

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 EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire :

Formulation de nano dispersions à base de l'huile essentielle de
laurier noble pour le traitement des dermatophytoses

Présenté par :

BOUDJEMAA Manel

NACI Ines

Encadré par :

Dr. NAIT BACHIR .Y

Année universitaire : 2022/2023

Résumé

Ce travail est divisé en trois parties : l'optimisation de l'extraction d'huile essentielle, la préparation du tragacanth aldéhyde et l'optimisation de la formulation. Les résultats ont démontré que le meilleur rendement d'extraction a été obtenu avec un temps d'extraction de 60 minutes et une puissance de chauffage de 700 W. La préparation du tragacanth aldéhyde a présenté un rendement de 79% et la caractérisation a confirmé la formation de la liaison C=O caractéristique de la fonction aldéhyde. Enfin, l'optimisation de la formulation a permis d'obtenir des particules de taille adaptée, des systèmes électriquement stables et un temps de formation de film optimal.

Abstract

This work is divided into three main parts. Firstly, the optimization of the essential oil extraction process was carried out using a designed experiment. The results showed that the optimum yield was achieved with an extraction time of 60 minutes and a microwave heating power of 700 W. The analysis of factors and their interactions revealed that the extraction time had a positive effect, while the microwave heating power had a negative effect on the yield. Secondly, the preparation and characterization of tragacanth aldehyde were performed, demonstrating a yield of 79% and the formation of the C=O bond characteristic of the aldehyde function. Lastly, the formulation process was optimized by evaluating different formulations in terms of particle size, zeta potential, and film formation time. The results showed particle sizes suitable for the study, electrically stable systems, and an optimal film formation time under certain conditions. In conclusion, this work successfully optimized the essential oil extraction process, prepared and characterized tragacanth aldehyde, and optimized the formulation process to obtain systems suitable for the intended application.

ملخص

ينقسم هذا العمل إلى ثلاثة أجزاء: تحسين استخلاص الزيوت العطرية، وتحضير الأدهيد الكثيراء، وتحسين التركيبة. أظهرت النتائج أنه تم الحصول على أفضل إنتاجية للاستخلاص عند زمن استخلاص قدره

60 دقيقة وقوة تسخين 700 وات. قدم تحضير الأدهيد الكثيراء عائداً قدره 79% وأكد التوصيف تكوين رابطة C=O المميزة لوظيفه الأدهيد. وأخيراً، أتاح تحسين التركيبة إمكانية الحصول على جزيئات ذات حجم مناسب وأنظمة مستقرة كهربائياً ووقتاً مثالياً لتكوين الفيلم

Remerciements

Au terme de notre travail, en premier lieu nous tenons à remercier le bon dieu le tout puissant de nous avoir donné la force et le courage, la volonté et la patience pour dépasser toutes les difficultés et d'accomplir et réaliser à bien ce travail.

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à notre promoteur Dr. NAIT BACHIR Yacine pour nous avoir honoré par la direction et le suivi de notre mémoire jusqu'aux derniers moments.

Nous remercions aussi les membres du jury pour leur présence et d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre co-promotrice Melle KORIBECHE Sabrina pour sa présence et son soutien tout au long de ce travail et sans oublier Mme SLAMANI Mounira et Mr Abdelli Amine pour leur aide et leurs conseils.

Et à tous les enseignants de l'université et de département de Génie des Procédés.

Nous ne saurons oublier enfin de remercier toutes les personnes qui ont aidés de près ou de loin, à la réalisation de ce travail, on leur dit merci infiniment.

« INES & MANEL »

Dédicace

Avec un énorme plaisir et une immense joie, que je dédie ce modeste travail

A mes chers parents qu'ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur soutien tout au long de mes études, sans eux ce travail n'aurait jamais vu le jour.

A ma chère sœur ASMA et mon cher beau-frère ZOUBIR qui m'ont encouragé pour aller jusqu'au bout.

A mes chers frères : SOFIANE et MEROUANE et chère belle-soeur LATIFA.

A mes aimables nièces et chers neveux

A ma chère binôme BOUDJEMAA Manel pour son soutien tout au long de ce projet.

Mes amies et plus particulièrement mes copines : HOUDA, et LAMIA en reconnaissance de leur aide, gentillesse et leur agréable compagnie.

A toute la promo de pharmacie industrielle

A tous ceux que j'estime

« NACI INES »

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

C'est tout simplement que je dédie ce mémoire de maitre :

A mes chers parents,

Mon père qui m'a soutenu tout au long de mon parcours universitaire.

Celle qui porte un cœur plein de tendresse et d'amour, à ma chère mère.

A mes chers grands parents, que dieu les gardes et les protèges.

A mes frère MOHAMED MAHDI et ABD ESSAMIE, ma chère sœur HADJER

Je vous souhaite que le bonheur dans la vie.

A mon deuxième père KHELFAOUI Redah.

Je dédie ce travail aussi, a ma deuxième famille, A mon mari GHERAIA Fouad qui ma toujours encouragé.

A mon beau-père, ma belle-mère, mes beaux-frères et mes belles-sœurs.

A ma binôme INES et mes aimables amies, AMIRA, NOUR EL-HOUDA et LAMIA pour leurs encouragements et tous les bons moments qu'on a passé

Merci d'être toujours avec moi

« BOUDJEMAA MANEL »

Table des matières

CHAPITRE 1	1
LES DERMATOPHYTOSES	1
1 Rappel sur la physiologie de la peau	3
1.1 Structure anatomique	3
1.2 Voies de pénétration du médicament à travers la peau	4
2 Les dermatophytoses	5
Définition	5
Classification	6
Mode de contamination	8
Facteurs favorisant les dermatophytoses	9
CHAPITRE 2	3
LES HUILES ESSENTIELLES	3
1 Les plantes médicinales	10
Définition de la phytothérapie	10
Les différentes thérapies à base de plantes	10
Les avantages	11
2 Les huiles essentielles	11
Définition	11
Composition chimique	12
Activité biologique des huiles essentielles	13
Méthodes d'extraction	14
Modes d'administration des huiles essentielles	16
Domaine d'utilisation des huiles essentielles	17
Propriétés pharmacologique	17
Précautions d'emploi	18
3 Laurus Nobilis	18
Origine du nom	18
Description botanique	19
Classification	20
L'utilisation médicinale	20
Les effets thérapeutiques d'huile essentielle de laurus nobilis	20
CHAPITRE 3	10

LES NANOEMULSIONS.....	10
1 Définition des nanoémulsions	22
2 Préparation des nanoémulsions	23
3 Facteurs influençant la préparation des nanoémulsions	24
4 Méthodes de préparation de nanoémulsions	25
Caractérisation des Nanoémulsions	27
La stabilité des nanoemulsions.....	28
Application des nanoémulsions.....	28
L'administration de médicaments.....	29
Cosmétiques	29
CHAPITRE 4.....	21
MATERIELS ET METHODES	21
1 Objectif	30
2 Matériels	30
Matériel végétal.....	30
Produits chimiques	30
3 Extraction de l'huile essentielle	30
Procédure générale	31
Détermination de rendement	31
Optimisation (plan d'expérience)	32
Conservation de l'huile essentielle obtenue.....	33
4 Préparation et caractérisation du tragacathe aldéhyde.....	33
Préparation du tragacathe aldéhyde	33
Caractérisation du tragacathe aldéhyde	34
5 Formulation de la nano-dispersion filmogène	35
Procédure générale	35
Optimisation du procédé.....	35
6 Caractérisation de la nano-dispersion filmogène	37
Analyse par granulométrie laser.....	37
Mesure du potentiel zêta.....	37
Détermination de l'aspect organoleptique de la nano-dispersion filmogène	38
Détermination de l'aptitude à l'étalement et du temps de formation du film ...	38
Détermination des caractéristiques du film.....	38

7	Etude de subtilité de la nano-dispersion filmogène.....	38
8	Activité biologique (approche théorique)	39
CHAPITRE 5.....		21
Résultats et discussions		21
1	Optimisation du procédé d'extraction de l'huile essentielle	40
	Résultats du plan d'expériences	40
	Effets des facteurs et leurs interactions sur le rendement	40
	Modélisation mathématiques et analyse statistique.....	41
	Prédiction des rendements.....	42
	Etude des coefficients R^2 , Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé.....	44
2	Préparation et caractérisation du tragacathe aldéhyde	45
	Préparation du tragacathe aldéhyde	45
	Caractérisation du tragacathe aldéhyde.....	45
3	Optimisation du procédé de formulation	46
	Résultats du plan d'expériences	46
	Effet des facteurs sur les réponses	48
	Modélisation mathématique du procédé et analyse statistique.....	49
	Prédiction des réponses.....	51
	Etude des coefficients R^2 , Q^2	53
4	Détermination de l'aspect organoleptique de la nano-dispersion filmogène ainsi que son aptitude à l'étalement	54
5	Détermination des caractéristiques du film.....	55
6	Etude de subtilité de la nano-dispersion filmogène.....	56
7	Activité biologique (approche théorique)	57
	Activité antidermatophytique des substances naturelles.....	57
	Activité antidermatophytique des huiles essentielles	58
	Activité antidermatophytique de l'huile essentielle de laurier	59
CONCLUSION GENERALE.....		40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		40

LISTE DES FIGURES

Figure 1 -1 : Anatomie de la peau	4
Figure 1 -2 : Voies possibles pour la pénétration du médicament à travers la peau.	5
Figure 1 -3: Origine des dermatophytes. T : Trichophyton ; M: Microsporum [14].....	8
Figure 2-1 : Structure chimique de l'Isoprène	12
Figure 2-2: schématisation de l'hydrodistillation	15
Figure 2-3: schématisation de l'extraction par entrainement à la vapeur.....	15
Figure 2-4: Aspect morphologique de <i>Laurus nobilis</i>	19
Figure 3-1 : Schéma du procédé de formulation de la nano-émulsion.....	22
Figure 3-2 : Schéma de principe de la formation d'une nanoémulsion à l'aide d'une homogénéisation à haute pression et d'ultrasons.....	26
Figure 3-3 : Une représentation schématique de Nanoémulsification spontanée	27
Figure 4-1: Montage pour l'extraction des huiles essentielles.....	31
Figure 4-2: Réaction de méthyle orange.....	34
Figure 4-3: Réaction de la gélatine avec la tragacanthé aldéhyde	35
Figure 5-1 : Effets des facteurs et leurs interactions sur le rendement d'extraction de l'huile essentielle.....	41
Figure 5-2: Surface de réponse montrant l'effet de la puissance de chauffage par les micro- ondes et le temps d'extraction sur le rendement d'extraction des huiles essentielles	43
Figure 5-3: Courbes d'isoréponses montrant l'effet de la puissance de chauffage par les micro-ondes et le temps d'extraction sur le rendement d'extraction des huiles essentielles, pour des valeurs fixes de la concentration de l'extrait au niveau 0 (1.5%) et la concentration des nitrates d'argent au niveau 0 (1.5 mM)	44
Figure 5-4 : Les coefficients R^2 , Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé.	45
Figure 5-5 : Les spectres FTIR de la gomme tragacanthé (bleu) et la tragacanthé aldéhyde (rose).....	46
Figure 5-6: Photographies des différentes formulations après leur préparation, étalement et décollement (après formation du film)	47
Figure 5-7: Effet des facteurs et leur interaction sur le diamètre moyen.....	48
Figure 5-8: Effet des facteurs et leur interaction sur le potentiel zêta.....	49
Figure 5-9: Effet des facteurs et leur interaction sur le temps de formation du film	49

Figure 5-10: Surface de réponse montrant l'effet du pourcentage de polymères et le ratio gélatine : tragacanthé aldéhyde sur le diamètre moyen	51
Figure 5-11: Surface de réponse montrant l'effet du pourcentage de polymères et le ratio gélatine : tragacanthé aldéhyde sur le potentiel zêta.....	52
Figure 5-12: Surface de réponse montrant l'effet du pourcentage de polymères et le ratio gélatine : tragacanthé aldéhyde sur le temps de formation du film	53
Figure 5-13: les coefficients R^2 , Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé.	54
Figure 5-14 : Photographie des formulations après la centrifugation à 3000 tours/min pendant 15 min.....	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 -1 : Les principaux dermatophytes et leur adaptation préférentielle	6
Tableau 2-1: Classification de Laurus Nobilis.[39]	20
Tableau 3-1 : Matériaux utilisés pour la préparation de nanoémulsions avec leurs propriétés.[44]	23
Tableau 4-1 : Manipulations du plan factoriel utilisé.....	32
Tableau 4-2: Matrice obtenue pour le pan factoriel complet	36
Tableau 5-1 : Matrice des reponses	40
Tableau 5-2: Analyse de la variance ANOVA pour les coefficients du modèle mathématique des rendements d'extraction des huiles essentielles	42
Tableau 5-3: Les coefficients R^2 , Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé	45
Tableau 5-4 : Matrice des réponses.....	46
Tableau 5-5: Analyse de la variance pour le diamètre moyen.....	50
Tableau 5-6 : Analyse de la variance pour le potentiel zêta	50
Tableau 5-7: Analyse de la variance pour le temps de formation du film.....	51
Tableau 5-8: les coefficients R^2 , Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé.	54
Tableau 5-9: Caractéristiques organoleptiques de la nano-dispersion filmogène et son aptitude à l'étalement	55
Tableau 5-10: Caractéristiques des films obtenus.....	56
Tableau 5-11: Résultats de l'étude de stabilité	56

LISTE DES ABREVIATIONS

% : Pourcentage

m²: Mètre carré

mm: Millimètre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HE : Huile essentielle

°C : Degré Celsius

µm : Micromètre

W : Watt

Kg : Kilogramme

kHz : kilohertz

SEDDS : systèmes d'administration de médicaments auto-émulsifiants

SNEDDS : systèmes d'administration de médicaments auto-nano-émulsifiants

SAXS: diffusion des rayons X aux petits angles

DLS : Dynamic light scattering (diffusion dynamique de la lumière)

DRX : Diffraction des rayons x

UV-vis : Ultraviolet-visible

pH : Potentiel hydrogène

INRF : institut national de recherche forestière

ml : Millilitre

g : Gramme

L : Litre

min: Minute

F : Facteur

Q : coefficient de prédiction

R : coefficient de corrélation

h : heure

N : Normal

µl : Microlitre

H : Hydrogène

C : Carbone

F : Fluor

P : Phosphore

FTIR : Infrarouge à transformée de Fourier

cm : Centimètre

QSP: Quantité supérieure pour

MET : Microscope électronique à transmission

KBr : Bromure de potassium

ZP : Potentiel Zeta

Kv : kilovolt

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Les dermatophytes sont des champignons filamenteux microscopiques qui se caractérisent principalement par leur affinité particulière pour la kératine. Ce sont des Eumycètes appartenant à la classe des Ascomycètes ; leur reproduction asexuée, observée sur les cultures du laboratoire, permet de décrire trois genres : Epidermophyton, Microsporum et Trichophyton. Ils sont à l'origine, chez l'homme et l'animal, de lésions superficielles touchant. Les infections causées par les dermatophytes sont relativement fréquentes.[1]

Dans le monde, les plantes ont toujours été utilisées comme médicaments. Ces derniers à base de plantes sont considérés comme peu toxiques et doux par rapport aux médicaments pharmaceutiques. Les industries pharmaceutiques sont de plus en plus intéressées par l'étude ethnobotanique des plantes.

A la fin du XIXe et au début du XXe siècle, plusieurs travaux scientifiques relataient de l'action antiseptique de plusieurs huiles essentielles. Depuis ce temps, l'utilisation des huiles essentielles s'est développée jusqu'à devenir depuis plus d'une vingtaine d'années, une sérieuse alternative à la médecine des antibiotiques dans les pathologies infectieuses.

L'huile essentielle de laurier, également appelée huile de feuille de laurier ou huile essentielle de laurier doux, aurait été utilisée dans la préparation de lotion capillaire pour son activité antipelliculaire et pour le traitement externe du psoriasis. Cette huile est généralement obtenue par hydrodistillation ou distillation à la vapeur. Cette technique, même lorsqu'elle n'induit pas de phénomènes importants d'hydrolyse et de dégradation thermique, donne dans tous les cas un produit présentant une odeur caractéristique.[2]

Le développement de la nanotechnologie a révolutionné tous les secteurs du monde, y compris l'agriculture, la chimie, la médecine, l'alimentation, la pharmacie et la pétrochimie. La nanoémulsion est le produit du développement des nanotechnologies dans le secteur de la santé, en particulier le domaine pharmaceutique. Les défis et certains avantages spécifiques d'être "nano" ont propulsé le niveau de recherche dans le domaine pharmaceutique à un sommet qui a abouti à de merveilleuses inventions qui ont une applicabilité énorme dans le bien-être des patients. [3]

A cet effet, nous avons proposé une application locale cutanée superficielle à base d'huile essentielle de LAURUS Nobilis.

Introduction générale

Il a été mené au niveau du laboratoire CHIMIE ORGANIQUE affilié au Département de génie des procédés, Faculté des sciences et technologies de l'université de SAAD DAHLEB BLIDA1.

La première étape de ce travail est l'optimisation des paramètres d'extraction de l'huile essentielle du laurier par le procédé innovant d'hydrodistillation assistée par microonde.

La deuxième étape de ce travail est la préparation des nano-dispersions filmogènes à base de gélatine et de tragacathe aldéhyde ainsi que l'optimisation des paramètres de son élaboration en utilisant un plan d'expériences. La caractérisation structurale des nano-dispersions filmogènes par granulométrie laser et zétamétrie sera effectuée et leur caractérisation organoleptique et pharmacotechnique sera également étudiée. A la fin une approche théorique des traitements des dermatophytoses sera abordée.

CHAPITRE 1

LES

DERMATOPHYTOSES

1 Rappel sur la physiologie de la peau

La peau constitue l'organe le plus grand du corps. Elle est composée de plusieurs couches de tissus, elle forme une barrière de protection de l'organisme contre le milieu extérieur comme les rayons solaires, mais assure également d'autres fonctions vitales:

- ✓ **Fonction immunologique** : elle abrite des cellules immunitaires spécialisées qui contribuent à la protection contre les infections et les maladies.
- ✓ **Régulation thermique** : La peau joue un rôle crucial dans la régulation de la température corporelle. Lorsque le corps est exposé à une chaleur excessive, les glandes sudoripares de la peau produisent de la sueur, qui s'évapore à la surface de la peau et aide à refroidir le corps.
- ✓ **Organe sensoriel** : La peau est un organe sensoriel complexe qui nous permet de percevoir et de réagir à différentes sensations. Les récepteurs sensoriels de la peau nous permettent de ressentir le toucher, la pression, la chaleur, le froid et la douleur.
- ✓ **Synthèse de vitamine D** : La peau est capable de produire de la vitamine D sous l'action des rayons solaires. Cette vitamine est essentielle à la santé des os et à de nombreuses fonctions biologiques dans le corps. [4]

1.1 Structure anatomique

La peau est le plus grand de tous nos organes: 1,73m² de surface pour 15% du poids corporel total. [5]

Elle est composée approximativement de 70% d'eau, 27% de protéines, 2% de lipides et près d'1% d'oligo-éléments. En d'autres termes, la peau est organe de revêtement très souple, résistant, imperméable constituant non seulement la couche corporelle protectrice externe. [6]

Les dermatophytoses

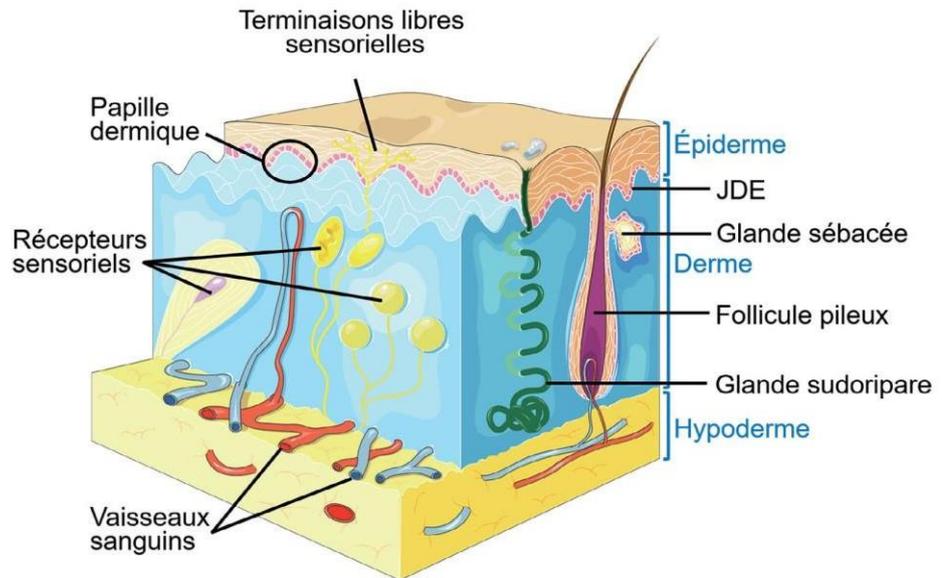


Figure 1-1 : Anatomie de la peau.

La peau est constituée de trois couches superposées :

- **L'épiderme** : qui contient la couche cornée; (0,05 à 1,5 mm d'épaisseur) est la couche la plus externe de la peau.
- **le derme** : (1,1–2,3 mm) se situe sous l'épiderme, il confère la force et élasticité à la peau.
- **l'hypoderme** : (10 mm) c'est la couche la plus profonde et qui garantit la protection contre les chocs physiques, l'isolation thermique. [7]

1.2 Voies de pénétration du médicament à travers la peau

Il existe deux voies possibles de pénétration du médicament à travers la peau :

- ✓ **La voie transépidermique** : elle implique le passage des molécules à travers la couche cornée de l'épiderme, barrière à la fois architecturale, multicouche et multicellulaire, et sa structure lipidique joue un rôle clé dans la régulation de la perméabilité cutanée. Les médicaments topiques, tels que les crèmes, les pommades et les patchs transdermiques, utilisent principalement cette voie pour être absorbés à travers la peau et atteindre la circulation systémique.
- ✓ **La voie transappendégée** : elle implique le passage des molécules à travers les glandes sudoripares et à travers les follicules pileux.

Les glandes sudoripares sont responsables de la production de la sueur, tandis que les follicules pileux sont les structures à partir desquelles les poils poussent. Les molécules peuvent utiliser ces voies annexes pour pénétrer dans la peau. Cette voie est

Les dermatophytoses

généralement moins utilisée que la voie transépidermique, mais elle peut être exploitée pour l'administration de certains médicaments spécifiques. [8]

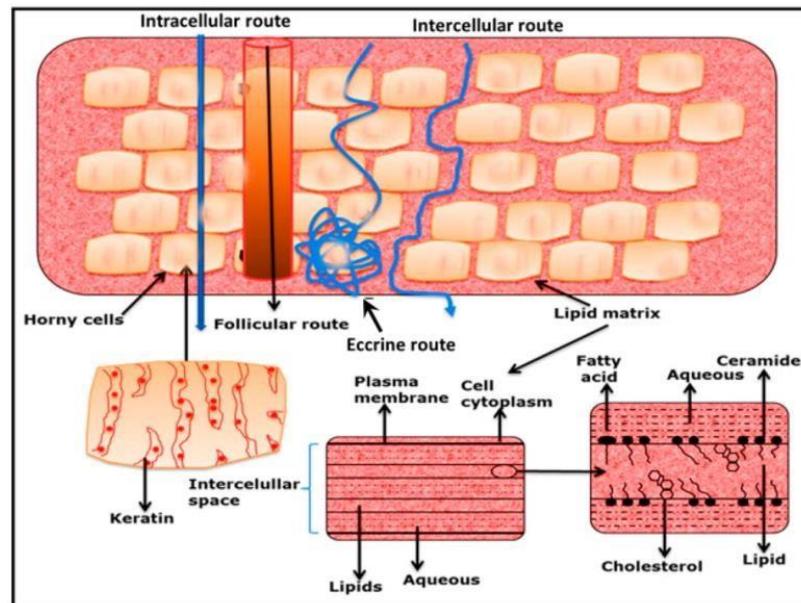


Figure 1-2 : Voies possibles pour la pénétration du médicament à travers la peau.

2 Les dermatophytoses

Les mycoses se définissent comme des maladies infectieuses dues au développement et à la multiplication de champignons pathogènes dans différents tissus et organes chez l'homme comme chez l'animal. [9]

Les agents de mycoses peuvent être endogènes ou exogènes :

- Les champignons endogènes : vivent habituellement à l'état saprophyte d'un organisme hôte, homme ou animal, et peuvent devenir pathogènes sous l'influence de divers facteurs favorisant qui affectent l'équilibre du milieu.
- Les champignons exogènes : cosmopolites vivent dans le sol, les végétaux ou les animaux et peuvent être contaminants. L'homme s'infeste de différentes façons : contact cutané, pénétration transcutanée, inhalation, ingestion, voie intraveineuse. [10]

2.1 Définition

Les dermatophytes sont des affections causées par des champignons filamenteux qui ont une affinité pour la kératine, une protéine présente dans les tissus de la peau, des cheveux, des poils et des ongles. Ces champignons sont également capables de dégrader la kératine, ce qui entraîne des lésions caractéristiques de la peau, des cheveux et des ongles.

Les dermatophytoses

Ces infections fongiques sont spécifiquement limitées à l'épiderme (la couche externe de la peau) et aux phanères, qui désignent les structures qui se développent à partir de l'épiderme, telles que les cheveux, les poils et les ongles. Les dermatophytes se nourrissent de la kératine présente dans ces tissus, ce qui provoque divers symptômes et altérations visibles. Elles atteignent la peau (épiderme) et les phanères (cheveux, poils et ongles). [11]

2.2 Classification

Les dermatophytes sont des champignons filamenteux, au thalle ou mycélium cloisonné produisant des spores (macroconidies, micronidies et chlamydoconidies).

Sur le plan taxonomique, les dermatophytes font partie de :

- Phylum : Ascomycotina
- Classe : Ascomycetes
- S. classe : Plectomycetidae
- Ordre : Onygenales
- Famille : Arthrodermataceae

Et on reconnaît trois (3) genres :

- Le genre *Microsporum*
- Le genre *Trichophyton*
- Le genre *Epidermophyton*

Les dermatophytes sont bien adaptés à la vie parasitaire (parasite de la peau et des phanères) en assimilant la kératine humaine et animale : ils sont qualifiés de kératinophiles et des kératinolytiques. [12]

Tableau 1-1 : Les principaux dermatophytes et leur adaptation préférentielle.

Espèces anthropophiles	
Genre <i>Microsporum</i>	- <i>M. audouinii</i> var. <i>langeronii</i> - <i>M. ferrugineum</i>

Les dermatophytoses

Genre Trichophyton	<ul style="list-style-type: none"> - T. tonsurans - T. violaceum - T. soudanense - T. rubrum - T. mentagrophytes var interdigital - T. scholeinii - T. concentricum
Genre Epidermophyton	<ul style="list-style-type: none"> - E. floccosum
Espèces zoophiles	
Genre Microsporum	<ul style="list-style-type: none"> - M. canis (chien, chat) - M. persicolor (petites rongeurs) - M. praecox (cheval) - M. equinum (cheval) - M. nanum (porc)
Genre Trichophyton	<ul style="list-style-type: none"> - T. mentagrophytes (lapin, petites rongeurs) - T. erinacei (hérisson) - T. equinum (cheval) - T. galinae (volaille) - T. verrucosum (bovins, ovins)
Espèces telluriques	
Genre Microsporum	<ul style="list-style-type: none"> - M. gypseum - M. fulvum
Genre Trichophyton	<ul style="list-style-type: none"> - T. mentagrophytes - T. terrestre - T. ajelloi

Les dermatophytoses

2.3 Mode de contamination

L'origine de la contamination par un dermatophyte est triple : le sol, l'animal et l'homme, on distingue trois groupes :

✓ **Les espèces anthropophiles** : Les espèces anthropophiles infectent avec prédilection l'homme et sont à l'origine d'infections contagieuses.

Leur transmission se fait par contact interhumaine, soit direct, soit indirect, par l'intermédiaire: ongles, cheveux, linge de lit, objets de toilette, serviettes, etc.

Parmi ces espèces citons : *Trichophyton rubrum*, *Microsporoum audouinii* et *Epidermophyton floccosum*.

✓ **Les espèces zoophiles** : Représentent principalement des pathogènes des animaux, qui transmises à l'homme accidentellement, tels que *Microsporoum canis* et *Trichophyton verrucosum*

✓ **Les espèces géophiles ou telluriques** : Elles se font par exposition au sol Et sont transmises à l'homme (marche pieds nus, jardinage, traumatismes)...ect. Exemple : *Microsporoum gypseum*. [13]

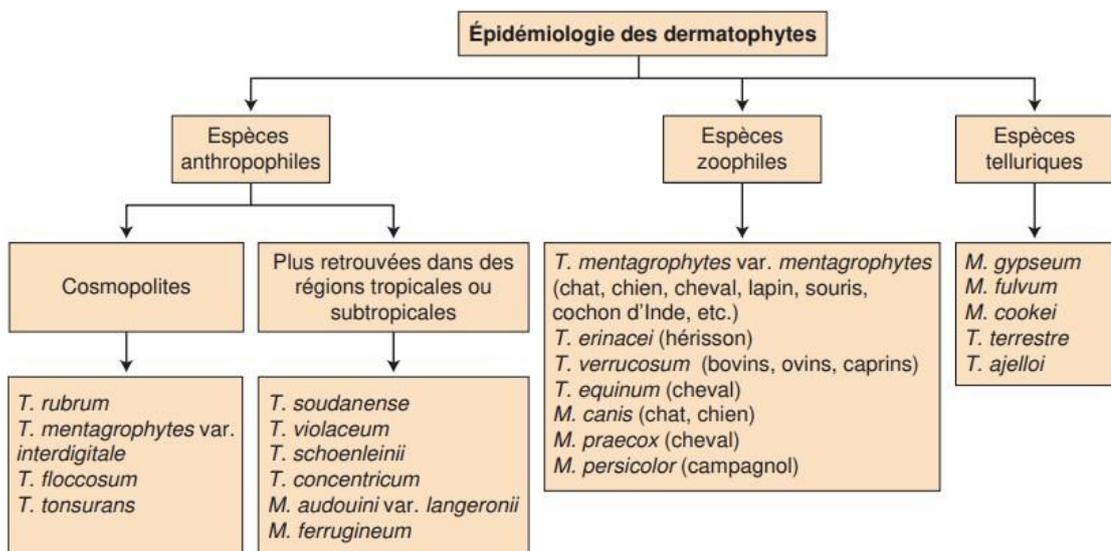


Figure 1-3: Origine des dermatophytes. T : Trichophyton ; M: Microsporoum [14]

Les dermatophytoses

2.4 Facteurs favorisant les dermatophytoses

Ils sont relativement nombreux :

- ✓ Facteurs cliniques, locaux et généraux : chaleur et humidité ; hygiène et mode de vie.
- ✓ Facteurs hormonaux.
- ✓ Modification du terrain, pathologies associées, immunodépression (sida), prise de médicaments (corticoïdes). [15] [16]

CHAPITRE 2

LES HUILES

ESSENTIELLES

1 Les plantes médicinales

Dans le monde, les plantes ont toujours été utilisées comme médicaments. Ces derniers à base de plantes sont considérés comme peu toxiques et doux par rapport aux médicaments pharmaceutiques. [17]

Aujourd'hui, Bien que la médecine moderne soit bien développée, les Algériens se voient de plus en plus réticents à l'égard des médicaments chimiques, ce qui entraîne un regain d'intérêt pour les médicaments à base de plantes. [18]

Malgré les multiples progrès de la médecine moderne, il y a un net regain d'intérêt vis-à-vis de la phytothérapie. Selon OMS (Organisation Mondiale de la Santé) plus de 80% de la population mondiale ont recours à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de la santé. [19]

2.5 Définition de la phytothérapie

Le terme de phytothérapie provient du grec *phyton* ("plante") et *therapeia* ("traitement"). Elle correspond à l'utilisation des plantes dans le but de traiter ou prévenir les maladies. Par utilisation des feuilles, fleurs et sommités fleuries, racines ou plantes entières. [20] (Moatti, 1990)

2.6 Les différentes thérapies à base de plantes

De nos jours il existe plusieurs spécialités, éventuellement combinées entre elles, qui utilisent les plantes à des fins médicales. Parmi les méthodes de phytothérapie on mentionne :

2.6.1 La phytothérapie pharmaceutique

La phytothérapie pharmaceutique utilise des produits d'origine végétale obtenus par extraction. Ils sont présentés comme toute autre spécialité pharmaceutique sous forme de sirop, de gouttes, de suppositoires ou de gélules.

2.6.2 Phytothérapie en dehors de l'officine (vente libre)

Une pratique traditionnelle, parfois très ancienne basée sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Selon l'OMS, cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle et encore massivement employée dans certains pays

Les huiles essentielles

dont les pays en voie de développement, c'est une médecine non conventionnelle du fait de l'absence d'étude clinique. [22]

2.6.3 L'aromathérapie

L'aromathérapie se définit littéralement comme la partie de la *phytothérapie* qui utilise les huiles essentielles végétales par voie interne ou externe.

D'une manière générale, l'aromathérapie peut se définir comme une thérapeutique naturelle utilisant les extraits de plantes aromatiques pour soigner ou prévenir les maladies ; elle s'intègre dans le cadre de la *phytothérapie* qui fait appel à toutes les plantes dotées de vertus médicinales. L'aromathérapie est préventive et curative. [23]

2.6.4 La gemmothérapie

La gemmothérapie est la partie de la phytothérapie qui utilise les tissus embryonnaires frais (bourgeons et jeunes pousses) sous forme de macérât glycérolé. [24].

2.7 Les avantages

La phytothérapie, propose des remèdes naturels et bien acceptés par l'organisme, elle est souvent associée aux traitements classiques. On estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques. [25]

L'avantage essentiel de la phytothérapie est d'éviter les effets secondaires des médicaments grâce aux faibles concentrations et parce qu'aussi, les éléments n'y sont ni dissociés ni épurés. Généralement, les plantes médicinales d'usage courant ne provoquent que très peu d'effets indésirables.

L'effet recherché est pratiquement immédiat. En effet, et contrairement à certaines croyances populaires, plusieurs plantes ont des effets pratiquement immédiats sur le métabolisme. [26]

3 Les huiles essentielles

3.1 Définition

Une huile essentielle, ou parfois essence végétale (latin : essential, « nature d'une chose » manque oil) est un liquide odoriférant d'aspect fluide à épais et de couleur variable selon les plantes dont elle est extraite.

Les huiles essentielles

L'huile essentielle est hydrophobe, contient des composés aromatiques volatils issus de plantes, elle est obtenue par un procédé d'extraction mécanique, la taille de ces gouttelettes est de quelque micron. [27] [28]

3.2 Composition chimique

Les HEs sont des mélanges complexes qui contiennent un nombre de molécules différentes ou la plupart sont poly-moléculaires, composées d'un grand nombre de composants (jusqu'à 500 molécules différentes dans l'huile essentielles de rose). [29]

Il a été démontré que les huiles essentielles sont constituées principalement de :

3.2.1 Composés terpéniques

Les terpènes sont exclusivement composés de carbones et d'hydrogènes, et contiennent un nombre variable d'unités d'isoprène, de formule brute C_5H_8 . Ils ont une action stimulante et tonique. Certains ont des propriétés antivirales, même à très basse concentration. [49][50]

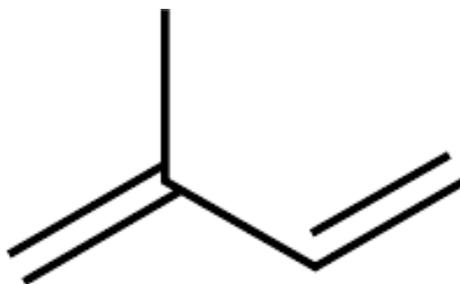


Figure 2-1 : Structure chimique de l'Isoprène.

Les huiles essentielles

a. Monoterpènes

Sont des molécules composées de deux unités d'isoprène et sont donc formés de 10 carbones. Ils ont pour formules brutes $(C_5H_x)_2$ et peuvent être sous forme linéaire ou cyclique. Les monoterpènes sont légèrement antiseptiques atmosphériques, stimulants digestifs, expectorants, immunostimulants et décongestionnants respiratoires. [50]

b. Sesquiterpènes

Sont des molécules formées de trois unités d'isoprènes, comptant 15 atomes de carbones, pouvant être de forme cyclique ou acyclique. Ils ont une action équilibrante pour le système immunitaire. [49] [50]

3.2.2 Composés aromatiques

Contrairement aux dérivés terpéniques, les composés aromatiques sont moins fréquents dans les huiles essentielles. Très souvent, il s'agit d'allyle et de propénylphénol. Ils constituent un ensemble important du fait, qu'ils sont responsables des caractères organoleptiques des huiles essentielles, exemple l'eugénol responsable de l'odeur du clou du girofle.

3.3 Activité biologique des huiles essentielles

A mesure que les études, les expériences et les témoignages s'accumulaient, des principes communs se sont dessinés. On a alors pu lister les principales caractéristiques de la plupart des huiles essentielles.

3.3.1 Des propriétés antiseptiques, antibactériennes et antifongiques

Plusieurs études ont montré que les huiles essentielles sont capables de s'attaquer aux microbes les plus puissants. Le pouvoir d'action des huiles essentielles ne faiblit pas dans le temps: s'il reste constant, c'est parce que l'organisme humain ne s'habitue pas aux principes actifs et qu'il réagit toujours après une application.

3.3.2 Des propriétés antivirales

Les huiles essentielles arrêtent le développement des virus et facilitent l'élimination du mucus tout en stimulant le système immunitaire.

Les huiles essentielles

3.3.3 Des propriétés anti-inflammatoires

Les aldéhydes contenus dans un grand nombre d'huiles essentielles ont la propriété de combattre les inflammations. Par exemple la menthe poivrée est en mesure d'anesthésier les douleurs au niveau du crâne, le clou de girofle calme les douleurs dentaires.

3.3.4 Des propriétés cicatrisantes

Les huiles essentielles présentent des propriétés cicatrisantes reconnues depuis l'Antiquité et utilisées en temps de guerre pour soigner les blessés. En effet, elles ont le pouvoir de régénérer les tissus qui ont été abîmés et de favoriser la cicatrisation des blessures.

Leur pouvoir antiseptique leur permet de désinfecter en même temps les plaies, en protégeant l'organisme des processus de décomposition, des microbes et de leurs éventuels déchets nocifs.

3.3.5 Des propriétés digestives

Les huiles essentielles ont une action manifeste sur le système digestif. Elles sont efficaces contre la formation de gaz au niveau abdominal.

3.3.6 Des propriétés antiparasitaires

Quelques huiles essentielles diffusées dans l'air sont efficaces pour protéger des attaques des insectes, en particulier des moustiques. Elles tiennent à distance tous ces petits indésirables (poux, mites..).

3.3.7 Des propriétés de régulation métabolique

Les huiles essentielles ont la capacité de réguler l'action de nos glandes. Les mécanismes subtils et délicats mis en jeu par ces dernières étant véritablement complexes, par exemple la sauge est une amie de l'appareil génital féminin. [30]

3.4 Méthodes d'extraction

3.4.1 Distillation

La distillation peut être définie comme étant la séparation des constituants d'un mélange de deux ou plusieurs composants en fonction de leur température de passage à l'état gazeux (ébullition ou sublimation) (les séparer du reste de la plante). [31]

Les huiles essentielles

3.4.2 Distillation à l'eau ou "hydrodistillation"

Le matériel végétal à distiller se trouve en contact direct avec l'eau bouillante. Il peut flotter ou être complètement immergé selon sa densité et la quantité de matière manipulée. L'évaporation de l'eau dans l'alambic peut être réalisée par chauffage direct (alambic à feu nu) ou par injection de vapeur surchauffée. [31]

3.4.3 Extraction par entraînement à la vapeur d'eau

C'est l'une des méthodes officielles pour l'obtention des HE. [32] Le matériel végétal, dans ce cas, se trouve supporté par une grille ou une plaque perforée placée à une distance adéquate du fond de l'alambic. La partie inférieure de celui-ci est remplie d'eau. Le niveau de cette dernière doit permettre d'éviter tout contact entre l'eau et la plante. Comme dans le cas précédent, l'évaporation de l'eau peut être obtenue par chauffage direct (alambic à feu nu) ou par injection de vapeur surchauffée dans la chemise formant le fond de l'alambic. À l'intérieur de l'alambic, il y a production d'une vapeur d'eau saturée (mouillée) à pression faible qui traverse la masse du végétal du bas en haut. [31]

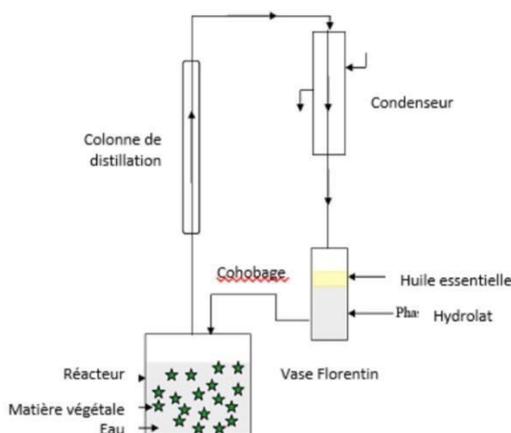


Figure 2-2 :l'hydrodistillation.

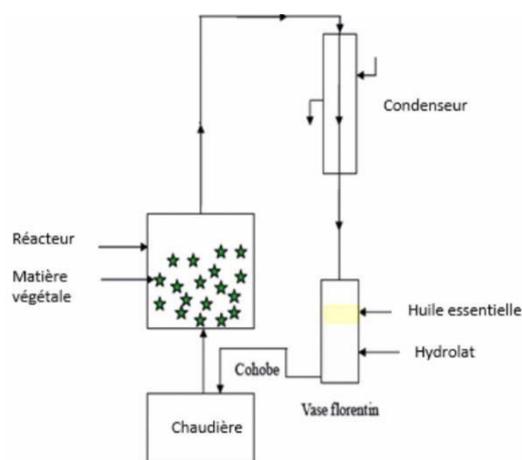


Figure 2-3: l'extraction par entraînement à la vapeur

3.4.4 Extraction assisté par micro onde

L'avantage de ce procédé est de réduire considérablement la durée de distillation et incrémenter le rendement.

Elle consiste à placer le matériel végétal dans un réacteur au sein d'un four micro-ondes sans ajout d'eau ou de solvant. Le chauffage interne de l'eau contenue dans la plante

Les huiles essentielles

permet d'en dilater ses cellules et conduit à la rupture des glandes et des réceptacles oléifères. L'HE ainsi libérée est évaporée avec l'eau de la plante. [32]

3.4.5 L'expression à froid

La technique de l'expression à froid est réservée aux zestes d'agrumes (citron, citron vert, orange douce, bigarade).[28] L'huile essentielle des agrumes est contenue dans de petites poches situées sur la peau du fruit (zeste, péricarpe). Elle consiste à rompre ou dilacérer les parois des sacs oléifères contenus dans le mésocarpe situé juste sous l'écorce du fruit, l'épicarpe, pour en recueillir le contenu qui n'a subi aucune modification. [32]

3.4.6 L'enfleurage

L'enfleurage consiste à faire absorber les HE par un corps gras, que l'on doit séparer ensuite pour obtenir l'HE pure. Elle est très peu utilisée de nos jours.[33]

3.4.7 L'extraction par solvant

La technique de l'extraction par solvants remplace aujourd'hui celle de l'enfleurage. La technique d'extraction par solvant, consiste à placer dans un extracteur un solvant volatil et la matière végétale à traiter. Grâce à des lavages successifs, le solvant va se charger en molécules aromatiques, avant d'être envoyé au concentrateur pour y être distillé à pression atmosphérique. Le produit ainsi obtenu est appelé « concrète »

Cette concrète pourra être par la suite brassée avec de l'alcool absolu, filtrée et glacée pour en extraire les cires végétales. [28] [34]

3.5 Modes d'administration des huiles essentielles

Plusieurs voies d'administration sont envisageables. Il faut s'assurer que l'HE conseillée ou choisie sera utilisée de façon appropriée.

3.5.1 Voie orale

Les HE administrées par voie orale ne doivent jamais s'utiliser pures afin d'éviter toute brûlure digestive (surtout en présence de phénol). Elles ont, de plus, souvent un goût très prononcé, voire un peu désagréable. L'idéal est de prendre les HE diluées dans une cuillère à café d'huile végétale alimentaire, de miel ou de sirop. [35]

Les huiles essentielles

3.5.2 Voie cutanée

Les huiles essentielles peuvent s'appliquer en massage sur la peau. L'épiderme agit en effet comme un filtre et l'action des principes actifs en est prolongée. Les zones concernées sont généralement le plexus solaire, les tempes, la nuque, la plante des pieds (massage très apprécié des enfants et nourrissons), les poignets (zone très irriguée où la pénétration est extrêmement rapide) et la paume des mains. [35]

3.5.3 Diffusion

Certaines HE sont adaptées à une diffusion atmosphérique, de préférence grâce à un diffuseur [35]

- Certaines HE ne peuvent pas être diffusées seules, car leur odeur est trop forte ou désagréable, voire irritante ;
- La diffusion doit se réaliser préférentiellement à l'aide d'un appareil nébulisant les HE dans l'air plutôt qu'avec un diffuseur humidificateur, moins adapté à cette approche. [36]

3.5.4 Bain

Dans un bain aromatique, les HE doivent être diluées. [35]

Une HE n'est pas miscible dans l'eau. Pour être solubilisée, elle doit être versée dans une base neutre pour le bain, voire dans un bouchon de gel douche ou de shampooing, à raison de dix gouttes chez l'adulte. [36]

3.5.5 La voie inhalée

Elle est utilisée pour contrer les affections ORL. Il est conseillé d'ajouter, dans un inhalateur, la mélanger dans l'eau frémissante (90 °C), puis de procéder, durant cinq à dix minutes, à l'inhalation en fermant les yeux. [35].

3.6 Propriétés pharmacologique

Les huiles essentielles et leurs constituants volatils sont largement utilisés pour prévenir et traiter les maladies humaines. Le rôle et le mode d'action possibles de ces produits naturels sont discutés en ce qui concerne :

- ✓ La prévention et le traitement du cancer ;
- ✓ Des maladies cardiovasculaires, y compris l'athérosclérose et la thrombose ;

Les huiles essentielles

- ✓ Leur bioactivité en tant qu'agents :
- Antibactériens ;
- Antiviraux ;
- Antioxydants ;
- antidiabétiques. [37]

3.7 Précautions d'emploi

Afin de limiter les accidents liés au mésusage des HE, il convient de rappeler certaines précautions d'emploi au comptoir:

- ✓ Ne pas employer d'HE pures, sauf exception, quelle que soit la voie d'administration, pour prévenir les toxicités;
- ✓ Eviter, par précaution, l'usage d'HE en cas de grossesse, d'allaitement, chez le nourrisson et chez le patient asthmatique, épileptique ou allergique;
- ✓ Respecter la posologie adaptée à l'âge pour une voie d'administration donnée;
- ✓ Ne jamais appliquer les HE dans les yeux, le nez, les oreilles ou sur les muqueuses, après une projection accidentelle dans les yeux ou sur les muqueuses, rincer rapidement à l'aide d'une huile végétale.
- ✓ Ne jamais laisser les flacons à portée des enfants et se laver les mains après utilisation. [36]

4 Laurus Nobilis

4.1 Origine du nom

"Laurus" signifie "Laurier" en latin et "nobilis" signifie "connu" ou "noble".

Le laurier, *L. nobilis* L., appartient à la famille des Lauracées. On l'appelle aussi la sauce au laurier ou le laurier d'Apollon. [38]

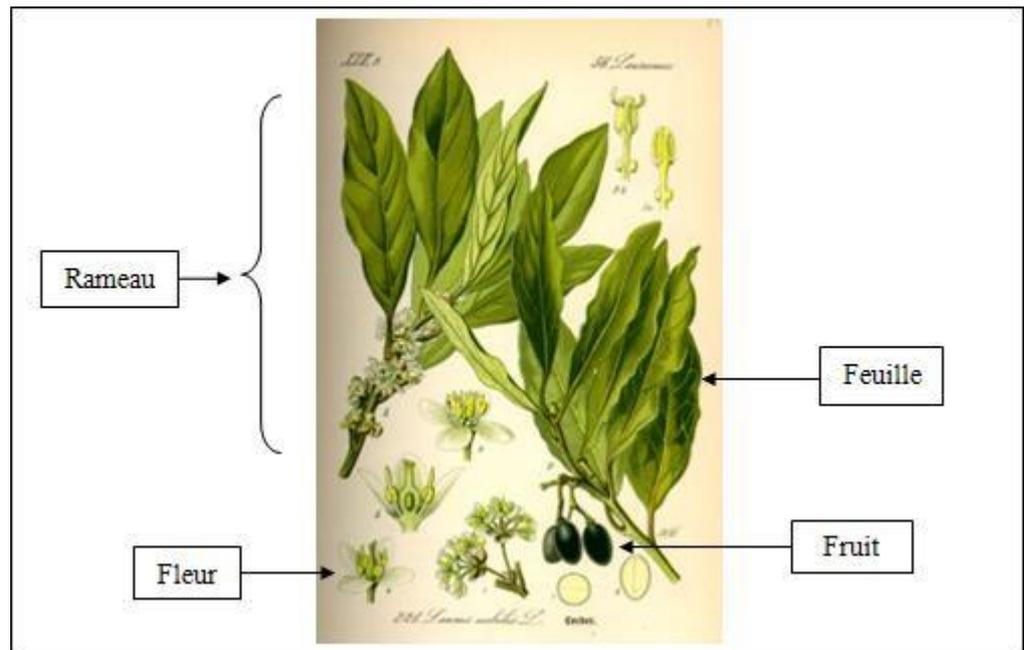


Figure 2-4: Aspect morphologique de *Laurus nobilis*.

4.2 Description botanique

Laurus nobilis est commercialisé sous forme de feuille. C'est un petit arbre persistant de la famille des lauracées.

C'est un arbre multi branche rustique à écorce lisse qui atteint environ 10 m de haut. Il a des feuilles alternes étroitement oblongues-lancéolées. Les fleurs sont petites et à quatre lobes. Le fruit mesure 10 -15 mm.

Ce sont des plantes aromatiques et parfumées produisant de l'huile fixe et volatile ainsi que du camphre, elle est originaire du sud de l'Europe. Le *Laurus nobilis* est une plante d'importance industrielle, utilisée dans les aliments, les médicaments et les cosmétiques. Les feuilles séchées et les huiles essentielles sont largement utilisées dans l'industrie alimentaire. Ses activités antimicrobiennes et insecticides sont un autre facteur pour lequel la baie est utilisée dans l'industrie alimentaire comme conservateur alimentaire.

Traditionnellement, il est utilisé dans les rhumatismes et les dermatites, les problèmes gastro-intestinaux, tels que les ballonnements épigastriques, les troubles de la digestion, les éructations et les flatulences. [39]

4.3 Classification

Tableau 0-1: Classification de *Laurus Nobilis*. [39]

Règne	Plantae
Division	Magnolides
Genre	Laurus
Espèce	Laurus nobilis
Ordre	Lurales
Famille	Lauracées

4.4 L'utilisation médicinale

Traditionnellement, les feuilles de laurier ont été utilisées en phytothérapie contre plusieurs maladies telles que les rhumatismes, les entorses, les indigestions et les maux d'oreilles. Les feuilles ayant une activité anti-diarrhéique, anti-inflammatoire et anti-diabétique sont utilisées pour améliorer la réponse du système immunitaire. Ces feuilles contiennent de nombreuses molécules, qui sont responsables de l'activité anti-inflammatoire.

Différentes recherches ont révélé que les feuilles de laurier peuvent également être utilisées pour traiter le diabète et la migraine. Les feuilles fraîches sont utilisées pour traiter la dysenterie sanguine, l'inflammation et la congestion des reins. Ils sont également utilisés pour traiter l'arthrite, les maux de tête, les maladies fongiques.

Les feuilles de laurier sont efficaces contre de nombreuses infections causées par des champignons, des virus, des bactéries et des protozoaires. Ils sont également utiles pour inhiber la croissance des cellules cancéreuses et contre la fièvre, la toux, la grippe, le rhume, la bronchite et l'asthme. [38]

4.5 Les effets thérapeutiques d'huile essentielle de *laurus nobilis*

L'HE de Laurier noble est très polyvalente et peut s'utiliser localement pure sur la peau, y compris chez les jeunes enfants, mais toujours après qu'un test cutané a été réalisé.

Les huiles essentielles

- **Affections cutanées** : Le laurier noble possède d'intéressantes propriétés anti-infectieuses et antiputrides qui peuvent être utiles pour traiter des troubles cutanés tels que des mycoses ou des nécroses tissulaires.
- **Troubles intestinaux** : Les ballonnements sont causés par une accumulation intestinale de gaz qui occasionne une distorsion abdominale et des douleurs s'il n'est pas évacué rapidement. L'HE de Laurier noble, par ses propriétés toniques digestives, empêche la fermentation et la décomposition.
- **Affections bucco-dentaires** : L'HE de Laurier noble est très efficace contre de nombreux maux buccodentaires. Elle possède notamment des propriétés analgésiques et anesthésiantes ainsi qu'une action anti-staphylococcique.
- **Douleurs** : Les propriétés antalgiques et anti-inflammatoires de l'HE de Laurier noble confirmées par les études sont mises à profit pour soulager les douleurs liées aux rhumatismes.
- **Troubles psychiques** : L'HE de Laurier noble est parfaitement appropriée dans les situations de stress liées à un manque de confiance en soi : entretien d'embauche, examens, prise de parole en public... Elle aide également à combattre les états de fatigue et de déséquilibre nerveux.
- **Rééquilibrage de la glycémie** : La capacité que possède l'HE de Laurier noble d'inhiber l' α -glucosidase intestinale peut être mise à profit pour réguler la glycémie.
- **Accompagnement du patient cancéreux** : L'HE de Laurier noble peut aisément accompagner les traitements lourds des patients cancéreux et pallier certains des effets secondaires observés. [40].

CHAPITRE 3

LES NANOEMULSIONS

Les nanoémulsions

La nanotechnologie pharmaceutique permet de fournir des dispositifs et des matériaux présentant des nouvelles propriétés physiques, chimiques et biologiques en raison de leur taille nanométrique, offrant donc l'avantage de protéger les médicaments de la dégradation; soit de réduire le nombre de doses nécessaires et avoir un traitement efficace. [41]

L'objectif principal de la nanotechnologie est la conception de systèmes de transport de médicaments miniaturisés pour obtenir une stabilité adéquate, une absorption améliorée, une libération contrôlée, un transfert quantitatif et, par conséquent, l'activité pharmacodynamique attendue.[42]

Les nanoémulsions sont des systèmes de dispersion colloïdale thermodynamiquement stables, composés de deux liquides non miscibles mélangés avec des agents émulsifiants (tensioactifs et co-tensioactifs) pour former une seule phase. Les nanoémulsions ont été largement étudiées en tant que systèmes d'administration de médicament. [43]

1 Définition des nanoémulsions

Une émulsion est un système colloïdal, constituée de deux liquides non miscibles (généralement de l'huile et de l'eau), le premier liquide est dispersé de manière homogène dans le second liquide ayant la forme de globules circulaires. Le liquide entourant la phase continue constitue des gouttelettes de petite taille allant d'un diamètre de 0,01 à 100 μm . Selon la stabilité et la taille des gouttelettes. Les nanoémulsions peuvent être optiquement claires ou quelque peu troubles selon la taille des gouttelettes. [44]

Les nanoémulsions confèrent une forme aqueuse aux médicaments, les rendant insolubles dans l'eau et augmentant la biodisponibilité en raison d'une digestion rapide. L'efficacité d'un médicament peut être augmentée en utilisant une nanoémulsion pour la distribution, ce qui réduit la dose globale et les effets secondaires.

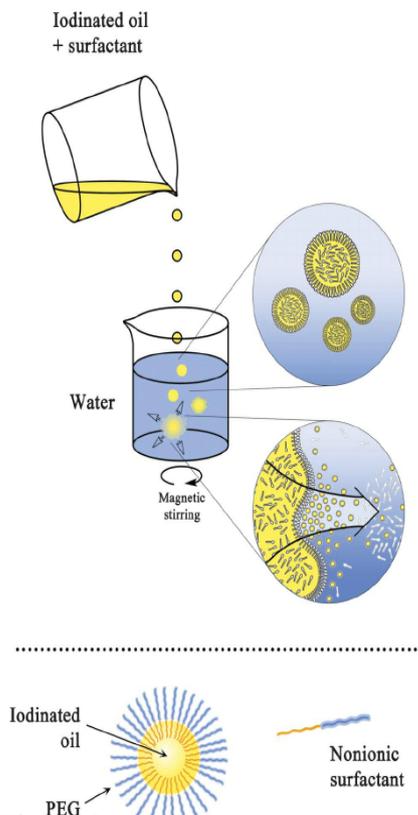


Figure3-1 : Schéma du procédé de formulation de la nano-émulsion.

Les nanoémulsions

2 Préparation des nanoémulsions

Le choix d'un ingrédient approprié est important pour la formulation réussie d'une nanoémulsion. De nos jours, des composants sûrs ou naturels sont utilisés pour la formulation de nanoémulsions qui comprennent des tensioactifs et des biopolymères alimentaires (protéines, polysaccharides) en raison de leur faible toxicité.

Tableau 3-1 : Matériaux utilisés pour la préparation de nanoémulsions avec leurs propriétés.[44].

Matériel utilisé	Propriétés	Exemples
Huile / lipides	Possèdent de bonnes propriétés de barrière contre l'humidité qui aident à prévenir la perte physiologique de nourriture	Paraffine, cires (cire d'abeille), acides gras organiques, acétylglycérides et résines (colophane des bois, gomme laque)
Protéine	Les protéines sont adsorbées à l'interface eau et huile, formant un revêtement viscoélastique qui empêche les gouttelettes d'émulsion de se détériorer physiquement, en particulier la coalescence.	Gluten de blé, caséine, collagène, gélatine, kératine, protéine de son de riz, protéine de soja, protéine de graines de coton maïs-zéine et protéine de pois
Polysaccharides	Forme de fortes liaisons hydrogène lorsqu'il est dissous dans l'eau et transmet de bonnes propriétés mécaniques aux revêtements et films comestibles	Gomme arabique, pectines, amidon modifié, alginate modifié, celluloses modifiées et certains dérivés de cellulose, gommes, alginates, carraghénanes
Tensioactifs	Réduit la tension interfaciale et empêche l'agrégation de gouttelettes et stabilise les nanoémulsions	(huile de ricin Polyoxyl-35), lécithine, désoxycholate de sodium (sel biliaire), β -lactoglobuline, dodécylsulfate de sodium
Émulsifiants	abaisse la tension interfaciale et inhibe l'agrégation des gouttelettes	Phospholipides (lécithine laitière, soja ou œuf), tensioactifs à petites molécules, polysaccharides amphiphiles (amidon modifié, gomme arabique),

Les nanoemulsions

		protéines amphiphiles
Agents de pondération	Composés qui sont incorporés dans les gouttelettes d'huile de sorte que leurs densités correspondent à la phase continue dans l'environnement	Matériaux lipophiles denses (BVO, Ester Gums, SAIB)
Modificateurs de texture	Composés qui sont incorporés dans les gouttelettes d'huile de sorte que leurs densités correspondent à la phase continue dans l'environnement	Polyols (sorbitol, glycérol), sucres (HFCS, saccharose), protéines (WPI, gélatine, SPI) et polysaccharides (carraghénane, xanthane, alginate, pectine)
Inhibiteurs de maturation	Composés hydrophobes potentiels qui ralentissent ou inhibent la maturation d'Ostwald lorsqu'ils sont ajoutés dans des gouttes d'huile	Substances lipophiles avec une très faible solubilité dans l'eau (LCT, esters de gommes)
Plastifiants	diminue la fragilité et la cohésion, confère de la flexibilité et améliore la ténacité et les propriétés thermoplastiques du polymère	Monosaccharides, oligosaccharides (miel, glucose, saccharose et fructose), lipides et ses dérivés (acides gras, phospholipides), éthylène glycol, glycérol, saccharose, sorbitol, xylitol.

3 Facteurs influençant la préparation des nanoémulsions

- ✓ La sélection du tensioactif doit être faite avec soin pour obtenir une tension interfaciale ultrafaible, ce qui est la principale exigence pour fabriquer une nanoémulsion.
- ✓ La concentration de surfactant doit être suffisamment élevée pour que les microgouttelettes soient stabilisées pour fabriquer une nanoémulsion.
- ✓ La flexibilité du tensioactif doit être suffisante pour soutenir la formation de nanoémulsion. Une part intense devrait être appliquée en rompant les gouttelettes à l'échelle nanométrique en générant des niveaux de contrainte atteignant la pression la place des gouttelettes avec une pression de 10 à 100 atm.
- ✓ Une quantité appropriée est nécessaire pour éviter la maturation d'Ostwald, la phase dispersée doit être très insoluble dans le milieu dispersé.[44]

5 Méthodes de préparation de nanoémulsions

Les nanoémulsions peuvent être préparées en utilisant des méthodes à haute et basse énergie.

Dans les méthodes à haute énergie, les dispositifs mécaniques fournissent les grandes forces perturbatrices requises. D'autre part, dans les méthodes à faible énergie, il n'y a pas besoin d'une force externe.[45]

5.1 Méthodes d'émulsification à haute énergie

Les nanoémulsions sont des systèmes hors d'équilibre qui ne peuvent pas se former spontanément. Pour cette raison, un apport d'énergie mécanique ou chimique est nécessaire pour les former.

Dans les méthodes à haute énergie, la densité d'énergie d'entrée est d'environ 10⁸-10¹⁰ W kg⁻¹. L'énergie nécessaire est fournie en un temps record au système afin d'obtenir des particules homogènes de petite taille. [45]

Les méthodes qui sont utilisées à haute énergie sont :

➤ **Homogénéisation à haute pression** : C'est la méthode la plus populaire utilisée pour la production de nanoémulsions. Des nanoémulsions de la taille de gouttelettes extrêmement petites sont obtenues car, au cours du processus, plusieurs forces telles que le cisaillement hydraulique, la turbulence intense et la cavitation agissent ensemble.

Ce processus peut être répété jusqu'à ce que le produit final atteigne la taille de gouttelettes et l'indice de polydispersité (PDI) souhaités. [45]

➤ **Émulsification ultrasonique** : L'homogénéisation par ultrasons peut être utilisée pour la production de nanoémulsions cinétiquement stables. Ils produisent des ondes de pression à partir d'ondes électriques réduisant la taille des gouttelettes en prolongeant la période de sonication. La technique d'ultrasons dépend d'ondes sonores de haute fréquence à partir de 20 kHz.[44]

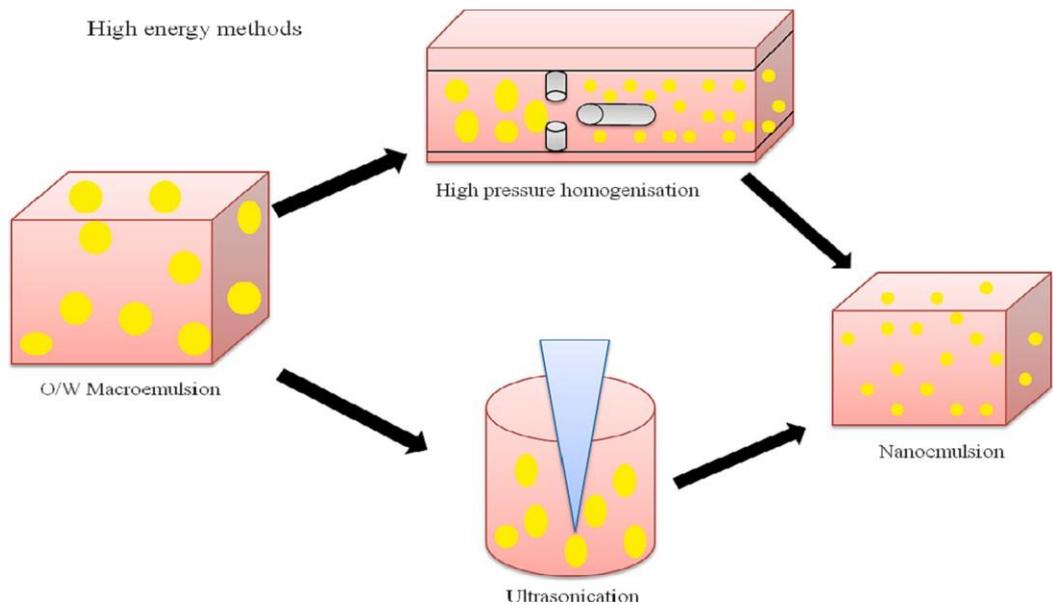


Figure 3-2 : Schéma de principe de la formation d'une nanoémulsion à l'aide d'une homogénéisation à haute pression et d'ultrasons.

5.2 Méthodes d'émulsification à faible énergie

Les techniques à basse énergie (LE) pour la production de nanoémulsions ont été développées beaucoup plus tard que les méthodes à haute énergie, l'intérêt pour la production et l'application est considérablement accéléré en raison du faible coût, de la facilité de mise en œuvre et de l'économie d'énergie .[44]

Bien que les procédures à faible énergie soient généralement plus efficaces pour produire de petites tailles de gouttelettes que les procédures à haute énergie. Des concentrations élevées de tensioactifs synthétiques sont utilisées pour produire des nanoémulsions dans des techniques à faible énergie. [45]

Les méthodes qui sont utilisées à faible énergie sont :

➤ **Nanoémulsification spontanée** : Dans l'industrie pharmaceutique, les systèmes préparés à l'aide de cette méthode sont généralement appelés systèmes d'administration de médicaments auto-émulsifiants (SEDDS) ou systèmes d'administration de médicaments auto-nano-émulsifiants (SNEDDS). Lorsqu'une phase huileuse avec une substance soluble dans l'eau est mélangée avec de l'eau, des gouttelettes d'huile se forment spontanément.

Les nanoémulsions

Le mécanisme dépend du mouvement de la substance dispersible dans l'eau de la phase huileuse à la phase aqueuse, indiqué par des flèches rouges sur la figure ci-dessous. Cela conduit à une turbulence interfaciale et donc à la formation de gouttelettes d'huile spontanées.[45]

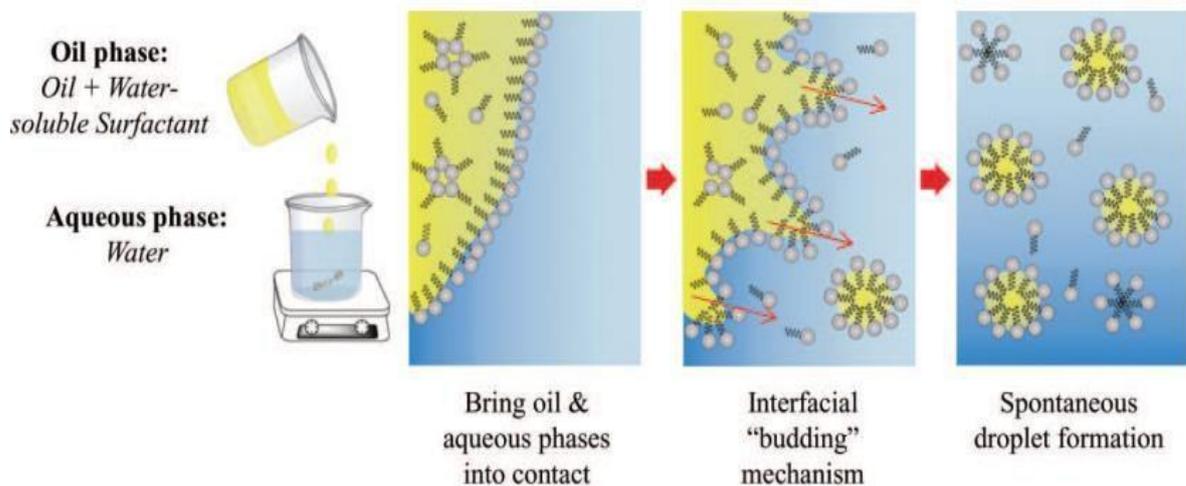


Figure 0-3 : Une représentation schématique de Nanoémulsification spontanée.

➤ **Température d'inversion de phase (PIT) :** Dans cette méthode, la température est modifiée à composition constante. Les tensioactifs non ioniques qui ont une solubilité dépendante de la température. L'émulsification est obtenue en modifiant les affinités des tensioactifs pour l'eau et l'huile en fonction de la température.

Dans la méthode PIT, les tailles de gouttelettes et les tensions interfaciales atteignent leur valeur minimale..[45]

➤ **Composition d'inversion de phase (PIC) :** Dans cette méthode, la composition est modifiée à température constante. Les nanoémulsions sont obtenues en ajoutant régulièrement de l'eau ou de l'huile au mélange huile-tensioactif ou eau-tensioactif. [45]

5.3 Caractérisation des Nanoémulsions

Les propriétés physiques de base des nanoémulsions sont : la taille des particules lipidiques, la distribution de la taille des particules, la charge et la cristallinité. La structure des particules et la distribution granulométrique des Nanoémulsions sont mesurées par des techniques non invasives de diffusion dynamique de la lumière (DLS) et de diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS).

Les propriétés rhéologiques des nanoémulsions sont affectées par le tensioactif utilisé, la forme et la densité des gouttelettes, et l'interaction entre les gouttelettes constitutives. Il a

Les nanoémulsions

été démontré que l'utilisation de Co-tensioactifs affaiblit l'interaction entre les émulsifiants et les tensioactifs anioniques, entraînant une diminution de la viscosité. [46]

5.4 La stabilité des nanoémulsions

La stabilité de l'émulsion dépend du rôle des tensioactifs, de sa composition et de la distribution de la taille des gouttelettes.

Les tensioactifs ont un rôle important dans les méthodes de préparation des nanoémulsions en abaissant la tension interfaciale entre deux phases afin d'obtenir des gouttelettes de petite taille.

Le type d'émulsifiant influence la stabilité de la nanoémulsion contre le chauffage, le refroidissement, le pH, la force ionique et le stockage à long terme. Les tensioactifs favorisent la stabilité de différentes manières, par exemple les tensioactifs ioniques fournissent une charge électrique tandis que les tensioactifs non ioniques créent une barrière stérique avec des groupes moléculaires volumineux.

De plus, l'effet de la gravité sur les grosses particules est bien plus important que sur les petites. Les nanoémulsions possèdent une grande stabilité contre la coalescence, la floculation, la sédimentation ou le crémage en raison de leur taille de particule caractéristique.

De plus, une taille de gouttelette plus petite offre moins d'adhérence et une plus grande stabilité contre la floculation accompagnée d'une stabilisation stérique qui est une prévention naturelle pour les nanoémulsions.

D'autre part, la maturation d'Ostwald est le principal mécanisme de déstabilisation pour eux en raison de la nature de la taille des gouttelettes. Par conséquent, la maturation d'Ostwald limite considérablement leur utilisation pour le développement d'applications.[45]

5.5 Application des nanoémulsions

La nanoémulsion est devenue une formulation très intéressante pour la livraison de produits pharmaceutiques et montre également un bon avantage dans le domaine des cosmétiques. [47]

Les nanoémulsions

5.5.1 L'administration de médicaments

- **Administration oculaire** : L'administration de médicaments lipophiles topiques à l'œil est améliorée par l'utilisation d'une émulsion huile dans eau. Les émulsions oculaires huile dans eau (h/e) chargées de médicament lipophile offrent un meilleur équilibre entre le confort du patient après l'instillation topique dans l'œil et l'amélioration de la biodisponibilité oculaire.
- **Voie nasale** : Les nanoémulsions prolongent le temps de contact entre les gouttelettes d'émulsion et la muqueuse nasale et augmentent l'absorption en solubilisant le médicament dans la phase interne d'une émulsion. [48]

5.5.2 Cosmétiques

Les nanoémulsions sont acceptables dans les cosmétiques car elles peuvent être facilement appliquées sur la peau car elles ne sont ni irritantes ni toxiques.

De plus, pas de formation de crémage, de floculation et de sédimentation qui ressemblent aux macro émulsions. Lors de la fabrication, en utilisant des équipements à haute énergie, l'effet d'irritation potentielle causée par les tensioactifs peut être évité. [48]

CHAPITRE 4

MATERIELS ET

METHODE

1 Objectif

En effet, le présent chapitre est consacré à l'extraction de l'huile essentielle de l'espèce végétale *Laurus Nobilis*, par la technique d'hydro-distillation assistée par micro-onde l'ainsi que la formulation de la nanoémulsion dont l'objectif est d'établir une innovation thérapeutique pour le traitement des dermatophytoses : de la phytothérapie à la nanotechnologie.

Dans ce chapitre on va présenter les différentes étapes et la méthodologie adoptée pour le travail expérimental et le matériel manipulé. Ce travail en cours a duré environ un mois, fin mai à fin juin.

Il a été mené au niveau du laboratoire CHIMIE ORGANIQUE affilié au Département de génie des procédés, Faculté des sciences et technologies de l'Université de SAAD DAHLAB BLIDA1.

2 Matériels

2.1 Matériel végétal

Le laurier noble (*laurus nobilis*) a été acheté chez un herboriste à OULED YAICH (BLIDA ALGERIE) la plante a été récoltée dans cette même région. La plante a été identifiée au niveau de l'herbier de l'INRF (institut national de recherche forestière) situé à BAINEM (ALGER ALGERIE).

2.2 Produits chimiques

Gomme tragacante a été offerte par le groupe pharmaceutique (SAIDAL, Algérie), Tween 80 (SIGMA ALDRICHE, France), le Périodate de Sodium, la Gélatine, l'Ethanol, le Hydroxyde de Sodium, le chlorhydrate Hydroxylamine et le Méthyle Orange. (BIOCHEM, France).

3 Extraction de l'huile essentielle

La réalisation de l'extraction des huiles essentielles de ce travail a été faite par l'utilisation de l'appareil de l'hydrodistillation de type Clevenger assistée par micro-onde. Ce dernier est composé par :

- ✓ Ballon 2000 mL ;
- ✓ Réfrigérant ;

Matériels et méthodes

- ✓ Circuit d'eau ;
- ✓ Condensateur Clevenger ;
- ✓ Micro-onde.

3.1 Procédure générale

Nous avons mélangé la plante et le solvant avec un rapport fixé de 1:20 (30g de la plante végétale avec 600ml d'eau distillée) dans un ballon à fond rond de 2L, nous avons lancé notre extraction après avoir placé de ballon dans le four à micro-onde et réglé la puissance et le temps requis.

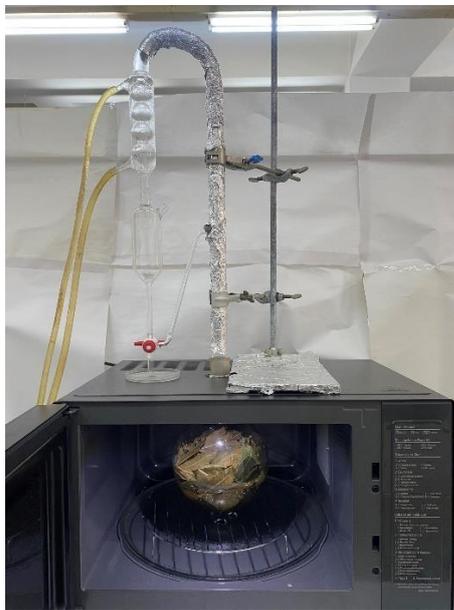


Figure 0-1: Montage pour l'extraction des huiles essentielles

L'ensemble est porté à ébullition, l'huile essentielle est alors entraînée par la vapeur d'eau. Elle est ensuite condensée en passant par le condensateur. Le liquide recueilli résulte en un hydrolat avec une couche mince d'huile essentielle à la surface qui sera par la suite séparée par une lampe à décanter dans un tube à essai préalablement étiqueté.

3.2 Détermination de rendement

Le rendement en huile essentielle, est défini comme étant le rapport entre la masse de l'huile essentielle obtenue après extraction et la masse de la matière végétale utilisée. Le rendement de l'huile extraite a été calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Rendement (\%)} = \frac{\text{masse de l'HE}}{\text{masse de la plante}} \times 100$$

Matériels et méthodes

3.3 Optimisation (plan d'expérience)

Pour l'optimisation du procédé un plan d'expérience a été utilisé, nous avons choisi un plan factoriel complet à trois niveaux, deux facteurs et deux points au centre.

Dans notre étude, deux paramètres expérimentaux ont été pris en considération dans l'optimisation :

- **Facteur 1** : la puissance (W)
- **Facteur 2** : le temps (min)

Le premier facteur est la puissance que nous avons fait varier entre 400W (niveau bas -1) et 1000W (niveau haut +1).

Le deuxième facteur est le temps que nous avons varié entre 20min (niveau bas -1) et 60min (niveau haut +1).

Dans cette étude, nous avons effectué 11 manipulations car nous avons pris en considération le plan factoriel complet à 3 niveaux, 2 facteurs et deux points au centre ($3^2 + 2 = 11$), les conditions opératoires des manipulations sont données dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4-1 : Manipulations du plan factoriel utilisé.

Manipulations	F1		F2	
	Niveau	Valeur	Niveau	Valeur
1	+1	1000	+1	60
2	0	700	+1	60
3	-1	400	+1	60
4	+1	1000	0	40
5	0	700	0	40
6	-1	400	0	40
7	+1	1000	-1	20
8	0	700	-1	20

Matériels et méthodes

9	-1	400	-1	20
10	0	700	0	40
11	0	700	0	40

La réponse étudiée est le rendement de l'extraction. Il a été calculé en utilisant l'équation décrite dans la section 2.3.

L'exécution du plan d'expérience a été réalisée en utilisant le logiciel informatique MODDE6.

Le traitement des résultats par outils informatique nous permettra de déterminer l'effet des facteurs et leurs interactions sur la réponse étudiée et de déduire les conditions optimales du procédé. De plus le logiciel nous permettra d'établir le modèle mathématique qui est la relation entre la réponse étudiée et les différents facteurs.

Le modèle mathématique nous permettra de prédire le rendement d'huile essentielle extraite en fonction des deux paramètres étudiés.

A la fin de l'optimisation et de la modélisation du procédé étudié, le logiciel nous permettra également de déterminer les erreurs et la significativité de l'étude ainsi que les coefficients de corrélation R^2 et de prédiction Q^2 .

3.4 Conservation de l'huile essentielle obtenue

Nous avons conservé les huiles essentielles obtenues dans un flacon en verre fermé hermétiquement et recouvert de papier aluminium dans un frigo à 4 °C pour les préserver de l'air, la lumière et la chaleur respectivement.

4 Préparation et caractérisation du tragacanthé aldéhyde

4.1 Préparation du tragacanthé aldéhyde

La tragacanthé aldéhyde a été préparé par une réaction d'oxydation en utilisant le Périodate de sodium.

10 g de tragacanthé ont été dispersés dans 50 ml d'éthanol, en suite 50 ml d'eau distillée contenant 3g de périodate de sodium ont été ajouté à la suspension. Le mélange a été maintenu sous agitation pendant 6h à 25 ° C dans le noir.

Matériels et méthodes

La tragacanthé aldéhyde obtenue a été filtrée et lavée trois fois pour éliminer l'excès du périodate de sodium, en suite il a été séché à l'étuve à 40°C pendant 24h et broyé en fines particules dans un mortier.

4.2 Caractérisation du tragacanthé aldéhyde

4.2.1 Détermination du degré d'aldéhyde

L'analyse chimique a été utilisée pour déterminer la teneur en aldéhyde.

Pour estimer la teneur en aldéhyde dans la tragacanthé aldéhyde, 0,1g de ce polymère a été dissous dans 25ml de chlorhydrate hydroxylamine 0,25N préparé dans l'eau distillée. Environ 100µl d'indicateur coloré de méthyle orange (solution à 0,05%) ont été ajoutés et mise sous agitation pendant deux heures. Le principe de l'indicateur coloré est donné dans la figure 4.2.

Ensuite le mélange a été titré par une solution d'hydroxyde de sodium 0.1N prélevée dans la burette, le changement de couleur du rouge au jaune indique le point d'équilibre, le nombre de mol de NaOH consommé est équivalent en nombre de mol d'aldéhyde présent dans l'échantillon.

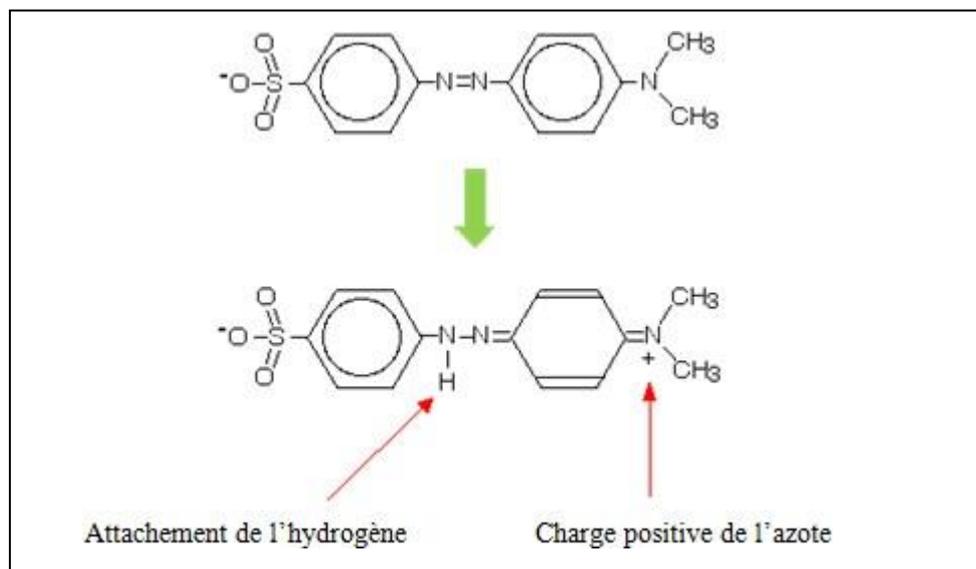


Figure 0-2: Réaction de méthyle orange.

4.2.2 Analyse par spectroscopie FTIR

La tragacanthé et la tragacanthé aldéhyde ont été analysées par FTIR afin d'identifier les groupements fonctionnels et localiser les différentes bandes d'absorption. Les analyses par

Matériels et méthodes

FTIR ont été réalisées à l'aide d'un spectromètre FTIR de marque (Shimadzu, série : FTIR-8900, Japan) sur une gamme de nombre d'onde allant de 400 et 4000 cm^{-1} . Les échantillons analysés ont été préparés sous forme de pastilles de KBr.

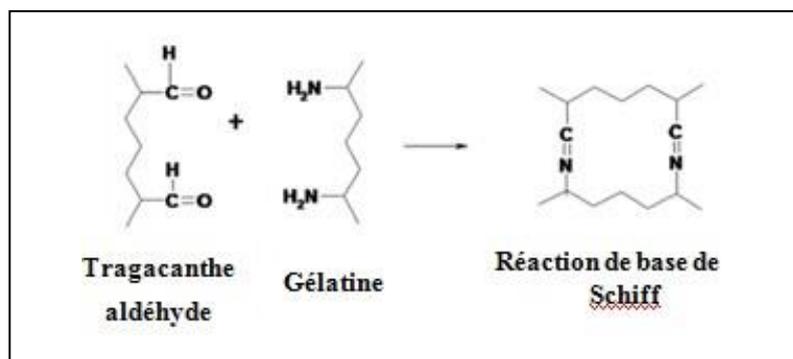


Figure 0-3: Réaction de la gélatine avec la tragacanth aldéhyde.

5 Formulation de la nano-dispersion filmogène

5.1 Procédure générale

Lors de la préparation de la formulation trois différentes solutions ont été préparées, une solution de gélatine dissoute dans de l'eau distillée, une suspension de gomme tragacanth aldéhyde dissoute dans de l'eau distillée et l'huile essentielle, les deux tensioactifs (tween 80 et span 20) dissous dans de l'huile de paraffine (phase huileuse). Tous les systèmes de mélanges ont été introduits dans des réacteurs parfaitement agités thermostatés à 50°C.

En premier lieu, la solution de gélatine est introduite dans la phase lipidique délicatement afin de former la nanoémulsion spontanément grâce aux mélanges des surfactant (par la méthode d'inversion d'émulsion).

Ensuite la suspension de la gomme tragacanth est ajoutée goutte à goutte à la nanoémulsion déjà obtenue. Le système est maintenue sous agitation à 50°C pendant 1h afin de permettre la réticulation entre les deux polymères par la formation de liaisons chimiques covalentes de type imine issues de la réaction entre les fonctions amines de la gélatine et la fonction aldéhyde de la gomme tragacanth aldéhyde (Figure 4.3).

Pour chaque formulation les proportions des différents composants sont fixées de manière précise afin d'optimiser le procédé de formulation.

5.2 Optimisation du procédé

Pour l'optimisation du procédé un plan d'expérience a été utilisé, nous avons choisi un plan factoriel complet à deux niveaux, deux facteurs et un point au centre.

Matériels et méthodes

Dans notre étude, deux paramètres expérimentaux ont été pris en considération dans l'optimisation :

- **Facteur 1** : la concentration des polymères (%).
- **Facteur 2** : le ratio Gélatine : Tragacathe aldéhyde.

Le premier facteur est la concentration que nous avons fait varier entre 5% (niveau bas -1) et 10% (niveau haut +1). Et le point au centre 7,5%.

Le deuxième facteur est le ratio que nous avons varié entre 1 :1 (niveau bas -1) et 3 :1 (niveau haut +1). Et le point au centre 2 :1.

Dans cette étude, nous avons effectué 5 manipulations car nous avons pris en considération le plan factoriel complet à 2 niveaux, 2 facteurs et un point au centre ($2^2 + 1 = 5$), les conditions opératoires des manipulations sont données dans le tableau ci-dessous :

Tableau 0-2: Matrice obtenue pour le pan factoriel complet.

Essais Facteurs	F ₁		F ₂	
	Niveau	Valeur	Niveau	Valeur
Essai 1	+1	10%	+1	3 :1
Essai 2	-1	5%	+1	3 :1
Essai 3	+1	10%	-1	1 :1
Essai 4	-1	5%	-1	1 :1
Essai 5	0	7,5%	0	2 :1

Les réponses étudiées sont :

Y₁ : le diamètre moyen,

Y₂ : le potentiel zêta,

Y₃ : le temps de formation du film.

La dépendance de chaque réponse expérimentale «y» sur ses facteurs a été modélisée en appliquant l'équation suivante :

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i x_i + \sum_{i=1}^n \sum_{j=i+1}^n \beta_{ij} x_i x_j + \varepsilon$$

Où « β_0 » est le terme constant,

« β_i » et « β_{ij} » sont les coefficients de régression,

Matériels et méthodes

«E» est l'erreur,

Les résultats expérimentaux ont été résumés et analysés avec le logiciel MODDE 6, (Umetrics, Suède, 2001). La qualité globale du modèle mathématique, c'est-à-dire la corrélation entre les données d'entrée et de réponse, a été évaluée par la qualité de l'ajustement R^2 et la prédiction Q^2 .

6 Caractérisation de la nano-dispersion filmogène

Après chaque formulation, l'essai réalisé a été suivi directement par une analyse de taille, de charge et complété ensuite par une étude rhéologique.

6.1 Analyse par granulométrie laser

La taille moyenne des nano-gouttelettes obtenue a été mesurée par diffusion dynamique de la lumière. Les mesures ont été effectuées avec l'appareil DLS de marque Horiba (SZ-100, USA). Les diamètres hydrodynamiques ont été calculés à partir de la fonction d'autocorrélation de l'intensité de la lumière diffusée par les particules. Le logiciel utilisé était Next Spec version 1.0.0.1. Tous les échantillons ont été dilués avec de l'eau distillée avant d'être placés dans l'appareil, une cellule en quartz avec quatre faces lisses a été utilisées.

Les diamètres moyens des nanoemulgels ont été calculés par la formule suivante :

$$D_m = \frac{\sum_{i=1}^n f_i \cdot x_i}{\sum_{i=1}^n f_i}$$

Où D_m est le diamètre moyen arithmétique, n est le nombre de classes divisant l'échantillon, x_i est le diamètre représentatif et f_i est la fréquence. Toutes les mesures ont été effectuées à 25°C.

6.2 Mesure du potentiel zêta

Le taux de mouvement des particules sous l'influence d'un champ électrique oscillant externe a été mesuré avec un Zêtamètre Horiba (SZ-100, USA).

Le potentiel zêta a été calculé à partir de la valeur de la mobilité électrophorétique en utilisant l'équation de Smoluchowski :

$$\zeta = \frac{4\pi\eta}{\varepsilon} \frac{v}{L}$$

Où "U" est la tension et "L" est la distance entre deux électrodes, "ε" et "η" sont les constants diélectriques et la viscosité de l'eau pure, respectivement, et v est la vitesse de déplacement. Les mesures sont triplées et toutes les expériences ont été effectuées à 25 °C.

Matériels et méthodes

Tous les échantillons ont été dilués puis placés dans une cellule de type GOLD PLATING de 6mm, Toutes les mesures ont été effectuées à 25 °C.

6.3 Détermination de l'aspect organoleptique de la nano-dispersion filmogène

Les différents aspects organoleptiques de la nano-dispersion filmogène ont été évalués pour les cinq formulations obtenues, nous avons principalement déterminé :

- La couleur
- L'odeur
- L'aspect
- La texture

6.4 Détermination de l'aptitude à l'étalement et du temps de formation du film

Les différentes formulations ont été étalées sur des plaques en verre thermostatées à 37°C en formant un carrée de 3cm de côté, sur une épaisseur de 1mm.

Lors de l'étalement des différentes formulations, leur aptitude à l'étalement a été évaluée (bon, moyen ou mauvais étalement).

Après avoir formé les carrés, le temps de formation du film a été déterminé visuellement en utilisant un chronomètre, cette appréciation est basée sur la solidification totale de la nano-dispersion filmogène à la surface de la plaque.

6.5 Détermination des caractéristiques du film

Les caractéristiques des différents films obtenus ont été déterminées après la solidification de la nano-dispersion filmogène sur les plaques en verre, à savoir :

- L'aspect de la surface du film
- Décollement du film à partir de la surface
- Dureté du film

7 Etude de subtilité de la nano-dispersion filmogène

La stabilité des cinq formulations a été explorée en utilisant le protocole de centrifugation. 10ml de formulation sont introduits dans des tubes en plastique et ils sont soumis à une

Matériels et méthodes

centrifugation pour des durées de (5, 10 et 15 min) et à des vitesses différentes (1000, 2000 et 3000 tours/min).

Après chaque expérience les différents phénomènes de déstabilisation des dispersions sont explorés à savoir le crémage ; la sédimentation et la séparation de phases.

8 Activité biologique (approche théorique)

Cette partie de l'étude est considérée comme étant la principale perspective du présent travail expérimental. Par faute de temps nous n'avons pas pu réaliser cette partie mais nous avons décidé de la discuter car c'est l'application finale pour notre principe actif qui est l'huile essentielle de laurier.

La pathologie cutanée choisie après notre longue et riche partie bibliographique sur les maladies dermatiques est la dermatophytose. Cette pathologie est due à une infection par des champignons de la famille des dermatophytes.

L'activité anti-dermatophytique peut être étudiée in-vitro par la culture microbienne sur la gélose Sabouraud-dextrose, ou encore in-vivo par l'inoculation du champignon sur la surface de la peau des souris. Parmi les dermatophytes les plus étudiés on retrouve le *Microsporum canis*.

L'activité anti-dermatophytique des extraits volatiles et non-volatiles de plantes a largement été étudiée mais jusqu'à présent très peu d'études ont été réalisées sur des formulations de types nanoparticules. Une recherche bibliographique très approfondie a été réalisée sur le traitement des dermatophytoses par les nanoparticules à base d'huiles essentielles, une brève synthèse de ce travail théorique sera présentée dans la partie résultats et discussion.

CHAPITRE 5

Résultats et discussions

Résultats et discussions

1 Optimisation du procédé d'extraction de l'huile essentielle

1.1 Résultats du plan d'expériences

Les résultats du plan d'expériences sont donnés dans le tableau 5.1, le rendement optimum a été obtenu lors de l'essai aléatoire numéro 4 pour les conditions suivantes :

- Temps d'extraction : 60 min (niveau +1).
- Puissance de chauffage : 700 W (niveau 0).

Tableau 0-1 : Matrice des réponses.

Exp No	Exp Name	Run Order	Incl/Excl	Time	Power	Yield	Time	Power
1	N1	7	Incl	20	400	0,33	-1	-1
2	N2	8	Incl	40	400	0,4	0	-1
3	N3	9	Incl	60	400	0,43	1	-1
4	N4	3	Incl	20	700	0,43	-1	0
5	N5	2	Incl	40	700	0,47	0	0
6	N6	4	Incl	60	700	0,6	1	0
7	N7	1	Incl	20	1000	0,26	-1	1
8	N8	10	Incl	40	1000	0,33	0	1
9	N9	6	Incl	60	1000	0,36	1	1
10	N10	11	Incl	40	700	0,53	0	0
11	N11	5	Incl	40	700	0,46	0	0

1.2 Effets des facteurs et leurs interactions sur le rendement

Les effets des facteurs étudiés et leurs interactions sont donnés dans la figure 5. 1 pour le rendement des extractions de l'huile essentielle.

Le facteur temps d'extraction influence positivement tandis que le facteur puissance de chauffage par les micro-ondes influence négativement. L'influence du temps d'extraction est plus importante que celle de la puissance de chauffage par micro-ondes. L'effet de l'interaction puissance/puissance est plus important que les deux facteurs étudiés ainsi que les deux interactions temps/puissance et temps/temps qui ont une valeur pratiquement nulle.

Résultats et discussions

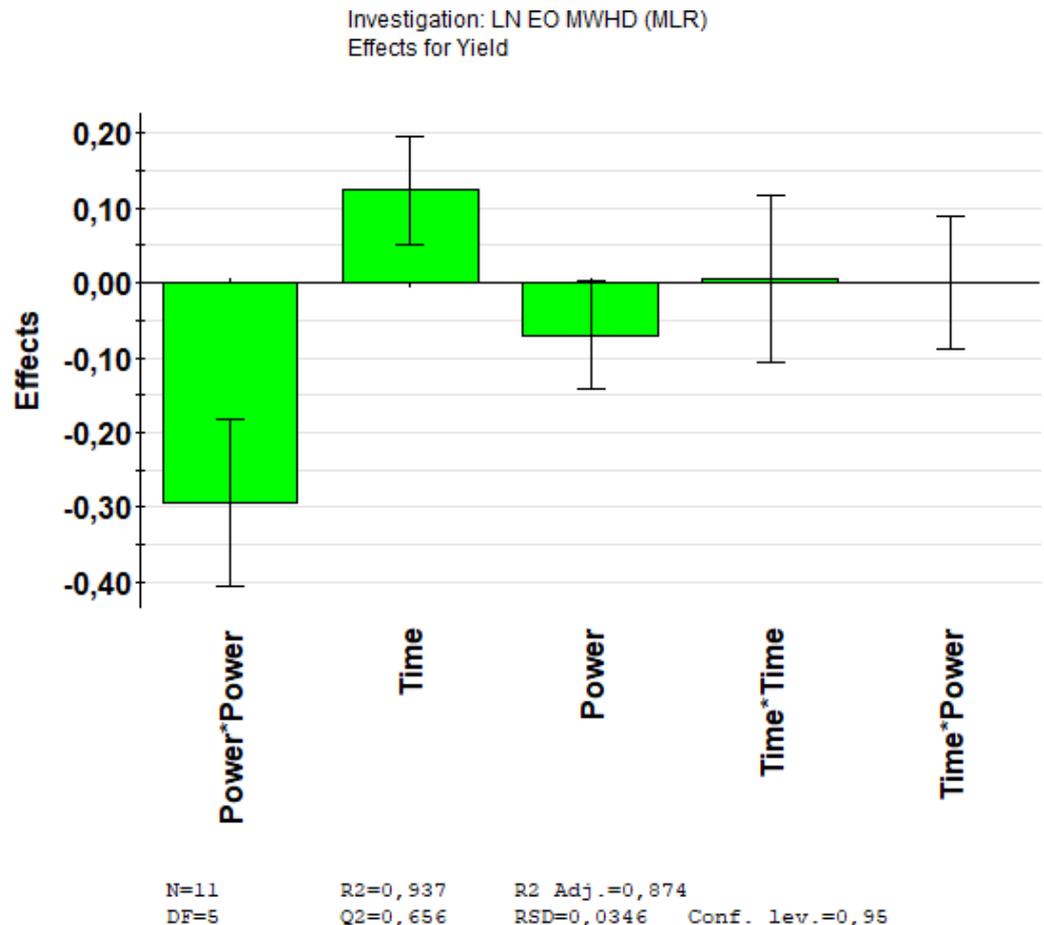


Figure 0-1 : Effets des facteurs et leurs interactions sur le rendement d'extraction de l'huile essentielle

1.3 Modélisation mathématiques et analyse statistique

Une analyse de variance a été réalisée sur les résultats présentés dans le tableau précédent. Cette analyse statistique a pour but d'interpréter les coefficients relatifs à chaque action du modèle en testant l'effet des paramètres étudiés.

Pour chacun des paramètres du procédé étudié, la significativité des effets et des interactions possibles est testée par le logiciel qui associe à la valeur calculée F_{exp} une probabilité notée valeur-p à un niveau de confiance de 95% par référence à la table statistique.

- Si la valeur-p < 5%, l'hypothèse H_0 est rejetée et le facteur sera déclaré comme significatif.

Résultats et discussions

- Si la valeur-p > 5%, l'hypothèse H_0 est retenue et le facteur sera déclaré comme non significatif.

L'analyse de la variance ANOVA est fourni par le logiciel ainsi que les décisions émises, quant à la significativité des paramètres en fonction des valeurs de F_{exp} comparées à $F_{critique}$ et de la probabilité valeur-p.

Le Tableau 5.2 présente l'analyse de la variance ANOVA pour les coefficients du modèle mathématique des rendements d'extraction des huiles essentielles.

Pour le modèle mathématique des rendements d'extraction des huiles essentielles, les facteurs et interactions significatives sont : la puissance de chauffage par micro-ondes, le temps d'extraction et l'interaction puissance/puissance.

Tableau 0-2: Analyse de la variance ANOVA pour les coefficients du modèle mathématique des rendements d'extraction des huiles essentielles.

Yield	Coeff. SC	Std. Err.	P	Conf. int()
Constant	0,496842	0,0177341	1,08478e-006	0,0455869
Time	0,0616667	0,0141132	0,00722584	0,0362791
Power	-0,035	0,0141132	0,0558442	0,0362791
Time*Time	0,00289475	0,0217197	0,899171	0,0558324
Power*Power	-0,147105	0,0217197	0,00106657	0,0558324
Time*Power	6,71291e-009	0,017285	1	0,0444326
N = 11	Q2 =	0,656	Cond. no. =	3,0822
DF = 5	R2 =	0,937	Y-miss =	0
	R2 Adj. =	0,874	RSD =	0,0346
			Conf. lev. =	0,95

1.4 Prédiction des rendements

Les modèles mathématiques préalablement établis lors de la section précédente du présent document permettent de générer des surfaces de réponses permettant la prédiction des réponses étudiées.

Résultats et discussions

La surface de réponse montrant l'effet de la puissance de chauffage par micro-ondes et le temps d'extraction sur le rendement d'extraction des huiles essentielles, pour des valeurs fixes de la concentration de l'extrait au niveau 0 (1.5%) et la concentration des nitrates d'argent au niveau 0 (1.5 mM), est donnée dans la figure 5.2. lorsque le temps augmente le rendement des extractions augmente, par contre pour le facteur puissance, les rendements sont optimaux au centre de l'intervalle (700W) et ces derniers diminuent aux extrémités de l'intervalle (400 et 1000 W). afin de mieux observer les prédictions du procédé étudié, la figure 5.3 montre les courbes d'iso réponses montrant l'effet de la puissance de chauffage par les micro-ondes et le temps d'extraction sur le rendement d'extraction des huiles essentielles, pour des valeurs fixes de la concentration de l'extrait au niveau 0 (1.5%) et la concentration des nitrates d'argent au niveau 0 (1.5 mM).

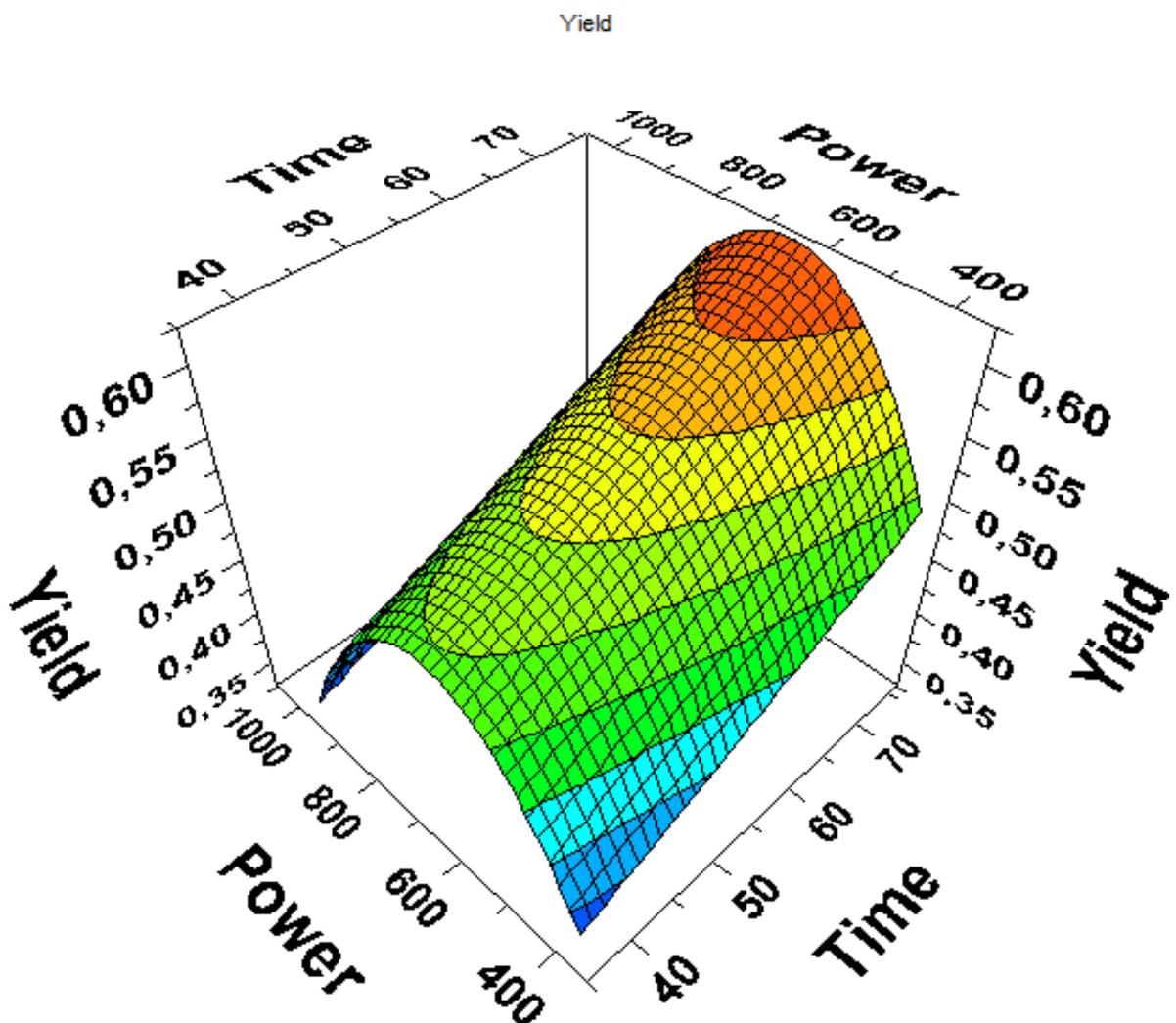


Figure 0-2: Surface de réponse montrant l'effet de la puissance de chauffage par les micro-ondes et le temps d'extraction sur le rendement d'extraction des huiles essentielles.

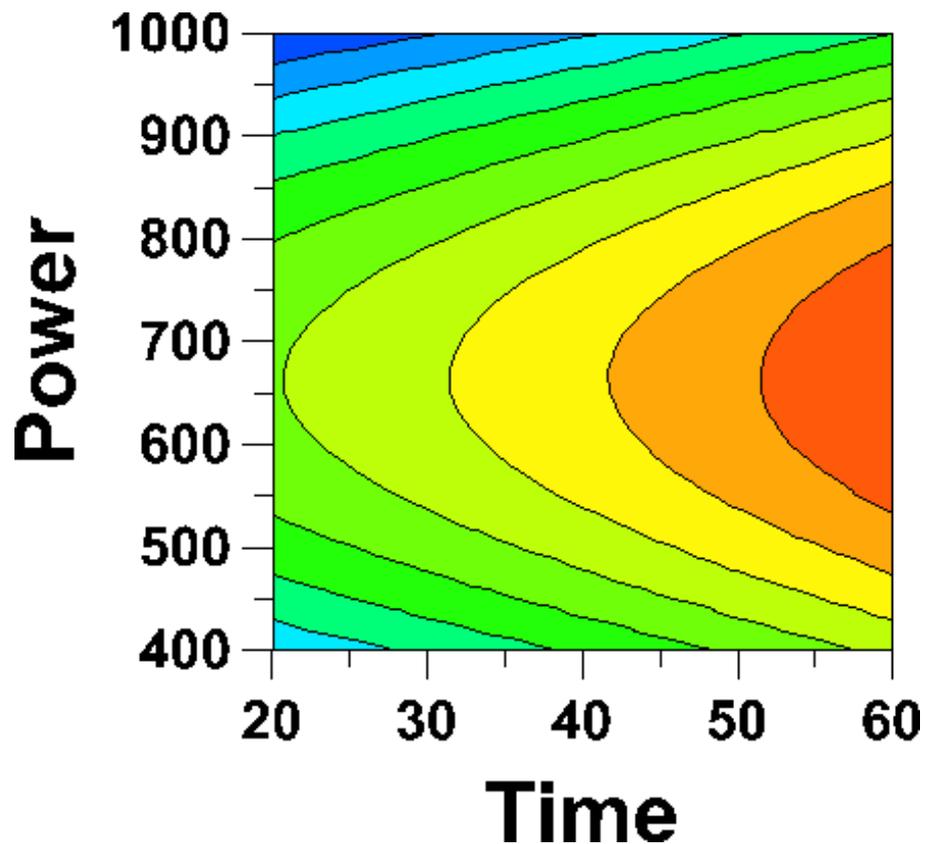


Figure 0-3: Courbes d'isoresponses montrant l'effet de la puissance de chauffage par les micro-ondes et le temps d'extraction sur le rendement d'extraction des huiles essentielles, pour des valeurs fixes de la concentration de l'extrait au niveau 0 (1.5%) et la concentration des nitrates d'argent au niveau 0 (1.5 mM).

1.5 Etude des coefficients R^2 , Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé

Les résultats des coefficients de corrélation R^2 , des coefficients de prédictions Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé sont donnés dans le tableau 5.3 et la figure 5. 4 pour les rendements d'extraction des huiles essentielles.

Le rendement de l'extraction a montré des valeurs de coefficient de corrélation R^2 , de coefficient de prédiction Q^2 , de validité du modèle et de reproductibilité du procédé de l'ordre de 0.94, 0.65, 0.88 et 0.85, respectivement. La corrélation entre les résultats obtenus est importante la prédiction des réponses à l'intérieur des intervalles des facteurs étudiés est possible. La validité du modèle est importante et la reproductibilité des résultats est très satisfaisante.

Résultats et discussions

Tableau 0-3: Les coefficients R^2 , Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé.

	R2	R2 Adj.	Q2	SDY	RSD	N	Model Validity	Reproducibility
Yield	0,93681	0,873621	0,656094	0,0972438	0,03457	11	0,882228	0,848426

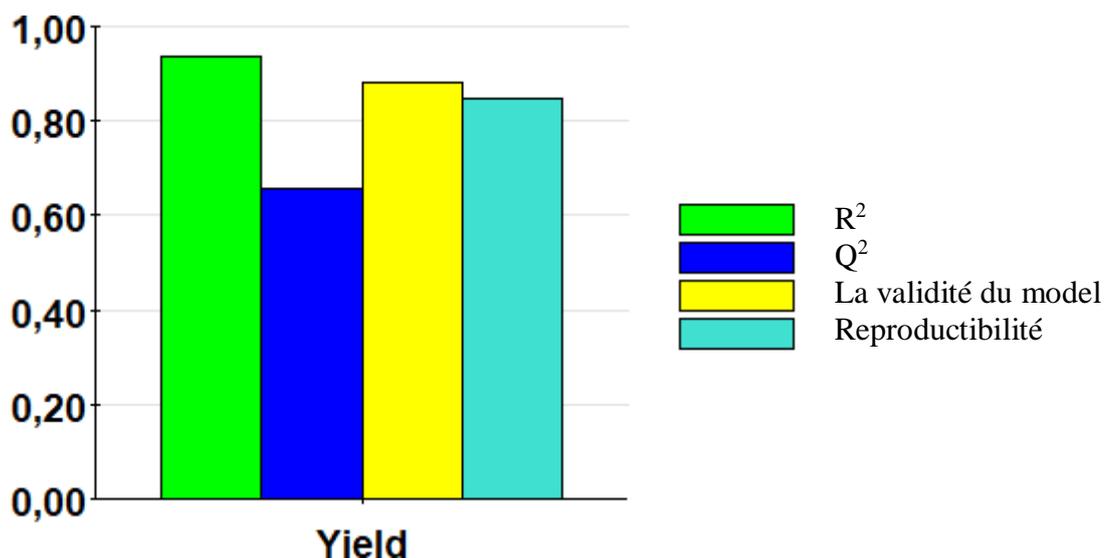


Figure 0-4 : Les coefficients R^2 , Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé.

2 Préparation et caractérisation du tragacanthé aldéhyde

2.1 Préparation du tragacanthé aldéhyde

La préparation du tragacanthé aldéhyde à partir du tragacanthé a présenté un rendement de 79%. Le polymère préparé a présenté les mêmes propriétés visuelles que la tragacanthé native.

2.2 Caractérisation du tragacanthé aldéhyde

La titration nous a permis de déterminer la teneur en aldéhyde de la tragacanthé après oxydation, elle est de l'ordre de 0.18mol.

La caractérisation par spectroscopie FTIR a montré la formation de la bande C=O correspondante à la fonction aldéhyde qui a été formée sur la tragacanthé native.

Le spectre infrarouge du tragacanthé est donné dans la figure 5.5 jointe qui représente en rose la tragacanthé aldéhyde et la tragacanthé native en bleu.

Résultats et discussions

Dans les deux spectres on retrouve la bande caractéristique de la fonction alcool (O-H) au environ de 3450cm^{-1} , la fonction C-C au environ 1200cm^{-1} . On retrouve également la bande de la fonction aldéhyde à 1722cm^{-1} . Cette bande est plus évoluée dans le tragacathe aldéhyde que dans la tragacathe native.

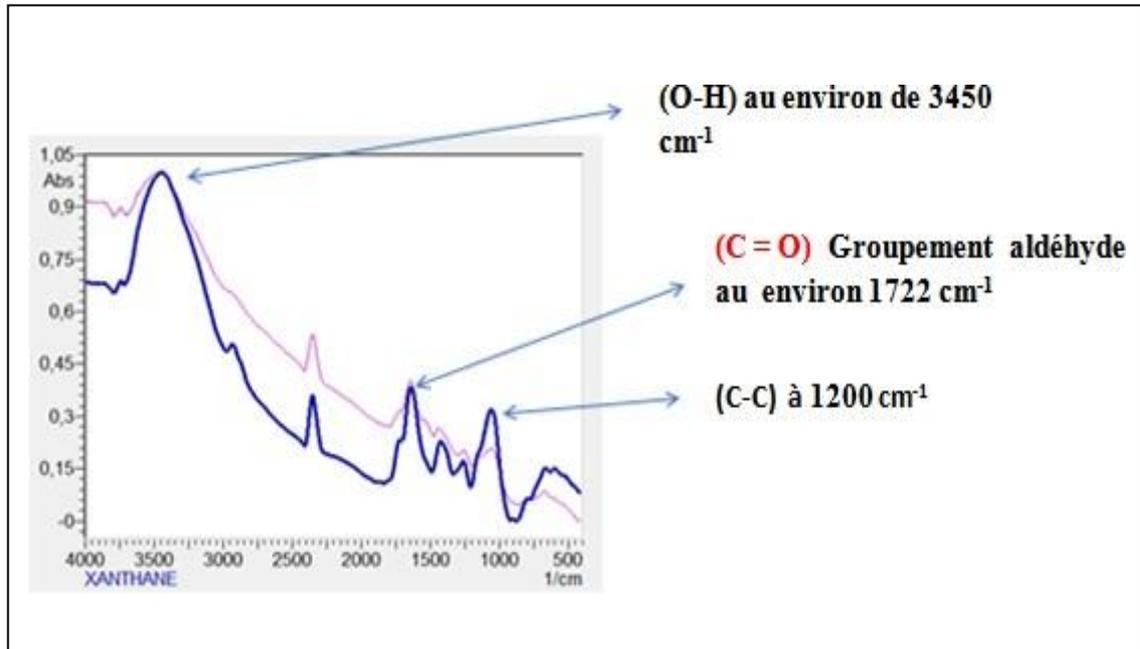


Figure 0-5 : Les spectres FTIR de la gomme tragacathe (bleu) et la tragacathe aldéhyde (rose).

3 Optimisation du procédé de formulation

3.1 Résultats du plan d'expériences

Les différentes formulations après leur préparation, étalement et décollage (après formation du film) sont représentées dans la figure 5.6. Les résultats du plan d'expériences sont donnés dans le tableau 5.4.

Tableau 0-4 : Matrice des réponses.

Exp No	Exp Name	Run Order	Incl/Excl	Polymer	Ratio	Mean diameter	Zeta potential	Film forming time
1	N1	3	Incl	5	1	402	42,1	19
2	N2	1	Incl	10	1	396	62,4	8
3	N3	2	Incl	5	3	348	54,7	22
4	N4	5	Incl	10	3	321	67	14
5	N5	4	Incl	7,5	2	357	60,3	16

Résultats et discussions

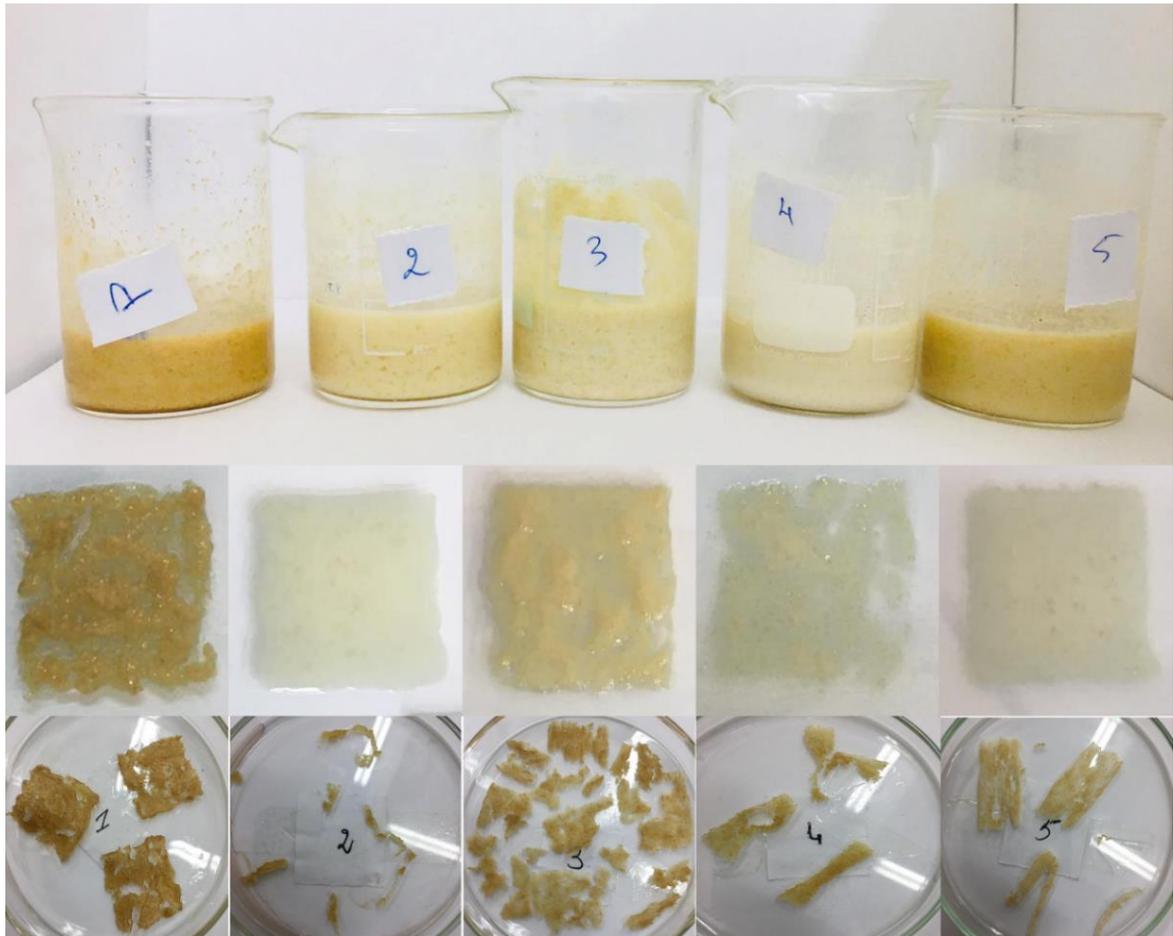


Figure 5-6: Photographies des différentes formulations après leur préparation, étalement et décollement (après formation du film).

Pour la réponse 1 : Les formulations obtenus ont toutes montres des diamètres moyens proches compris entre (321 et 402 nm), toutes ces tailles de particules sont désirable pour notre présente étude car elles dépassent le diamètre des pores de la peau qui sont inferieur a 200 nm. Cette taille nanométrique importante nous permet d’obtenir un système qui va rester immobiliser a la surface de la peau et ne va pas la pénétrer pour être absorbé. Tout en ayant la taille adéquate pour pénétrer les parois des dermatophytes qui est de porosité plus importante que la peau humaine et qui est de l’ordre de 500 nm environs.

Pour la réponse 2 : Les formulations obtenues ont toutes montres des valeurs importantes positives du potentiel zêta qui varient entre 42.1 et 62.4 mV. Toutes les valeurs obtenus sont supérieurs a 40 mV, ce qui nous permet de déduire que tous nos système sont électriquement stables.

Pour la réponse 3 : le temps de formation du film varie de manière phénoménale d’un essai a un autre (de 8 à 22 min), c’est cette réponse qui sera utiliser pour choisir les optimums.

Résultats et discussions

Selon les résultats obtenus l'expérience réaliser aléatoirement au numéro 2 est l'expérience présentant le plus court temps de formation de film. Les conditions opératoires optimales sont :

- Pourcentage de polymères = 10% (niveau +1).
- Le ratio gélatine : Tragacathe aldéhyde = 1 : 1 (niveau -1).

3.2 Effet des facteurs sur les réponses

Les effets des facteurs étudiés et leurs interactions sont donnés dans la figure 5. 7 pour le diamètre moyen, la figure 5.8 pour le potentiel zêta et la figure 5.9 pour le temps de formation du film.

3.2.1 Effet des facteurs sur le diamètre moyen

Les deux facteurs ainsi que leur interaction influencent négativement le diamètre moyen des nano-gouttelettes dans la formulation. Le ratio est le facteur le plus influent du diamètre moyen.

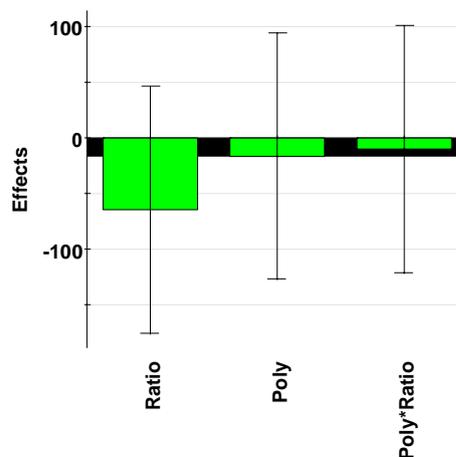


Figure 0-7: Effet des facteurs et leur interaction sur le diamètre moyen

3.2.2 Effet des facteurs sur le potentiel zêta

Les deux facteurs influencent positivement le potentiel zêta par contre leur interaction a une influence négative. Le pourcentage de polymères dans la formulation est le facteur le plus influent.

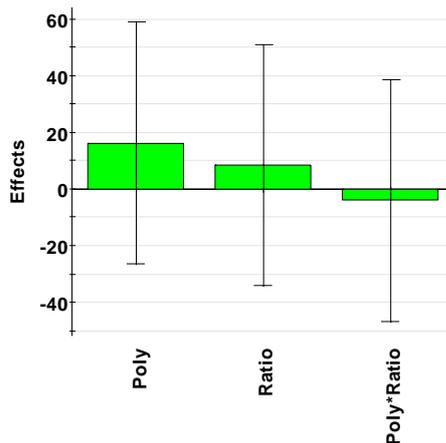


Figure 0-8: Effet des facteurs et leur interaction sur le potentiel zêta.

3.2.3 Effet des facteurs sur le temps de formation du film

Le facteur concentration des polymères influence négativement le temps de formation du film, par contre le facteur ratio gélatine : tragacante aldéhyde et l'interaction entre les deux facteurs ont une influence positive. Le facteur qui a la plus grande influence est la concentration des polymères.

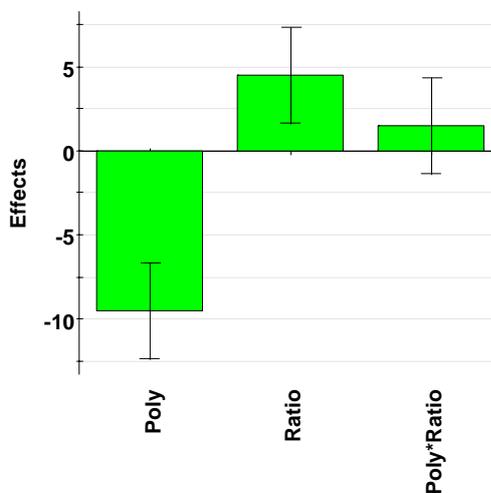


Figure 0-9: Effet des facteurs et leur interaction sur le temps de formation du film.

3.3 Modélisation mathématique du procédé et analyse statistique

Une analyse de variance a été réalisée sur les résultats présentés dans le tableau précédent. Cette analyse statistique de la variance ANOVA est fournie par le logiciel.

Les Tableaux 5.5, 5.6 et 5.7 présentent l'analyse de la variance ANOVA pour le diamètre moyen, le potentiel zêta et le temps de formation du film, respectivement.

Résultats et discussions

Tableau 0-7: Analyse de la variance pour le temps de formation du film.

Film forming time	Coeff. SC	Std. Err.	P	Conf. int()
Constant	15,8	0,0999993	0,00402916	1,27061
Poly	-4,75	0,111803	0,0149816	1,42059
Ratio	2,25	0,111803	0,0316077	1,42059
Poly*Ratio	0,75	0,111803	0,0942072	1,42059

N = 5 Q2 = 0,964 Cond. no. = 1,1180
 DF = 1 R2 = 1,000 Y-miss = 0
 R2 Adj. = 0,998 RSD = 0,2236
 Conf. lev. = 0,95

3.4 Prédiction des réponses

Les modèles mathématiques préalablement établis lors de la section précédente du présent document permettent de généré des surfaces de réponses permettant la prédiction des réponses étudiés.

La prédiction pour les réponses « diamètre moyen » et « potentiel zêta » sont très faibles car les modelés mathématiques sont très faibles statistiquement $p > 0.05$, les deux surfaces de réponses sur les figures 5.10 et 5.11 montrant l'effet du pourcentage de polymères et le ratio gélatine : tragacathe aldéhyde sur le diamètre moyen et le potentiel zêta, respectivement.

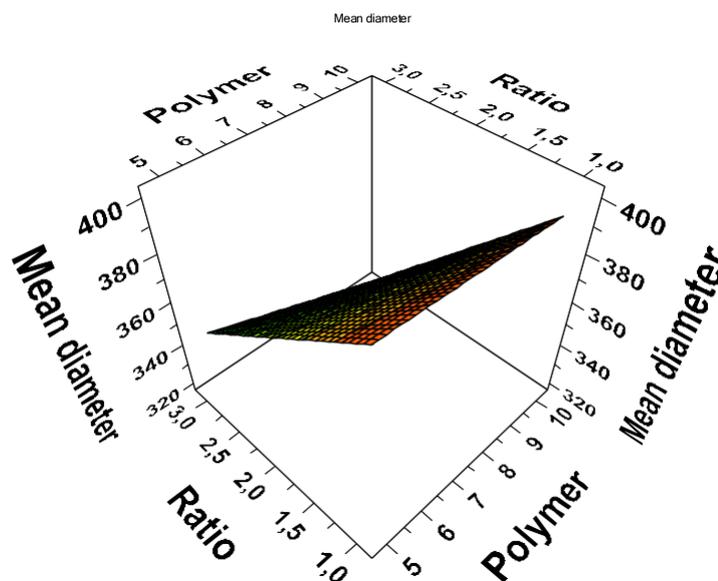


Figure 0-10: Surface de réponse montrant l'effet du pourcentage de polymères et le ratio gélatine : tragacathe aldéhyde sur le diamètre moyen.

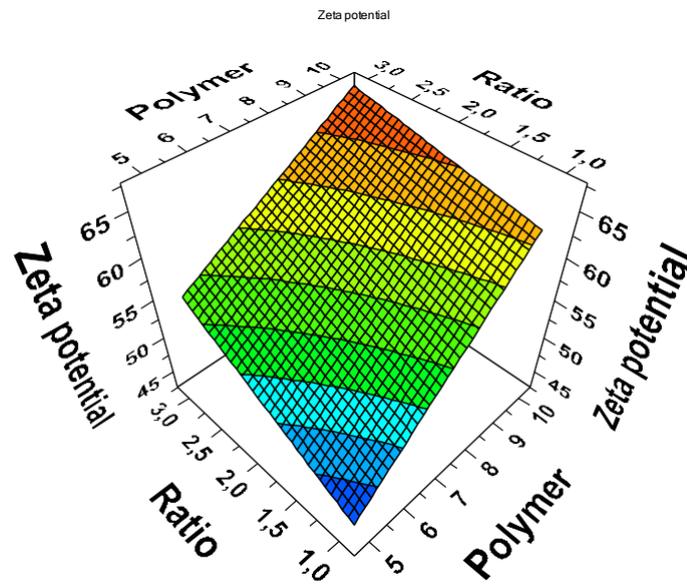


Figure 0-11: Surface de réponse montrant l'effet du pourcentage de polymères et le ratio gélatine : tragacanthé aldéhyde sur le potentiel zêta.

La figure 5.12 représente la surface de réponse montrant l'effet du pourcentage de polymères et le ratio gélatine : tragacanthé aldéhyde sur le temps de formation du film, on observe le temps de formation du film augmente lorsque la concentration en polymères diminue et le ratio gélatine : tragacanthé aldéhyde augmente.

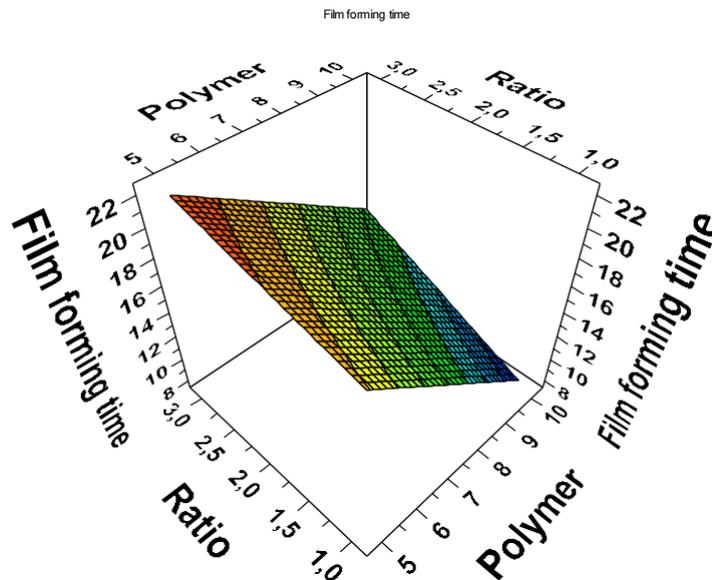


Figure 0-12: Surface de réponse montrant l'effet du pourcentage de polymères et le ratio gélatine : tragacathe aldéhyde sur le temps de formation du film.

3.5 Etude des coefficients R^2 , Q^2

Les résultats des coefficients de corrélation R^2 et des coefficients de prédictions Q^2 sont donnés dans le tableau 5.8 et la figure 5. 13 pour toutes les réponses.

Le diamètre moyen a montré des valeurs de coefficient de corrélation R^2 et de coefficient de prédiction Q^2 de l'ordre de 0.98 et -0,34, respectivement. La corrélation entre les résultats obtenus est très importante par contre la prédiction des réponses reste très difficile, voire impossible, à l'intérieur des intervalles des facteurs étudiés.

Le potentiel zêta a montré des valeurs de coefficient de corrélation R^2 et de coefficient de prédiction Q^2 de l'ordre de 0.97 et -1,49, respectivement. La corrélation entre les résultats obtenus est très importante par contre la prédiction des réponses est impossible à l'intérieur des intervalles des facteurs étudiés.

Le temps de formation du film a montré des valeurs de coefficient de corrélation R^2 et de coefficient de prédiction Q^2 de l'ordre de 0.99 et 0,96, respectivement. La corrélation entre les résultats obtenus est très importante et la prédiction des réponses est excellente à l'intérieur des intervalles des facteurs étudiés.

Résultats et discussions

Tableau 0-8: les coefficients R^2 , Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé.

	R2	R2 Adj.	Q2	SDY	RSD	N
Mean diameter	0,983535	0,934139	-0,337873	33,9809	8,72069	5
Zeta potential	0,969338	0,877351	-1,49125	9,57732	3,3541	5
Film forming time	0,999557	0,998227	0,963987	5,31037	0,223605	5

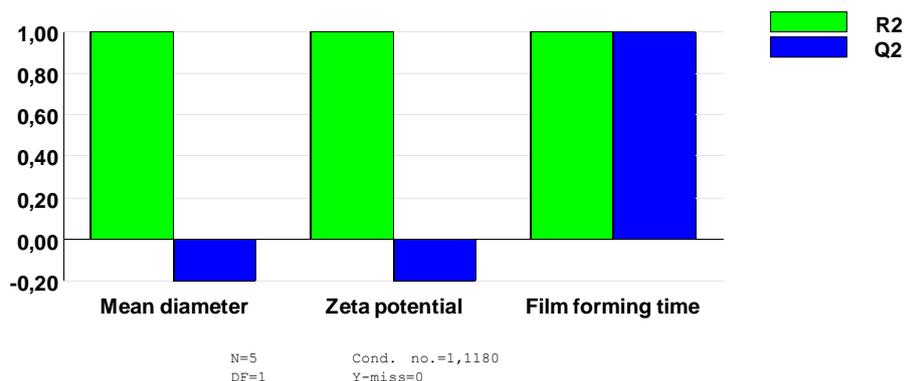


Figure 0-13: les coefficients R^2 , Q^2 , la validité du modèle et la reproductibilité du procédé.

4 Détermination de l'aspect organoleptique de la nano-dispersion filmogène ainsi que son aptitude à l'étalement

Les différents aspects organoleptiques de la nano-dispersion filmogène ont été évalués pour les cinq formulations obtenues. La couleur, l'odeur, l'aspect, la texture ainsi que l'aptitude à l'étalement sont présentés dans le tableau 5.9.

Selon la figure 5.6 et le tableau 5.9 les différentes formulations ont montrés des couleurs légèrement différentes qui varient de marron clair à beige clair.

Toutes les formulations ont montré la même odeur spécifique de l'huile essentielle de laurier. Elles ont également toutes montré un aspect homogène à l'exception de la formulation 1 qui a présenté un aspect hétérogène.

Les formulations 1 et 5 ont montré une texture très visqueuse par contre les formulations 2, 3 et 4 ont montré une texture moyennement visqueuse.

Résultats et discussions

Les formulations 2, 3 et 4 ont montré une très bonne aptitude à l'étalement, la formulation 5 a montré un bon étalement par contre la formulation 1 a montré un étalement très difficile à cause sa viscosité très importante et son aspect hétérogène.

Tableau 0-9: Caractéristiques organoleptiques de la nano-dispersion filmogène et son aptitude à l'étalement.

Formulation	Couleur	Odeur	Aspect	Texture	Aptitude à l'étalement
1	Marron clair	Caractéristique de l'huile essentielle	Hétérogène	Très visqueuse	Difficile
2	Beige clair	Caractéristique de l'huile essentielle	Homogène	Moyennement visqueuse	Très bonne
3	Beige	Caractéristique de l'huile essentielle	Homogène	Moyennement visqueuse	Très bonne
4	Beige clair	Caractéristique de l'huile essentielle	Homogène	Moyennement visqueuse	Très bonne
5	Beige foncé	Caractéristique de l'huile essentielle	Homogène	Très visqueuse	Bonne

5 Détermination des caractéristiques du film

Les caractéristiques des différents films obtenus ont été déterminées après la solidification de la nano-dispersion filmogène. L'aspect de la surface du film, le décollement du film à partir de la surface et la dureté du film sont donnés dans le tableau 5.10 pour toutes les formulations.

Uniquement les films 1 et 3 peuvent satisfaire les exigences des formes pharmaceutiques susceptibles de former des films à la surface de la peau (à savoir la souplesse du film qui est indispensable pour le confort thérapeutique).

Résultats et discussions

Tableau 0-10: Caractéristiques des films obtenus.

Formulation	Aspect de la surface du film	Décollement du film	Dureté du film
1	Rugueuse	Très facile	Souple
2	Lisse	Difficile	Friable et dure
3	Lisse	Facile	Souple
4	Lisse	Difficile	Friable et dure
5	Lisse	Difficile	Friable et dure

6 Etude de subtilité de la nano-dispersion filmogène

Les résultats de l'étude de stabilité à la centrifugation pour les cinq formulations a été explorée et les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 5. 11. La figure 5.14 montre les différentes formulations après 15 minutes de centrifugation 3000 tours/min.

Les formulations 1, 3 et 5 sont toutes restées stable tout au long du teste de centrifugation (à 1000, 2000 et 3000 tours/min et a 5, 10 et 15 min de centrifugation).

Les formulations 2 et 4 ont montré une stabilité à faible cisaillement (1000 et 2000 tours/min) mais la formulation 4 a montré un crémage après 15 min à 3000 tours/min et la formulation 2 a montré un crémage après 10 min de centrifugation à 3000 tours/min.

Tableau 0-11: Résultats de l'étude de stabilité.

Formulations	Temps de centrifugation	Vitesse de centrifugation		
		1000	2000	3000
1	5 min	Stable	Stable	Stable
	10 min	Stable	Stable	Stable
	15 min	Stable	Stable	Stable
2	5 min	Stable	Stable	Stable
	10 min	Stable	Stable	Crémage
	15 min	Stable	Stable	Crémage
3	5 min	Stable	Stable	Stable
	10 min	Stable	Stable	Stable
	15 min	Stable	Stable	Stable
4	5 min	Stable	Stable	Stable
	10 min	Stable	Stable	Stable

Résultats et discussions

	15 min	Stable	Stable	Crémage
5	5 min	Stable	Stable	Stable
	10 min	Stable	Stable	Stable
	15 min	Stable	Stable	Stable

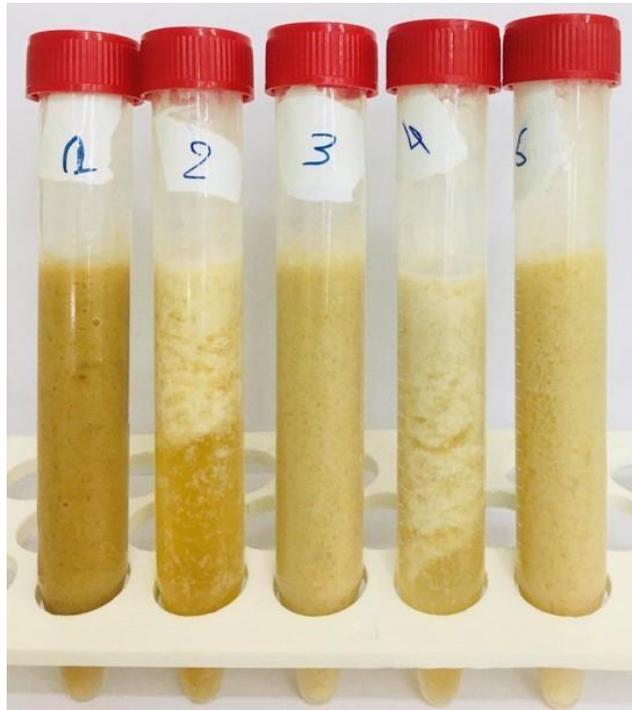


Figure 0-14 : Photographie des formulations après la centrifugation à 3000 tours/min pendant 15 min.

7 Activité biologique (approche théorique)

7.1 Activité antidermatophytique des substances naturelles

Les dermatophytes sont des champignons responsables d'infections cutanées, telles que les infections fongiques des pieds, des ongles et de l'aine. Les substances naturelles, provenant de plantes, d'herbes et d'autres sources naturelles, ont été étudiées pour leur activité antidermatophytique. Certaines de ces substances ont montré des effets inhibiteurs sur la croissance et la propagation des dermatophytes. Voici quelques exemples :

1. Huiles essentielles : Les huiles essentielles extraites de plantes telles que l'arbre à thé (tea tree), le clou de girofle, la lavande, l'origan et le thym ont démontré des propriétés antifongiques contre les dermatophytes. Elles peuvent être utilisées sous forme de topiques ou ajoutées à des produits antifongiques.

Résultats et discussions

2. Extraits de plantes : Certains extraits de plantes ont montré des activités antifongiques contre les dermatophytes. Par exemple, l'extrait d'ail, l'extrait de feuilles d'olivier, l'extrait de neem (margousier) et l'extrait de réglisse ont été étudiés pour leur efficacité antidermatophytique.

3. Composés naturels : Certains composés naturels présents dans les plantes ont montré des effets antifongiques. Par exemple, l'allicine présente dans l'ail, le carvacrol présent dans l'origan et le thymol présent dans le thym ont tous démontré des propriétés antidermatophytiques.

4. Produits fermentés : Certains produits fermentés, tels que le vinaigre de cidre de pomme, le yaourt et le kéfir, contiennent des acides organiques et des probiotiques qui peuvent inhiber la croissance des dermatophytes.

Il est important de noter que bien que ces substances naturelles aient montré des effets antifongiques in vitro, leur efficacité clinique peut varier. Il est recommandé de consulter un professionnel de la santé avant d'utiliser des substances naturelles pour le traitement des infections cutanées causées par des dermatophytes. Dans de nombreux cas, les traitements conventionnels antifongiques peuvent être nécessaires pour éliminer complètement l'infection.

7.2 Activité antidermatophytique des huiles essentielles

Les huiles essentielles ont été largement étudiées pour leur activité antifongique, y compris contre les dermatophytes responsables des infections cutanées. Voici quelques exemples d'huiles essentielles qui ont montré une activité antidermatophytique :

1. Huile essentielle de tea tree (arbre à thé) : L'huile essentielle de tea tree est l'une des huiles les plus étudiées pour son activité antifongique. Elle contient des composés tels que le terpinéol et le terpinène-4-ol qui ont démontré des propriétés antifongiques contre les dermatophytes. Elle est souvent utilisée dans le traitement des infections fongiques des ongles et des pieds.

2. Huile essentielle de clou de girofle : L'huile essentielle de clou de girofle contient un composé actif appelé eugénol, qui a des propriétés antifongiques. Elle a démontré une activité inhibitrice contre les dermatophytes, y compris ceux responsables de la teigne.

3. Huile essentielle de lavande : L'huile essentielle de lavande possède des propriétés antifongiques qui peuvent être bénéfiques dans le traitement des infections cutanées

Résultats et discussions

causées par les dermatophytes. Elle peut aider à réduire l'inflammation et à favoriser la cicatrisation de la peau affectée.

4. Huile essentielle d'origan : L'huile essentielle d'origan est connue pour sa forte activité antifongique. Elle contient des composés tels que le carvacrol et le thymol, qui ont démontré des effets inhibiteurs contre les dermatophytes.

5. Huile essentielle de thym : Le thym est une plante connue pour ses propriétés antimicrobiennes. L'huile essentielle de thym contient des composés tels que le thymol, le carvacrol et le linalol, qui ont montré une activité antifongique contre les dermatophytes.

Il est important de noter que l'utilisation des huiles essentielles dans le traitement des infections cutanées doit être effectuée avec prudence. Les huiles essentielles sont très concentrées et peuvent provoquer des réactions cutanées chez certaines personnes. Il est recommandé de les diluer dans une huile de support avant de les appliquer sur la peau, et de faire un test de patch pour vérifier la réaction cutanée. De plus, les infections cutanées graves ou récurrentes nécessitent souvent des traitements antifongiques conventionnels prescrits par un professionnel de la santé.

7.3 Activité antidermatophytique de l'huile essentielle de laurier

L'huile essentielle de laurier, également connue sous le nom d'huile essentielle de laurier noble ou de laurier-sauce (*Laurus nobilis*), a également été étudiée pour son activité antifongique, y compris son efficacité contre les dermatophytes responsables des infections cutanées.

Plusieurs études *in vitro* ont montré que l'huile essentielle de laurier peut inhiber la croissance des dermatophytes. Les résultats ont montré que les composés actifs présents dans l'huile essentielle, tels que l'eucalyptol (ou 1,8-cinéole), le linalol, le terpinèn-4-ol et le sabinène, ont des effets antifongiques contre les dermatophytes.

Cependant, il convient de noter que la plupart de ces études ont été réalisées *in vitro*, ce qui signifie qu'elles ont été menées en laboratoire sur des cultures de champignons. Les résultats obtenus en laboratoire ne sont pas toujours directement transposables à l'utilisation sur des infections cutanées chez les humains.

Il est important de consulter un professionnel de la santé avant d'utiliser l'huile essentielle de laurier ou toute autre huile essentielle pour traiter une infection cutanée. Ils pourront

Résultats et discussions

vous fournir des conseils appropriés en fonction de votre situation spécifique et vous recommander le traitement le plus efficace. Dans de nombreux cas, des traitements antifongiques conventionnels peuvent être nécessaires pour traiter complètement les infections cutanées causées par les dermatophytes.

7.4 Activité antidermatophytique des nanoémulsions d'huiles essentielles

Les nanoémulsions d'huiles essentielles ont été étudiées pour leur activité antidermatophytique. Les nanoémulsions sont des systèmes colloïdaux où les gouttelettes d'huile essentielle sont dispersées dans une solution aqueuse à l'aide d'agents émulsionnants spécifiques. Cette technologie permet d'améliorer la stabilité et la pénétration des huiles essentielles, ce qui peut potentiellement augmenter leur efficacité contre les dermatophytes responsables des infections cutanées.

Plusieurs études ont montré que les nanoémulsions d'huiles essentielles peuvent inhiber la croissance des dermatophytes de manière plus efficace que les huiles essentielles non formulées. Les nanoémulsions améliorent la solubilité et la biodisponibilité des composés actifs des huiles essentielles, ce qui facilite leur interaction avec les dermatophytes.

Les études ont montré que les nanoémulsions d'huiles essentielles, telles que celles de tea tree, de clou de girofle, de lavande et d'origan, ont démontré une activité antifongique significative contre les dermatophytes. Les nanoémulsions peuvent pénétrer plus profondément dans la peau et fournir une libération contrôlée des composés actifs, ce qui peut aider à éliminer les infections fongiques.

Cependant, il est important de noter que la recherche sur les nanoémulsions d'huiles essentielles pour le traitement des infections cutanées causées par les dermatophytes est encore relativement nouvelle et limitée. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer leur efficacité clinique et leur innocuité chez l'homme.

Il est recommandé de consulter un professionnel de la santé avant d'utiliser des nanoémulsions d'huiles essentielles ou tout autre produit pour le traitement des infections cutanées. Ils pourront vous fournir des conseils appropriés en fonction de votre situation spécifique et vous recommander le traitement le plus adapté.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Le travail concerne trois sections principales, à savoir l'optimisation du procédé d'extraction d'huile essentielle, la préparation et la caractérisation du tragacathe aldéhyde, et l'optimisation du procédé de formulation.

Dans la première section, des expériences ont été réalisées pour déterminer les conditions optimales d'extraction d'huile essentielle. Les résultats ont montré que le rendement optimum a été obtenu avec un temps d'extraction de 60 minutes et une puissance de chauffage par micro-ondes de 700 W. L'analyse des effets des facteurs et de leurs interactions a révélé que le temps d'extraction avait une influence positive tandis que la puissance de chauffage par micro-ondes avait une influence négative. L'interaction entre ces deux facteurs était également significative. Des modèles mathématiques ont été utilisés pour prédire les rendements d'extraction en fonction des conditions expérimentales.

La deuxième section concerne la préparation et la caractérisation du tragacathe aldéhyde. Le rendement de la préparation du tragacathe aldéhyde à partir du tragacathe a été de 79%. Des analyses de titration et de spectroscopie FTIR ont confirmé la présence de la fonction aldéhyde dans le polymère préparé. Les spectres infrarouges ont montré la formation de la liaison C=O correspondante à la fonction aldéhyde.

La troisième section se concentre sur l'optimisation du procédé de formulation. Un plan d'expériences a été réalisé pour évaluer différentes formulations en termes de diamètre des particules, du potentiel zêta et du temps de formation du film. Les résultats ont montré que les formulations obtenues présentaient des diamètres de particules proches et adaptés à l'étude, permettant une immobilisation à la surface de la peau sans pénétration excessive. Les valeurs du potentiel zêta indiquaient que tous les systèmes étaient électriquement stables. Le temps de formation du film a varié considérablement d'une expérience à l'autre, et l'expérience numéro 2 a montré le temps de formation le plus court. Les conditions opératoires optimales ont été déterminées.

Enfin, l'étude a permis d'optimiser le procédé d'extraction d'huile essentielle, de préparer et de caractériser le tragacathe aldéhyde, ainsi que d'optimiser le procédé de formulation pour obtenir des systèmes adaptés à l'application envisagée. Les résultats obtenus ont démontré des coefficients de corrélation élevés, une validité du modèle importante et une reproductibilité satisfaisante du procédé.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1] D. Chabasse and M. Pihet, “Les dermatophytes : les diffi cultés du diagnostic mycologique,” *RFL Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2008, no. 406, pp. 29–38, 2008, doi: 10.1016/S1773-035X(08)74522-2.
- [2] A. Caredda, B. Marongiu, S. Porcedda, and C. Soro, “Supercritical carbon dioxide extraction and characterization of *Laurus nobilis* essential oil,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 50, no. 6, pp. 1492–1496, 2002, doi: 10.1021/jf0108563.
- [3] R. B. Patel, M. R. Patel, S. D. Thakore, and B. G. Patel, *Nanoemulsion as a Valuable Nanostructure Platform for Pharmaceutical Drug Delivery*. Elsevier Inc., 2017. doi: 10.1016/B978-0-323-52727-9.00017-0.
- [4] M. H. Djaalab, “La peau et ses annexes cutanées,” p. 45, 2017.
- [5] J. Darrigol, “Les maladies de peau,” *Dangles Ed.*, 2011.
- [6] C. Perrot, “la peau introduction à la Clinique: op medica sas,” pp. 1–18.
- [7] X. Liu, P. Kruger, H. Maibach, P. B. Colditz, and M. S. Roberts, “Using skin for drug delivery and diagnosis in the critically ill ☆,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2014, doi: 10.1016/j.addr.2014.10.004.
- [8] Y. Shahzad, R. Louw, M. Gerber, and J. Plessis, “Breaching the skin barrier through temperature modulations,” *J. Control. Release*, vol. 202, pp. 1–13, 2015, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.01.019.
- [9] J. Guillot, “Le diagnostic biologique des mycoses animales,” pp. 57–64, 1999.
- [10] A. & S. A.-G. Guedj, “Mycoses buccales Oral mycosis,” vol. 1, pp. 30–41, 2005, doi: 10.1016/j.emcsto.2005.01.006.
- [11] E. Masson and S. A. S. Tous, “Dermatophytoses Parasitologie et mycologie médicales,” 2022.
- [12] N. C. Jean, “Parasitoses et mycoses courantes de la peau et des phanères.” Édition Elsevier. 146Pages., p. 146, 2003.
- [13] M. Sabou, “Épidémiologie , répartition géographique et modes de contamination des dermatophytes,” *RFL Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2022, no. 539, pp. 31–40, 2022,

Références bibliographiques

- doi: 10.1016/S1773-035X(22)00062-4.
- [14] D. Chabasse and N. Contet-audonneau, “Dermatophytes et dermatophytoses,” vol. 8598, no. 11, pp. 0–15, 2021.
- [15] H. H. Qadim, F. Golforoushan, H. Azimi, and M. Goldust, “Original papersdermatophytosis,” vol. 59, no. 2, pp. 99–102, 2013.
- [16] A. Tosti, “Patients at risk of onychomycosis – risk factor identification and active prevention,” vol. 19, pp. 13–16, 2005, doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01282.x.
- [17] N. Tahri, A. El Basti, L. Zidane, A. Rochdi, and A. Douira, “Etude Ethnobotanique Des Plantes Medicinales Dans La Province De Settat (Maroc) Ethnobotanical Study of Medicinal Plants in the Province of Settat (Morocco),” *J. For. Fac.*, vol. 12, no. 2, pp. 192–208, 2012.
- [18] fatima amal Hallouch, “Médicament à Base de Plante en Algérie: Entre L’expansion du Marché et la Réglementation Vol. 07, N 01 / Juin 2021.,” vol. 07, pp. 31–55, 2021.
- [19] N. R. Farnsworth, O. Akerele, A. S. Bingel, D. D. Soejarto, and Z. Guos, “Place des plantes medicinales dans la therapeutique *,” vol. 64, no. 2, pp. 159–175, 1986.
- [20] J.-C. Létard *et al.*, “Phytothérapie – Principes généraux,” *Hegel*, vol. N° 1, no. 1, pp. 29–35, 2015, doi: 10.3917/heg.051.0029.
- [21] R. Moatti and L. A. Phytotherapie, “ETUDES et REFLEXIONS,” pp. 80–89, 1990.
- [22] D. S. Gahbiche, “LA PHYTOTHERAPIE .Certificat Thalassothérapie section hydrothermothalassothérapie.,” 2009.
- [23] J.-M. L. & V. HABERKORN, “L’aromathérapie et les huiles essentielles,” no. 61, pp. 1–4, 2007, doi: 10.1016/S1779-0123(07)70308-X.
- [24] P. Andrienne, “Formation continue ´ rapie appliqu e ´ e Phytoth e ´ rapie : passe ´ sent et avenir La gemmothe,” pp. 29–32, 2008, doi: 10.1007/s10298-008-0282-6.
- [25] A. Chevallier, *Encyclopedia of Medicinal Plants (2nd Edition) Copyright © 1996, 2001 Dorling Kindersley Limited, Londres Text copyright © 1996, 2001.*

Références bibliographiques

- [26] H. Jean- *et al.*, “La phytothérapie ou «l’art de soigner par les plantes».Unité d’enseignement 2.11 semestre 5 pharmacologie et thérapeutique.”.
- [27] N. Soualeh, R. Soulimani, and C. O. V Nat, “Plant essential oils and volatile organic compounds : roles and interests,” pp. 44–57, 2016, doi: 10.1007/s10298-016-1024-9.
- [28] L. E. S. Huiles, Q. U. E. Qu, and U. N. E. Huile, “ESSENTIELLES”.
- [29] Herzi, “Extraction et purification de substances naturelles : comparaison de l’extraction au CO₂-supercritique et des techniques conventionnelles,” 2013.
- [30] A. M. Buronzo, “Grand guide sur les huiles essentielles.pdf.” 2008.
- [31] B. Bachir, “EXTRACTION DES PLANTES AROMATIQUES ET MÉDICINALES Cas particulier de l’entraînement à la vapeur d’eau et ses équipements”.
- [32] B. M. Nadjib and F. Amine, “MÉTHODES D ’ EXTRACTION ET DE DISTILLATION DES HUILES ESSENTIELLES : REVUE DE LITTÉRATURE EXTRACTION METHODS OF ESSENTIAL OILS FROM MEDICINAL PLANTS : A,” vol. 9, pp. 1653–1659, 2019.
- [33] V. H. JEAN-MICHEL LARDRY, “Les huiles essentielles : principes d ’ utilisation,” no. 61, pp. 18–23, 2007, doi: 10.1016/S1779-0123(07)70309-1.
- [34] B. Djillali, “Extraction et identification des huiles essentielles,” pp. 1–17, 2016.
- [35] E. Masson and S. A. S. Tous, “Les huiles essentielles en pratique, administration et précautions d’emploi,” *Actual. Pharm.*, vol. 57, no. 580, pp. 26–29, 2018, doi: 10.1016/j.actpha.2018.09.006.
- [36] A. TOUBOUL, “Précautions et sécurité d’emploi des huiles essentielles,” pp. 17–19, 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.01.023.
- [37] A. E. Edris, “Pharmaceutical and Therapeutic Potentials of Essential Oils and Their Individual Volatile Constituents,” vol. 323, no. October 2006, pp. 308–323, 2007, doi: 10.1002/ptr.
- [38] Y. K. Khodja, “The botanical study , phytochemical composition , and biological activities of *Laurus nobilis* L . leaves : A review,” vol. 10, no. 2, pp. 269–296, 2023.

Références bibliographiques

- [39] R. Patrakar, M. Mansuriya, and P. Patil, “Phytochemical and Pharmacological Review on *Laurus Nobilis*,” vol. 1, no. 2, pp. 595–602, 2012.
- [40] F. Annelise LOBSTEIN and C.-M. C. BRIOT, “Huile essentielle de Laurier noble,” *Elsevier Masson SAS*, pp. 57–60, 2017, doi: 10.1016/j.actpha.2017.09.035.
- [41] J. Kreuter, “Nanoparticles-a historical perspective,” *Int. J. Pharm.*, vol. 331, no. 1, pp. 1–10, 2007, doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.021.
- [42] N. S. Santos-Magalhães, A. Pontes, V. M. W. Pereira, and M. N. P. Caetano, “Colloidal carriers for benzathine penicillin G: Nanoemulsions and nanocapsules,” *Int. J. Pharm.*, vol. 208, no. 1–2, pp. 71–80, 2000, doi: 10.1016/S0378-5173(00)00546-9.
- [43] K. Gurpreet and S. K. Singh, “Review of nanoemulsion formulation and characterization techniques,” *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 80, no. 5, pp. 781–789, 2018.
- [44] A. Mushtaq *et al.*, “Food Chemistry: X Recent insights into Nanoemulsions : Their preparation , properties and applications,” *Food Chem. X*, vol. 18, no. April, p. 100684, 2023, doi: 10.1016/j.fochx.2023.100684.
- [45] K. Çinar, “A REVIEW ON NANOEMULSIONS : PREPARATION METHODS AND,” vol. 18, no. 1, pp. 73–83, 2017.
- [46] M. M. Fryd and T. G. Mason, “Advanced Nanoemulsions,” pp. 493–518, 2012, doi: 10.1146/annurev-physchem-032210-103436.
- [47] N. Sharma, M. Bansal, S. Visht, P. K. Sharma, and G. T. Kulkarni, “anoemulsion : A new concept of delivery system,” vol. 1, no. 2, pp. 2–6, 2010.
- [48] I. Nor Bainun, N. H. Alias, and S. S. A. Syed-Hassan, “Nanoemulsion: Formation, Characterization, Properties and Applications - A Review,” *Adv. Mater. Res.*, vol. 1113, pp. 147–152, 2015, doi: 10.4028/www.scientific.net/amr.1113.147.
- [49] Alessandra Moro Buronzo - GRAND GUIDE DES HUILES ESSENTIELLES – Hachette pratique

Références bibliographiques

- [50] Mathieu BOUARFA, Aromathérapie - Propriétés thérapeutiques et réglementation des huiles essentielles, techniques de l'ingénieur, 10 févr. 2019, J2309 v1.