200 $\mu\text{m}$	0,01	0,2	$\leq 1\%$
Cp 2 200-300 $\mu\text{m}$	0,04	0,8	$\leq 1\%$
Cp 3 300-400 $\mu\text{m}$	0	0	$\leq 1\%$
Cp 4 400-500 $\mu\text{m}$	0	0	$\leq 1\%$

La perte de masse des 20 Cp des lots contrôlés est (0,2 %) et (0,8) pour les formulations de 100-200  $\mu\text{m}$  et 200-300  $\mu\text{m}$ , et pour les formulations de 300-400  $\mu\text{m}$  et 400-500  $\mu\text{m}$  aucune perte n'a été observé, étant toutes les quatre inférieures à 1%,

On conclut en se référant à la PE-06, que tous les Cp satisfont à l'essai de friabilité. Cependant, il faut noter, en se référant à la perte de masse de chaque formulation que les Cp de 100-200  $\mu\text{m}$  et 200-300  $\mu\text{m}$  sont légèrement plus friables que ceux de 300-400  $\mu\text{m}$  et 400-500  $\mu\text{m}$ .

#### IV.10.9.6. Test de désagrégation

**Tableau IV.14** : Résultats du test de désagrégation pour 6 Cp de chaque lot

Contrôlé

Formulation	Cp 1 100-200 $\mu\text{m}$	Cp 2 200-300 $\mu\text{m}$	Cp 3 300-400 $\mu\text{m}$	Cp 4 400-500 $\mu\text{m}$
Paramètres				
Temps de désagrégation	6 min et 13 s	6 min et 20 s	6 min et 43 s	6 min et 57 s

Etant donné qu'au bout de 6 minutes de fonctionnement de l'appareil de désagrégation, on ne retrouve plus de résidus de Cp des 4 formulations sur la grille, on conclut en se référant aux normes de la PE-06, que les Cp d'*Atriplex Halimus L* satisfont au test de désagrégation.

#### IV.11. Etude du taux de Gonflement et d'érosion

Les Figures suivantes montrent l'effet du gonflement sur les comprimés au pH 1.2



**Figure IV.12** : effet du gonflement (pH 1.2) sur les comprimés de (100-200  $\mu\text{m}$ ) jusqu'au 10 min d'étude.



**Figure IV.13 :** effet du gonflement (pH 1.2) sur les comprimés de (200-300  $\mu\text{m}$ ) jusqu'au 7 min d'étude.

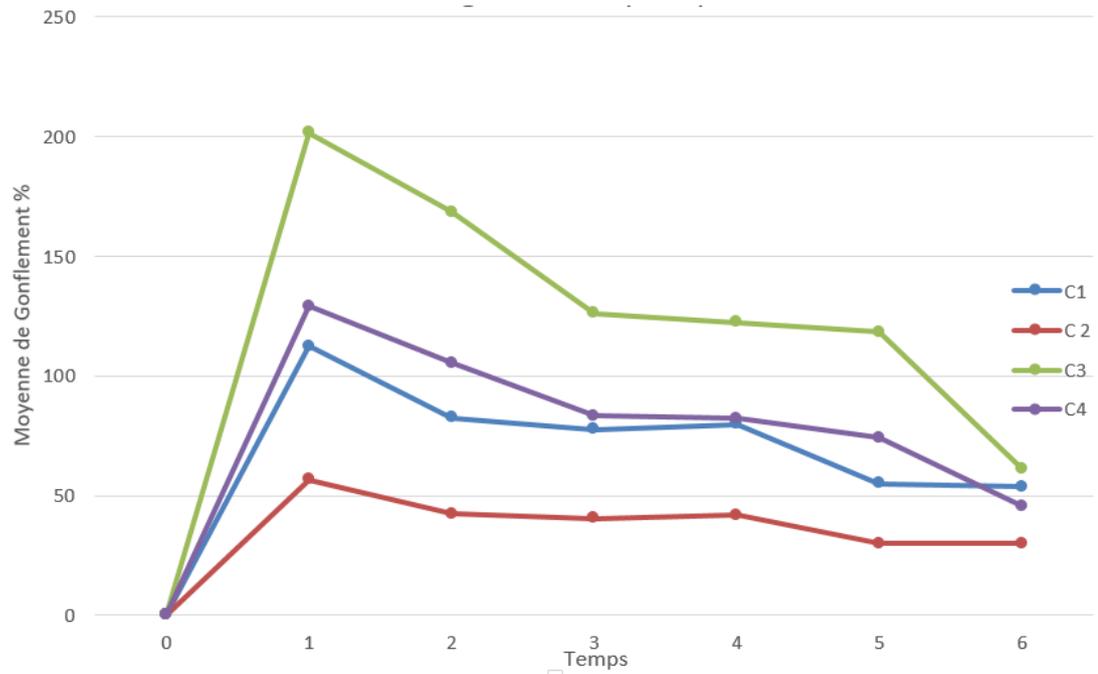


**Figure IV.14 :** effet du gonflement (pH 1.2) sur les comprimés de (300-400  $\mu\text{m}$ ) jusqu'au 7 min d'étude.



**Figure IV.15 :** effet du gonflement (pH 1.2) sur les comprimés de (400-500  $\mu\text{m}$ ) jusqu'au 7 min d'étude.

Le graphique sur la figure (IV.16) présente l'étude du gonflement des Cp



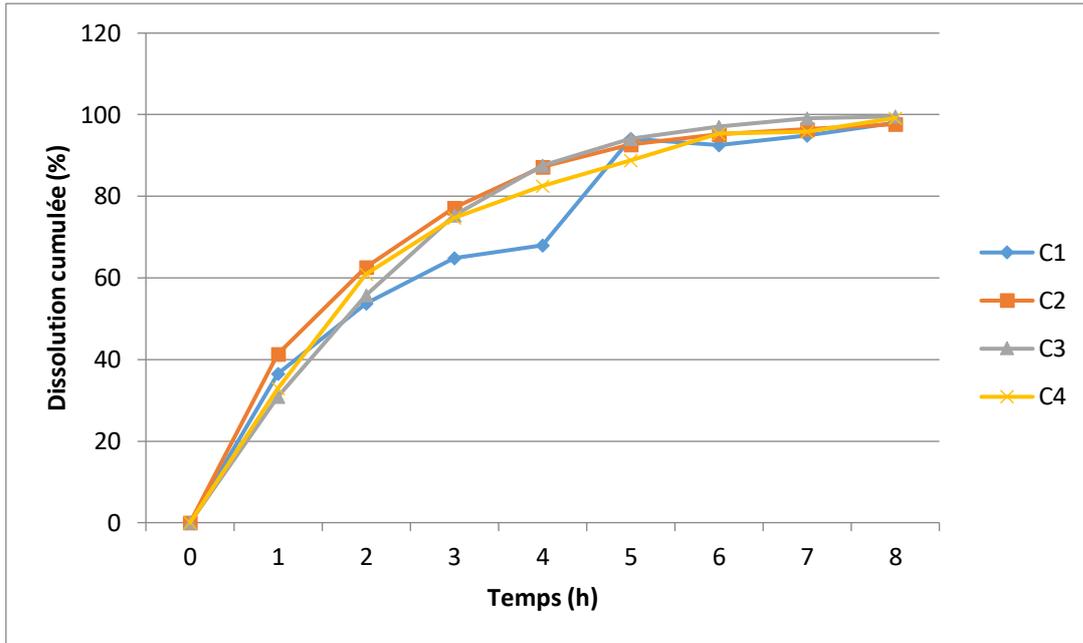
**Figure IV.16 :** Etude du gonflement des Cp pour le pH de 1,2

Tous les comprimés conformes ont la capacité de se gonfler, de manière générale le maximum de gonflement est atteint après 1 minute de contact avec le milieu gastrique, ensuite il comment a diminuer progressivement.

Le comprimé C3 (300-400 $\mu$ m) présente le plus grand taux de gonflement comparé aux autres comprimés. Ce gonflement est dû principalement à la taille du grain qui permet de se gonfler sans pour autant subir une forte érosion. (**Annexe 3**)

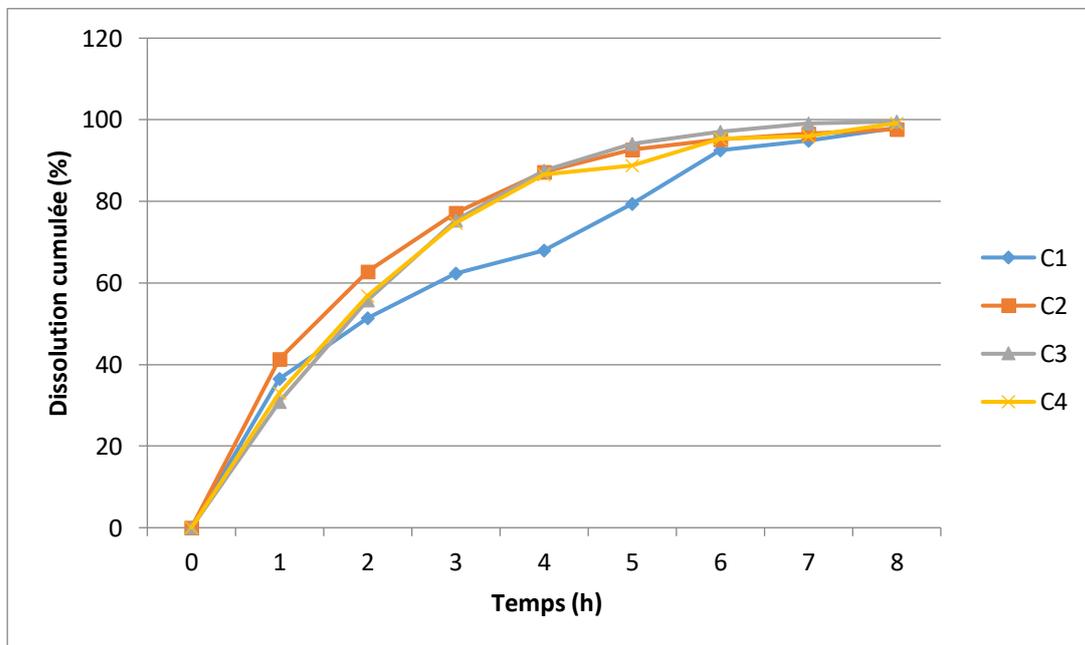
#### **IV.12. Étude de la cinétique de dissolution in-vitro**

Pour la procédure générale, le graphique (figure IV.17) représente la cinétique de dissolution cumulée des quatre formulations (Cp).



**Figure IV.17 :** étude de la cinétique de dissolution in-vitro

La figure (IV.18), représente l'étude de la cinétique de dissolution enzymatique



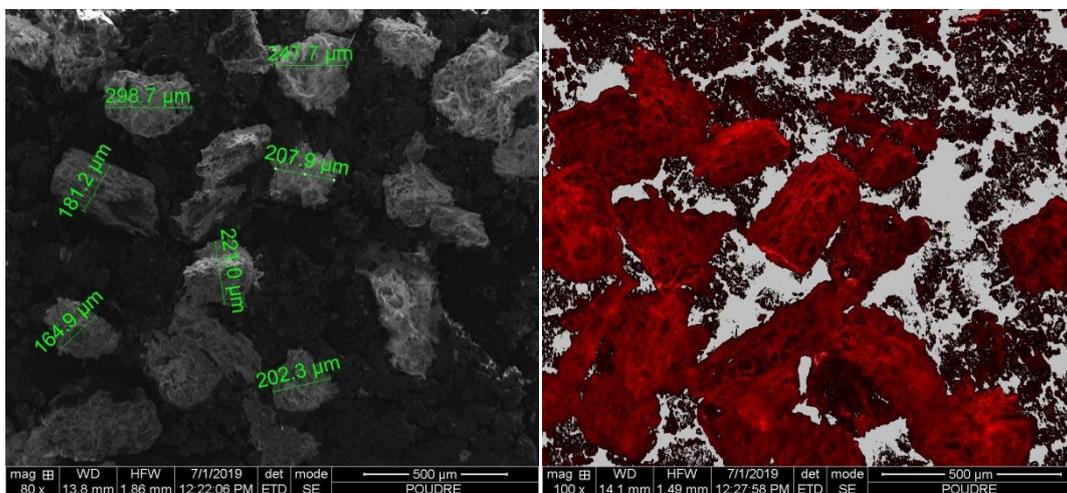
**Figure IV.18 :** étude de la cinétique de dissolution in-vitro

La cinétique de dissolution suit une évolution rapide, après 8h de dissolution, la majorité des composés bioactive sont dissout à partir de la matrice cellulosique.

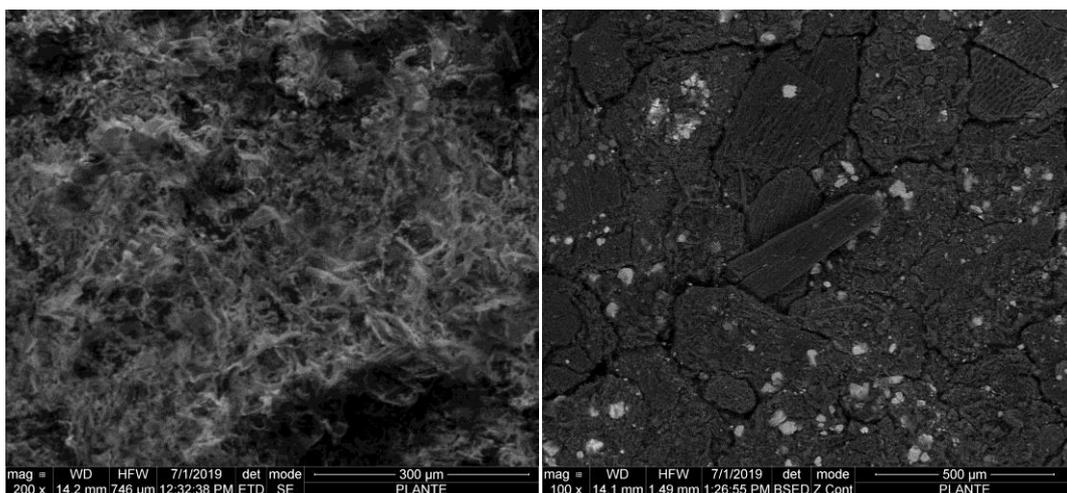
La dissolution dans le milieu enzymatique est pratiquement plus accélérée que la dissolution classique. Cette accélération est due à la digestion de la matrice des granules des poudres par les enzymes.

#### IV.13. Caractérisation du comprimé par microscopie électronique à balayage

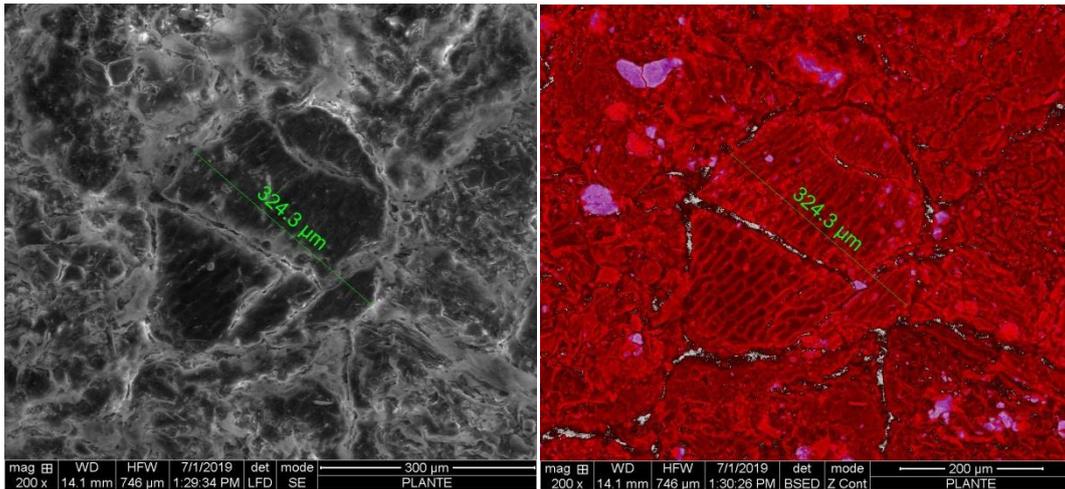
Les figures suivantes montrent les différentes microphotographies obtenues par microscopie électronique à balayage.



**Figure IV.19 :** microphotographies de la poudre de plante.



**Figure IV.20 :** microphotographies de la surface du comprimé et de la matrice interne du comprimé.



**Figure IV.21** : microphotographies d'un microgranules de cellulose non-déformable.

La figure (IV.19) représente des microphotographies de la poudre de plante, elle est composée de microparticules de taille pratiquement homogène avec une grande variation de la morphologie (les particules sphériques, cylindriques...)

En utilisant un détecteur ETD avec un filtre rouge nous permet de voir les fibres de cellulose composant principale de la poudre de plante.

La figure (IV.20 gauche) représente la surface du comprimé et la figure (IV.20 droite) représente la matrice du comprimé, la surface est hétérogène et l'intérieur est composé de microgranules de poudre compacté entre eux.

On distingue deux types de microgranules ce qui sont déformés (figure IV.20 gauche) et ceux qui présentent des fissures et parfois même des cassures (figure IV.21).

Effectivement, la cellulose est un polymère naturel qui n'est pas compressible [78], mais dans notre étude nous avons pu prouver que lorsque ce polymère est mélangé aux autres métabolites végétales peut subir une compression directe.

## CHAPITRE V

### ***L'ATRIPLEX HALIMUS L* POUR LE TRAITEMENT DES KYSTES OVARIENS**

#### **DE L'ETHNOPHARMACOLOGIE A L'ETUDE *IN VIVO***

### **V.1. Etude ethnopharmacologique**

Afin de recenser l'utilisation de la plante d'*Atriplex halimus L* par les femmes souffrante des kystes ovariens dans le territoire national, une enquête ethnopharmacologique a été menée sur à l'aide d'un questionnaire, entre le mois Février et le mois de Juin 2019.

#### **V.1.1. Population étudiée**

L'enquête a été effectuée auprès de 100 patientes souffrant des kystes ovariens. L'interview a été réalisée chez les médecins gynécologues, l'entourage quotidien et aussi sur les réseaux sociaux.

Toutes les patientes interrogées ont été informés sur l'objectif de cette étude.

#### **V.1.2. Questionnaire**

Le formulaire du questionnaire de l'enquête (**Annexe 4**) se divise en trois parties permettant de récolter des informations portant sur le malade, sur la maladie et des questions liées à l'utilisation de la plante étudiée.

- L'informant : âge, niveau académique.
- La maladie : type du kyste.
- L'information sur la plante :
  - Fréquence d'utilisation de la plante ;
  - Parties utilisées : feuilles, partie aérienne ;
  - Moyen de prise : infusion, poudre, feuilles fraîches ;
  - Efficacité de la plante d'après les patientes questionnées.

#### **V.1.3. Acquisition du résultat et étude statistique**

A l'aide du questionnaire, l'enquête a permis de collecter des informations sur le profil des personnes enquêtées (âge, niveau académique) et de recueillir des informations précises

sur la pratiques thérapeutiques utilisées par la population du pays, notamment la partie utilisée, le mode de préparation de d'*Atriplex halimus L.*

## **V.2. Etude des données cliniques**

### **V.2.1 Population étudiée**

Notre investigation a été portée sur une cohorte de 6 femmes ayant des kystes ovariens dans les Wilayas de Blida et Alger.

La plante *Atriplex halimus L* (el ktéf) a été utilisée par nos patientes volontairement comme un traitement phytothérapeutique

### **V.2.2. Questionnaire**

Les 6 femmes ont été interrogées sur quelques questions liées aux :

- Informations personnelles : âge, poids
- La maladie : taille, type et nombre des kystes.
- Utilisation de la plante : moyen de prise et durée.
- Efficacité de la plante d'après les patientes questionnées.

### **V.2.3. Traitement des donnés**

Les 6 femmes ont joint des échographies d'avant et après traitement, et quelques patientes ont joint aussi les bilans sanguins hormonaux.

Ces données sont présentées dans (**Annexe 5**).

**NB** : certaines photos sont médiocres, car elles étaient prises par les patientes.

## **V.3. Effet de l'*Atriplex halimus* sur les kystes ovariens des rats wistar induits par le létrozole**

### **V.3.1. Animaux**

Dans la présente étude, 36 rats wistar matures, non enceintes, âgés de 10 semaines et pesant 150 à 200 g ont été utilisés. Tous les rats ont été obtenus de l'institut pasteur, Alger, Algérie, et mis en quarantaine pendant au moins 2 semaines. Les rats ont été placés dans une pièce entre 21 et 24 ° C et 40 à 45% d'humidité dans des conditions de cycles lumière-obscurité de 12 h à l'animalerie du Centre de recherches et développement du groupe pharmaceutique Sidal, Alger, Algérie. Au cours de la période expérimentale, les rats ont été nourris à volonté avec de la nourriture en granulés et de l'eau. L'expérience a été menée

conformément aux instructions du Guide sur le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire et a été approuvée par le Comité d'éthique sur les animaux d'expérimentation de l'AASEA (Association Algérienne des Sciences en Expérimentation Animale).



**Figure V.1 :** Gavage des Rats Wistar

### V.3.2. Procédure d'étude

Les 24 rats ont reçu du létrozole (Femara, Novartis, Alger, Algérie) dissous dans 0,5% de carboxyméthylcellulose (CMC) par gavage oral à des concentrations de 1 mg / kg/ jour (poids vif) ; la période de traitement était de 21 jours.

Le létrozole est un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien qui bloque la synthèse des œstrogènes à partir de la testostérone et induit le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) chez les rats femelles [79]. La dose de létrozole qui affecte la physiologie ovarienne et entraîne la formation de follicules kystiques a été choisie selon l'étude précédente de [80].

Pendant cette période, le cycle estreux a été surveillé quotidiennement avant et après traitement et évalué en analysant la proportion relative de leucocytes et de cellules épithéliales et cornifiées au microscope avec coloration de Giemsa.

Tous les rats ont été répartis au hasard dans les quatre groupes suivants, composés chacun de six rats : (i) groupe physiologique, (ii) groupe témoin négatif (Létrozole), (iii) groupe de traitement I préventif (poudre d'*Atriplex halimus*, 500 mg / kg / jour) et (iv) groupe de traitement II curative (extrait d'*Atriplex halimus*). Ces substances ont été appliquées pendant 21 jours. Toutes les molécules ont été administrées par gavage oral.

**Tableau V.1** : Design expérimentale de l'étude in-vivo.

Group e	Nom	Létrozole	Traitement
1	Physiologique	Non	-
2	Témoin négatif	Oui	-
4	Traitement préventif	Oui	500mg de plante /kg/j
5	Traitement curatif I	Oui	500mg de plante /kg/j

### V.3.3. Mise en évidence des kystes ovariens par échographie

Les kystes ovariens des animaux de chaque groupe ont été recensés avant le sacrifice en utilisant un échographe XARIA.

### V.3.4. Fin de la procédure

Tous les rats ont été sacrifiés 24 h après la dernière dose de traitement. Des échantillons de sang ont été prélevés par ponction cardiaque. Le sérum était séparé et conservés au congélateur à 20 ° C pour la détermination des niveaux de gonadotrophines, de stéroïdes, de cytokines, du profil lipidique, de la leptine et de la glycémie.



**Figure V.2** : Tubes portant le sang à prélever

### V.3.5. Estimation de la taille des ovaires

Avant sacrifice, les animaux ont été pesés, ensuite les organes génitaux ont été extériorisés et pesés après autopsie, la photo de l'appareil reproducteur femelle de l'espèce *Ratus norvegicus* est représenté dans la figure

Le calcul a été réalisé en utilisant l'équation suivante :

$$100 - \left[ \left( \frac{\text{Poids corporel} - \text{Poids des deux ovaires}}{\text{Poids corporel}} \right) * 100 \right] \quad (8)$$

### V.3.6. Examen histologique des ovaires

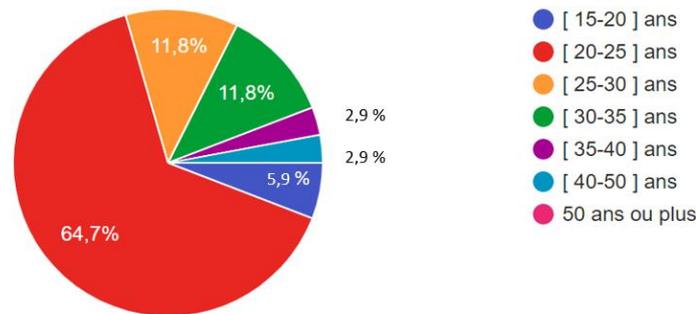
Les ovaires étaient fixés dans du formol tamponné à 10%; après traitement, ils ont été noyés dans de la paraffine puis sectionnés avec une épaisseur de 5 mm. Les lames ont été colorées à l'hématoxyline – éosine (HE). Les structures pathologiques et physiologiques dans les ovaires ont été classifiées à l'aide des sections colorées à l'HE avec un microscope optique et un système d'analyse d'image.

## V.4. Résultats et Discussion

### V.4.1. Etude Ethnopharmacologique

#### V.4.1.1. Acquisition du résultat et étude statistique

##### a. L'âge et le niveau académique des patientes :



**Figure V.3 :** Répartition de la fréquence d'utilisation de l'*Atriplex halimus L* par classe d'âge dans le territoire National

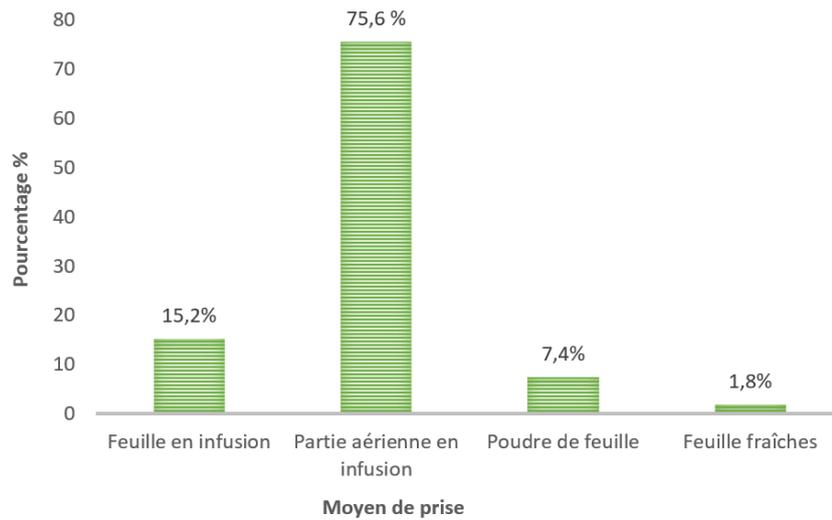
L'analyse des données obtenus a montré que les femmes d'âge [20-25] ans ont un taux d'utilisation de *L'atriplexe halimus L* de 64.7%, viennent ensuite les tranches d'âge [25-30], [30-35] avec un taux de 11.8% et enfin les tranches de [35-40] et [40-50] avec un taux de 2.9%. La connaissance des usages de cette plante médicinale et ses propriétés sont généralement acquise suite à une longue expérience accumulée et transmise de génération à l'autre.

D'après notre investigation, la majorité des usagères sont des universitaires ou avec un niveau académique avancé, ceci reflète leurs intérêts à la phytothérapie pour limiter la prise de médicaments de synthèse.

##### b. Moyen de prise de la plante *d'Atriplex Halimus L*

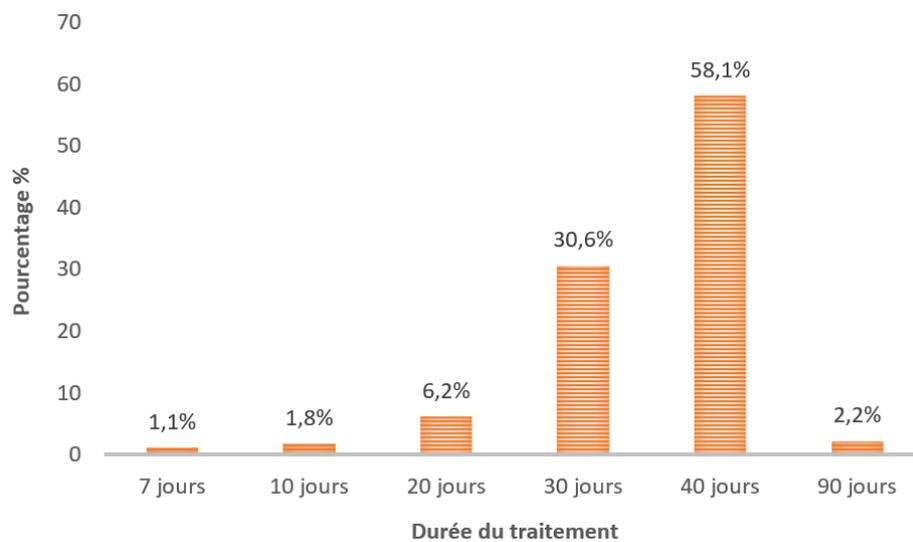
Dans notre étude, la prise de la partie aérienne en infusion reste le moyen le plus dominant sur tout le territoire avec un taux de 75,6 %, suivi par l'infusion des feuilles 15,2% et l'utilisation de la poudre de feuille 7,4%.

Les feuilles fraîches sont utilisées spécialement par les femmes des Hauts plateaux et de Sahara, ce qui explique le faible taux de 1,8%.



**Figure V.4 :** Classement des moyens de prise de la plante *d'Atriplex Halimus L* dans le territoire national

### c. Durée de Traitement

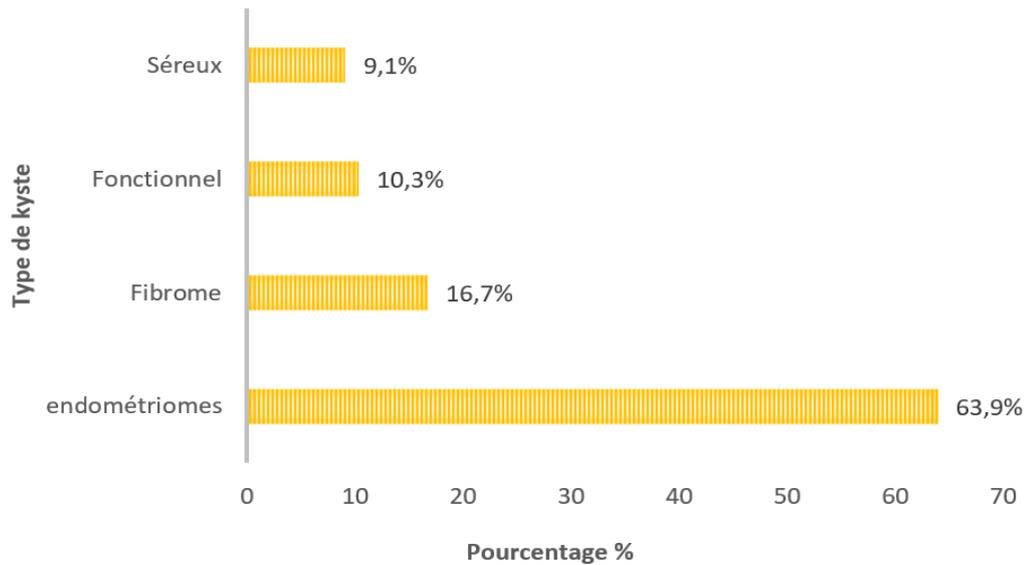


**Figure V.5 :** Classement des durées de traitement par l'*Atriplex Halimus L* dans le territoire national

Le classement des durées de traitement par l'*atriplex Halimus L* a montré que la majorité des patientes ont utilisé la plante aux alentours de 30 et 40 jours à des taux respectivement de (30,6 et 58,1 %).

Pour les autres durées, le pourcentage ne dépasse pas les 7 % des femmes interrogées.

#### d. Types de Kyste



**Figure V.6 :** Classement des types de kystes des patientes interrogées

Selon cette étude, les kystes type endométriome représente 63,9 % des kystes traités suivi par les Fibrome à un taux de 16,7 %, et les autres types de kyste fonctionnel et séreux ont un taux aux alentours de 10 %.

Ces résultats sont conformes à ceux étudié auparavant par [35].

#### V.4.2. Etude clinique

Les résultats du questionnaire sur la cohorte de 6 femmes est résumé dans le Tableau (Annexe 6).

Ils montrent que l'ensemble des 6 femmes avaient des kystes ovariens différents avec des diamètres différents.

Leur moyen de prise était le même mais pour des périodes qui varient entre 5 jours et 90 jours.

Elles affirment qu'aucun traitement chimique n'a été prescrit au même temps qu'elle prenait la plante, ce qui confirme son efficacité pour le traitement des kystes ovariens.

### V.4.3. Effet de *Atriplex halimus* sur les kystes ovariens des rats wistar induits par le létrozole

#### V.4.3.1. Fin de la procédure (sacrifice des rats)



Figure V.7 : organes du rat wistar sacrifié



Figure V.8 : Utérus du rat wistar et les ovaires

#### V.4.1.2. Estimation de la taille des ovaires

Les tableaux suivants montrent la variation de la taille des ovaires des rats utilisés.

**Tableau V.2 :** Estimation de la taille des ovaires des rats physiologiques

<b>Rats physiologique</b>	<b>Poids corporel (g)</b>	<b>Poids ovaire gauche (mg)</b>	<b>Poids ovaire droit (mg)</b>	<b>Poids des deux ovaires (mg)</b>	<b>Estimation de la taille des ovaires (%)</b>
<b>1</b>	119	79,8	46,7	126,5	0,10
<b>2</b>	120	57	33	90	0,07
<b>3</b>	122	77,2	43,2	120,4	0,09
<b>4</b>	125	49,7	24,2	73,9	0,06
<b>5</b>	135	45,9	31,9	77,8	0,06
<b>6</b>	136	96,8	54,2	151	0,11

**Tableau V.3 :** Estimation de la taille des ovaires des rats témoins négatifs

<b>Rats Témoin négatif</b>	<b>Poids corporel (g)</b>	<b>Poids ovaire gauche (mg)</b>	<b>Poids ovaire droit (mg)</b>	<b>Poids des deux ovaires (mg)</b>	<b>Estimation de la taille des ovaires</b>
<b>1</b>	125	74,4	65,6	140	0,11
<b>2</b>	140	165,5	137,6	303,1	0,22
<b>3</b>	141	102,7	92,1	194,8	0,14
<b>4</b>	150	74,7	65	139,7	0,09
<b>5</b>	156	132,7	112,9	245,6	0,16
<b>6</b>	176	162,5	131,9	294,4	0,17

**Tableau V.4 :** Estimation de la taille des ovaires des rats traitements préventifs

<b>Rats Traitement préventif</b>	<b>Poids corporel (g)</b>	<b>Poids ovaire gauche (mg)</b>	<b>Poids ovaire droit (mg)</b>	<b>Poids des deux ovaires (mg)</b>	<b>Estimation de la taille des ovaires</b>
<b>1</b>	129	70,8	55,5	126,3	0,09
<b>2</b>	146	95,2	65	160,2	0,11
<b>3</b>	160	94,6	71,8	166,4	0,10
<b>4</b>	167	91,1	84,9	176	0,10
<b>5</b>	194	98,8	82,8	181,6	0,09
<b>6</b>	201	100,6	90,1	190,7	0,09

La pesée du poids corporel dans le groupe de Rats témoin négatif a montré que le traitement par létrozole a augmenté le poids corporel par rapport au groupe de Rats traitement préventif et au groupe physiologique.

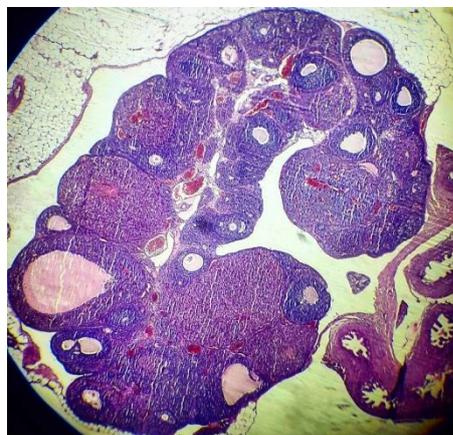
Les résultats obtenus à partir des pesées du poids des ovaires ont montré que ce dernier augmente après l'induction du syndrome des ovaires polykystiques. Ensuite, *l'Atriplex Halimus L* a réduit de manière significative la grande taille des ovaires polykystiques par rapport aux ovaires du groupe de Rates induite par Létrozole.

#### V.4.1.3. Examen histologique des ovaires

L'étude histopathologique des tissus ovariens a montré les résultats suivants :

##### a. Lots des rats physiologiques

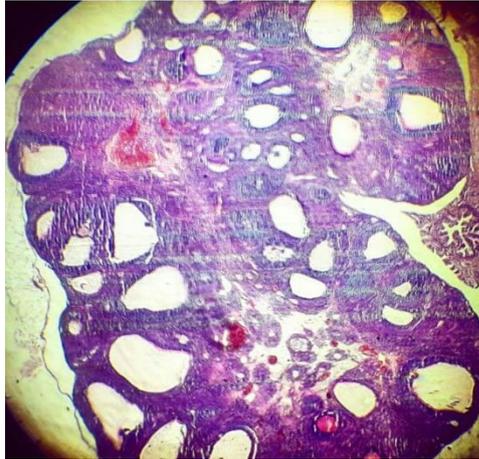
La structure histologique de l'ovaire physiologique représente une structure tissulaire homogène sans aucune lésion particulière, La distribution des follicules des différents stades est homogène tout au long du tissu ovarien et les follicules présente un contenu dense coloré (rose claire).



**Figure IV.9** : Structure de l'ovaire physiologique

##### b. Lots des rats témoins négatifs

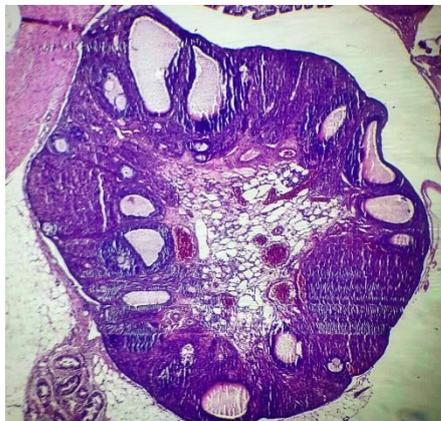
L'étude histologique du témoin négatif traité par le létrozole présente une diminution du nombre de follicules et apparition d'un nombre très important de kystes ovariens, leur texture est conjonctive, lâche (pas de paroi rigide) qui est un signe de présence de liquide à l'intérieur des kystes.



**Figure IV.10** : Structure de l'ovaire témoin négatif

**c. Lots des rats traitements préventifs**

L'effet préventif de *Atriplex Halimus L* contre la formation des kystes ovariens provoqués par chimiothérapie par voie orale (létrazole) a été confirmé avec succès. L'étude histologique des ovaires a montré une structure parfaitement physiologique avec présence de follicules normaux et absence total de kystes ovariens.



**Figure IV.11** : Structure de l'ovaire témoin préventif

## CONCLUSION GENERALE

*L'Atriplex Halimus L* est une plante riche en matière minérale principalement le chlore (65%) et le potassium (24%), mais aussi riche en matière organique principalement les flavonoïdes, les coumarines et les acides phénoliques.

Lors de ce travail, nous avons pu réaliser la compression directe de la poudre d'*Atriplex Halimus L* sans l'ajout d'aucun excipient à une force de compression supérieur ou égale 14 kN qui a permis la formation d'un comprimé de dimension de 1 cm de diamètre et d'un poids environ 250 mg.

En seconde partie, nous avons estimé l'utilisation de cette plante en Algérie sur 106 cas, suite à un questionnaire, et ça a montré que *l'Atriplex Halimus L* est utilisée par voie orale et l'une des meilleures manières de l'utiliser est la poudre directe de la plante, ces résultats ont été confirmés par un recensement clinique.

Enfin, nous avons pu mettre en évidence pour la première fois l'effet de *l'Atriplex* sur les kystes ovariens, suite aux résultats positifs de l'examen histologique réalisé sur les rats Wistars.

La principale perspective de ce travail est entrain de ce réalisé actuellement, on suit toujours un lot d'animaux déjà atteint du SOPK, nous sommes en train de le traiter pendant 45 jours.

La deuxième perspective sera une étude sérieuse sur des êtres humains dans l'optique de développement d'un médicament à base d'*Atriplex Halimus L*.