



N°1885/17



Année : 2016 R 2017

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

LAVRI LOGON ROLAND

**MISE AU POINT DE FORME COMPRIME A PARTIR DE
FLEURS DE *Nymphaea alba L. (NYMPHAEACEAE)*, POUR LA
PRISE EN CHARGE DES EJACULATIONS PRECOCES**

Soutenue publiquement le 12 Décembre 2017

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur MALAN Kla Anglade, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur DALLY Laba Ismaël, Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs : Monsieur GBASSY Gildas, Maître de Conférences Agrégé
Madame KONAN-ATTIA A. Régine, Maître-Assistant

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

I- HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :

Professeur RAMBAUD André
Professeur FOURASTE Isabelle
Professeur BAMBA Moriféré
Professeur YAPO Abbé †
Professeur MALAN Kla Anglade
Professeur KONE Moussa †
Professeur ATINDEHOU Eugène

II- ADMINISTRATION

Directeur
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie
Sous-Directeur Chargé de la Recherche
Secrétaire Principal
Documentaliste
Intendant
Responsable de la Scolarité

Professeur KONE BAMBA Diéneba
Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan
Professeur SAWADOGO Duni
Madame NADO-AGRO Marie Josette
Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Monsieur GAHE Alphonse
Madame DJEDJE Yolande

III- PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal
Mme AKE Michèle
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.
M. DANO Djédjé Sébastien
M. INWOLEY Kokou André
Mme KONE BAMBA Diéneba
M. KOUADIO Kouakou Luc
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle
M. MALAN Kla Anglade
M. MENAN Eby Ignace Hervé

Pharmacie Clinique
Chimie Analytique, Bromatologie
Biochimie et Biologie Moléculaire
Toxicologie
Immunologie
Pharmacognosie
Hydrologie, Santé Publique
Pharmacologie
Chimie Anal., contrôle de qualité
Parasitologie - Mycologie

M. MONNET Dagui
Mme SAWADOGO Duni
M. YAVO William

Biochimie et Biologie Moléculaire
Hématologie
Parasitologie - Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues
Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle
M. AMARI Antoine Serge G.
M. AMIN N'Cho Christophe
M. BONY François Nicaise
M. DALLY Laba Ismael
M. DEMBELE Bamory
M. DJOHAN Vincent
M. GBASSI K. Gildas
Mme IRIE N'GUESSAN Amenan
M. KOFFI Angely Armand
M. KOUASSI Dinard
M. LOUKOU Yao Guillaume
M. OGA Agbaya Stéphane
M. OUASSA Timothée
M. OUATTARA Mahama
Mme. POLNEAU VALLEE Sandrine
Mme. SACKOU KOUAKOU Julie
Mme SANGARE TIGORI Béatrice
M. YAPI Ange Désiré
M. ZINZENDORF Nanga Yessé

Biochimie et Biologie moléculaire
Biochimie et Biologie moléculaire
Législation
Chimie analytique
Chimie Analytique
Pharmacie Galénique
Immunologie
Parasitologie & Mycologie
Chimie Physique Générale
Pharmacologie
Pharmacie Galénique
Hématologie
Bactériologie-Virologie
Santé publique et Economie de la santé
Bactériologie-Virologie
Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mathématiques-Statistiques
Santé Publique
Toxicologie
Chimie organique, Chimie thérapeutique
Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

M. ADJAMBRI Adia Eusebé
M. ADJOUNGOUA Attoli Léopold
Mme AFFI-ABOLI Mihessé Roseline
Mme AKA-ANY-GRAH Armelle Adjoua S.

Hématologie
Pharmacognosie
Immunologie
Pharmacie Galénique

Mme HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
M. ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mme AYE YAYO Mireille	Hématologie
Mme BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
Mme BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M. CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
M. CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme DIAKITE Aïssata	Toxicologie
Mme FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M. KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M. KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
Mme KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M. MANDA Pierre	Toxicologie
M. N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M. YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4- ASSISTANTS

M. ADIKO Assi Aimé Césaire	Hématologie
M. AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mme AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
Mme ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
Mme APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
Mme BEDIAKON née GOKPEYA Kemontingni M.	Santé publique
M. BROU Amani Germain	Chimie Analytique
M. BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
M. COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M. DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
M. DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mme DONOU née N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
Mme DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie

M. EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M. KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
M. KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
M. KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
M. KOFFI Kouamé	Santé publique
M. KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M. KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
M. KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
M. KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
M. KOUAME Jérôme	Santé publique
M. KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M. LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
M. MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
M. N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
Mme N'GUESSAN née AMONKOU Anne C.	Législation
Mme N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca	Hématologie
M. N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mme N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
Mme ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
Mme SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mme TANOH NEE BEDIA Akoua Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO NEE YAO Carine Mireille	Biochimie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mme ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

6- ATTACHES DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur

Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa

Professeur Titulaire

Feu YAPO Abbé Etienne

Professeur Titulaire

Feu COMOIE Léopold

Maître de Conférences Agrégé

Feu GUEU Kaman

Maître Assistant

Feu ALLADOUM Nambelbaye

Assistant

Feu COULIBALY Sabali

Assistant

Feu TRAORE Moussa

Assistant

Feu YAPO Achou Pascal

Assistant

IV- ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

M. DIAINE Charles

Biophysique

M. OYETOLA Samuel

Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

M. KOUAKOU Tanoh Hilaire

Botanique et Cryptogamie

M. YAO N'Dri Athanase

Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles

Botanique, Cryptogamie

4- NON UNIVERSITAIRES

M. AHOUSSE Daniel Ferdinand

Secourisme

COULIBALY Gon

Activité sportive

M. DEMPAH Anoh Joseph

Zoologie

M. GOUEPO Evariste

Techniques officinales

Mme KEI-BOGUINARD Isabelle

M. KOFFI ALEXIS

M. KOUA Amian

M. KOUASSI Ambroise

M. N'GOZAN Marc

M. KONAN Kouacou

Mme PAYNE Marie

Gestion

Anglais

Hygiène

Management

Secourisme

Diététique

Santé Publique

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

I- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef du département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse CABLAN Mian N'Dédey Asher DOTIA Tiepordan Agathe LATHRO Joseph Serge APETE yah sandrine épse TAHOU KRIZO Gouhonnon Anne-Aymone DJATCHI Richmond Anderson	Maître- assistante Maître-assistant Assistante Assistant Assistante Assistante Assistant

II- BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	HAUHOUOT épse ATTOUNGBRE M. L. AHIBOH Hugues AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	YAYO Sagou Eric KONAN Jean Louis KONE Fatoumata SIBLI KOFFI Akissi Joelle YAPO YAO Carine Mireille	Maître-assistant Maître-assistant Assistante Assistante Assistante

III-BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé

	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-assistante
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maître-Assistant
	AYE YAYO Mireille	Maître-Assistante
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO R. S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant
	ADIKO Assi Aimé Cézaire	Assistant
	DONOU N'DRAMAN Aha E.	Assistante

IV- CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
	COULIBALY Songuigama	Assistant

SICA DIAKITE Amelanh

Assistante

VI-PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeur	YAVO William DJOHAN Vincent	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie KASSI Kondo Fulgence VANGA ABO Henriette ANGORA Kpongbo Etienne KONATE Abibatou MIEZAN Jean Sébastien TANOH BEDIA Akoua Valérie	Maître-assistante Maître-assistant Maître-assistante Maître-assistant Maître-assistante Assistant Assistante

VII- PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteur	AKA-ANY Grah Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA Paule Mireille LIA Gnahoré José Arthur N'GUESSAN Kakwopko Clemence TUO Awa Nakognon N'GUESSAN AMONKOU Anne	Maitre-assistante Maître-assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef du Département
------------	--------------------	---

Docteurs	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-assistante
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Maître-assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	ODOH Alida Edwige	Assistante
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistante

IX- PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef du Département
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	BROU N'GUESSAN Aime	Assistant

X- PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître de Conférence agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Maître-Assistant

XI- SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef du département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
	MANDA Pierre	Maître-assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-assistante
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant
	BEDIAKON NEE GOKPEYA K. M.	Assistante
	KOUAME Jérôme	Assistant
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche

DEDICACES

A DIEU TOUT-PUISSANT

*« Toutes choses concourent au bien de ceux
qui aiment Dieu, de ceux qui sont appelés
selon son dessein. »*

Merci mon Dieu trois fois Saint !

A ma mère

*De tes sacrifices tu nous a nourrit. Tes
privations nous ont grandis. Ce jour
représente un aboutissement ; vois en
cette thèse le fruit de tes efforts, une
manière pour moi de te dire enfin*

MERCI !!!

A mon père

A Mathias N'GADI

A Affoua N'GADI

*Merci pour tous ces costumes endossés
par vous pour parfaire notre
éducation. Je souhaite que cette thèse
soit pour vous, l'occasion d'être fier de
moi.*

A mes frères et sœurs

A ma famille

*Merci d'être qui vous êtes. Ceci est pour
vous. Je vous aime !*

A Melissa KOFFI

A Noah

*A vous mes amours et la raison de mes
efforts. Voici un jour nouveau se lève sur
notre vie commune. Meilleurs vœux à
nous !*

A mes amis
Au REPHARM 31

*Pour toutes ces années passées ensemble
et pour l'avenir à tracer ensemble, je
vous dédie ce jour de consécration. A
vous ma seconde famille, je dis
MERCII !!!*

REMERCIEMENTS

Au Professeur KOFFI Armand Angely

Merci cher maître de m'avoir accepté sans condition auprès de vous, merci pour l'encadrement rigoureux dont j'ai bénéficié à vos côtés. Que Dieu continue de faire de vous l'instrument de sa volonté ici et ailleurs.

Au Professeur ASSA Allow

Merci cher maître de l'opportunité que vous me donnez de bénéficier de votre riche savoir

Au Professeur André INWOLEY et à toute l'administration de l'UFR SPB

Merci de rendre ce jour possible de par votre abnégation. Que Dieu vous bénisse !

Au Docteur KROA Ehoulé

Merci docteur pour tout...

Au Docteur MANOUAN AKA Yolande

Merci pour vos conseils et pour la confiance jamais altéré. Que Dieu vous garde longtemps auprès de nous jeunes

Aux Docteurs Alain N'GUESSAN, LIA Gnahoré José et à l'ensemble du personnel du laboratoire de Pharmacie Galénique Cosmétologie et Législation

Vos conseils et prières ont rendu ce jour possible; soyez en grandement remerciés

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MALAN KLA ANGALDE

- Professeur titulaire de chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Doyen honoraire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Directeur du Laboratoire National de la Santé Publique
- Membre du conseil national de l'Ordre des Pharmaciens
- Responsable du DESS de contrôle de qualité des médicaments, aliments, et produits cosmétiques
- Membre de l'Académie National de Pharmacie de France ;
- Membre de l'académie des sciences, des cultures, des arts et de la diaspora (ASCAD)
- Membre de la Société des Experts Chimistes de France ;
- Officier dans l'ordre du mérite de l'enseignement Supérieur ;
- Commandeur de l'ordre de l'enseignement supérieur
- Chevalier dans l'ordre de la Santé Publique
- Expert de l'OMS.

Cher Maître,

Nous sommes marqués par votre grande modestie et très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant méticuleux et rigoureux, durant notre parcours universitaire. Vous avez toujours suscité notre admiration.

Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

Que la grâce de Dieu soit sur vous.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur DALLY LABA ISMAEL

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

Cher maître,

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Vos remarques et vos conseils ont constitué pour moi une aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.

Je voudrais aussi vous remercier pour votre simplicité, votre disponibilité et le sens du travail bien fait qui sont pour moi aujourd'hui, un exemple à suivre dans la vie professionnelle.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur GBASSI KOMENAN GILDAS

- ✓ Professeur agrégé de Chimie Physique Générale à l'UFR des Science Pharmaceutiques et Biologiques de l'université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;
- ✓ Professeur invité du Centre de Recherche en calcul Thermochimique de l'Ecole Polytechnique de Montréal au Canada (période 2014-2018) ;
- ✓ Chef de service Contrôle des Aliments, des Eaux, et Boissons du Laboratoire National de la Santé Publique (LNSP) ;
- ✓ Titulaire d'un Doctorat en Chimie de l'Université de Strasbourg (France) ;
- ✓ Titulaire d'un Master en Science du Médicament de l'Université de Strasbourg (France) ;
- ✓ Titulaire d'un DEA en Chimie Physique de l'université Félix Houphouët-Boigny ;
- ✓ Titulaire d'un DESS en Contrôle de qualité de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;
- ✓ Titulaire d'un Doctorat en Pharmacie de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;
- ✓ Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;
- ✓ Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI) ;
- ✓ Membre du Réseau des Chercheurs en Génie des Procédés de l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF);
- ✓ Membre du Groupe de Recherche sur la Bioencapsulation (BRG).

Cher Maître,

Malgré vos nombreuses obligations, vous nous avez fait l'honneur d'accepter, sans aucune hésitation, de juger cette thèse.

Nous vous avons toujours admiré pour votre ardeur au travail, votre simplicité et votre disponibilité.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous témoigner notre grande admiration et notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame ATTIA AKISSI REGINE Epouse KONAN

- ✓ Docteur en Pharmacie ;
- ✓ Ancien interne des Hôpitaux ;
- ✓ Maître-Assistant en Economie de la santé et du médicament au département de Toxicologie, Hydrologie et Santé Publique ;
- ✓ DESS d'Hygiène Agro-alimentaire ;
- ✓ Maîtrise professionnalisée de Santé Publique ;
- ✓ DEA de Santé Publique ;
- ✓ Membre de l'Association Africaine des politiques et Economie de la Santé (AfHEA) ;
- ✓ Membre de la Société Française de Santé Publique ;
- ✓ Chargé d'études à la Direction de la Prospective, de la Planification Sanitaire (DPPS) ;

Cher Maître,

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

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	xxviii
LISTE DES FIGURES.....	xxx
LISTE DES PHOTOS.....	xxx
LISTE DES TABLEAUX.....	xxxi
INTRODUCTION.....	1
PARTIE 1 : GENERALITES.....	4
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR <i>Nymphaea alba</i> L.....	5
I. Description de <i>Nymphaea alba</i> L.....	5
II. Phytochimie, propriétés principales et indications de <i>Nymphaea alba</i> L.....	5
III. Propriétés pharmacologiques de <i>Nymphaea alba</i> L.....	7
IV. Toxicité aigüe de l'extrait éthanolique de fleur de <i>Nymphaea alba</i> L.....	9
V. Détermination de la dose humaine équivalente à partir de doses animales ...	9
CHAPITRE 2 : GENERALITES SUR L'EJACULATION PRECOCE.....	10
I. Définitions.....	10
II. Essai d'approche standard et différentes formes cliniques d'EP.....	10
III. Epidémiologie et approche étiologique de l'EP	11
IV. Physiologie de l'éjaculation et physiopathologie de l'EP.....	12
V. Traitement des EP	14
CHAPITRE 3 : FORMULATION A BASE DE PLANTE.....	17
I. Utilisation des plantes médicinales.....	17
II. Développement de médicaments à base de plante.....	17
CHAPITRE 4 : LES COMPRIMES.....	20
I. Définition.....	20
II. Formulation des comprimés.....	20
III. Excipients.....	22
IV. Contrôles de qualité.....	24
PARTIE 2 : ETUDES EXPERIMENTALES.....	29

CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODES.....	30
I. Matériel.....	30
II. Méthodes.....	32
CHAPITRE 2 : RESULTATS.....	41
I. Identification traitement et séchage : perte à la dessiccation.....	41
II. Indices de cendre.....	41
III. Etudes phytochimiques sur l'EENA	42
IV. Broyage et détermination de la granulométrie.....	42
V. Extraction éthanolique et filtration.....	42
VI. Caractéristiques physico-chimiques de l'EMNA.....	42
VII. Préformulation.....	45
VIII. Formulation.....	48
DISCUSSIONS.....	51
CONCLUSION.....	55
PERSPECTIVES.....	57
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	59

LISTE DES ABREVIATIONS

µm	: Micromètre
5HT	: 5 hydroxy tryptamine
BPAR	: Bonnes Pratiques Agricoles et de Récoltes
BSA	: Body Surface Area
CC	: Cendre chlorhydrique
CIM	: Classification Internationale des Maladies
CMC-Na	: Carboxy méthyl cellulose sodique
CES	: Centre Ejacatoire Spinal
CS	: Cendre sulfurique
DSM 5	: Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders
EENA	: Extrait éthanolique de <i>Nymphaea alba</i>
EMNA	: Extrait mou de <i>Nymphaea alba</i>
EP	: Ejaculation précoce
ER	: Ejaculation retardée
FDA	: Food and Drug Administration
g	: Gramme
GABA	: Gamma amino butyrique Acid
h	: Heure
HED	: Human Efficace Dose
HPMC	: Hydroxy propyl méthyl cellulose
IC	: Intervalle de Confiance
Ic	: Indice de Carr ou de Compressibilité
IELT	: Intravaginal ejaculation latency time
IH	: Indice de Hausner
ISRS	: Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
ISSM	: International Society of Sexual Medicine
j	: Jour
L	: Litre
mbar	: Millibar
mm Hg	: Millimètre de mercure
mn	: Minute
MPOA	: Median preoptical area

MTA	: Médicaments traditionnels améliorés
N	: Newton
OCDE	: Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PA	: Principe actif
PC	: Poids corporel (PC)
PDE 5	: Phosphodiesterases 5
PE	: Prise d'essai
PEG	: Polyéthylène Glycol
PGCL	: Pharmacie galénique, cosmétologie et Législation
pH	: Potentiel hydrogène
SNC	: Système Nerveux Central
SPB	: Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
UFHB	: Université Felix Houphouët Boigny
UFR	: Unité de Formation et de Recherche

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Algorithme de prise en charge des EP.....	13
Figure 2 :	Circuit neuro-végétatif de l'éjaculation.....	14
Figure 3 :	Niveaux d'action des différentes thérapeutiques contre les EP.....	16
Figure 4 :	Fréquences absolues et cumulées de distribution de la poudre de <i>Nymphaea alba</i> en fonction des diamètres de tamis.....	44
Figure 5 :	Distribution granulométrique des grains des lots 1, 2 et 3 de F6.....	48

LISTE DES PHOTOS

Photo 1 :	Fleur de <i>Nymphaea alba</i> L.....	5
Photo 2 :	Fleurs séchées de <i>Nymphaea alba</i>	41
Photo 3 :	Poudre de fleur de <i>Nymphaea alba</i>	42
Photo 4 :	EENA à différents degrés d'épuisement de la poudre.....	44
Photo 5 :	Extrait mou de <i>Nymphaea alba</i> L.....	44
Photo 6 :	Vue de haut d'un bécher contenant 100ml d'une solution aqueuse d'EMNA après 96h d'agitation.....	44
Photo 7 :	EENA après 96h d'agitation ; vue de haut et de profil.....	45
Photo 8 :	Grains secs avec empois d'amidon de blé à 8% après 24h à 45°.....	46
Photo 9 :	Comprimés de la formulation 6 à base d'EMNA.....	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Utilisations ethnobotaniques en fonction des parties de plante de <i>Nymphaea alba</i> L	6
Tableau II : Résumé des propriétés pharmacologiques des extraits de <i>Nymphaea alba</i>	8
Tableau III : Critères de choix préférentiels des parties de <i>Nymphaea alba</i>	8
Tableau IV : Valeurs de la constante Km en fonction des espèces animales.....	9
Tableau V : Résumé des causes et des prévalences en fonction des types d'EP.....	12
Tableau VI : Normes d'uniformités de masse des comprimés.....	25
Tableau VII : Qualités rhéologiques des poudres en fonction des valeurs des indices de compressibilité et de Hausner	26
Tableau VIII : Protocole de détermination de la solubilité approximative.....	36
Tableau IX : Différentes compositions d'EMNA et de PEG 6000 pour tester la solubilité dans l'eau.....	37
Tableau X : Détermination de la quantité de véhicule à utiliser.....	37
Tableau XI : Formules unitaires, de grains à base d'empois d'amidon de blé comme liant.....	38
Tableau XII : Formules pour 20 comprimés, de granulés à base de dispersions solides d'EMNA.....	40
Tableau XIII : Perte à la dessiccation pour la poudre de fleur de <i>Nymphaea alba</i>	41
Tableau XIV : Détermination du pourcentage de cendres	41
Tableau XV : Analyse phytochimique qualitative et semi quantitative de l'EMNA ...	43
Tableau XVI : Mesure du pH de l'EENA.....	45
Tableau XVII : Coulabilité du mélange pulvérulent d'EMNA-PEG 6000 et avicel.....	45

Tableau XVIII : Caractéristiques pharmacotechniques et biogaléniques de formulations à base d'EMNA.....	47
Tableau XIX : Coulabilité des grains réalisés à partir de la formulation F6.....	48
Tableau XX : Paramètres pharmacotechniques et biopharmaceutiques de différents lots de comprimés de F6.....	50

INTRODUCTION

L'éjaculation précoce (EP), de par sa prévalence variant entre 5 et 30%, représente le trouble sexuel masculin le plus répandu (1R3) et est dans sa composante non organique, reconnue notamment, par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui l'a intégré à ce titre dans sa classification internationale des maladies (CIM-10) (4). Elle peut être la conséquence de l'anxiété ou elle-même entretenir une anxiété ou une dépression qui vont fortement altérer la qualité de vie (5). La relative méconnaissance de ce trouble a conduit à des thérapeutiques ne prenant pas toujours en compte tous les aspects de la maladie. Ainsi donc, diverses théories ont été soutenues et ont conduit à des approches psychologique et comportementale dont les inconvénients majeurs ont été l'adhésion obligatoire de la conjointe, les inconforts dans l'exécution des différentes techniques corporelles, ou la nécessité d'un suivi régulier du thérapeute (5,6). Par la suite, une théorie d'étiologie neurobiologique a permis l'introduction de diverses thérapeutiques médicamenteuses, impliquant des spécialités adaptées à la physiopathologie de la maladie tels que les antidépresseurs, certains morphiniques ou des topiques anesthésiques dont les limites sont apparues en termes d'absence de spécificité dans leurs actions pharmacologiques, de coûts élevés, d'effets indésirables importants, de récurrences fréquentes après l'arrêt des traitements, de répercussions négatives sur d'autres aspects de la sexualité masculine comme l'érection, ou encore des contre-indications nombreuses (7,8). A l'occasion, des remèdes divers à base de plantes dont la sécurité d'emploi n'est pas établie, (5), ont été également testés. Ces dernières années, l'option de combiner les thérapies psycho-comportementales et la chimiothérapie a montré d'excellents résultats (6) mais gagnerait à être améliorée en substituant la chimiothérapie par des pistes moins onéreuses, plus efficaces et plus sûres. L'OMS, dans sa politique globale de promotion de la santé dans les pays en développement notamment, privilégie justement la mise en œuvre de stratégies alternatives à la chimiothérapie, entre autre le développement de l'usage plus maîtrisé des plantes médicinales. Cela se justifie en Côte d'Ivoire particulièrement, par le fait que 70 % de la population ivoirienne utilise la médecine traditionnelle (9). L'OMS incite alors à la production locale et à la vulgarisation des médicaments traditionnels améliorés (MTA) de qualité auprès de la population et des professionnels de la santé, à la valorisation des plantes médicinales axée sur la production industrielle de MTA et à la facilitation de la coopération médecine moderne/médecine traditionnelle à travers l'introduction de modules sur la connaissance des plantes médicinales dans les écoles de formation classique (9).

Par ailleurs, des études récentes, menées principalement en Asie, décrivent *Nymphaea alba* L comme anxiolytique ou antidépresseur puissant (10,11). Ses fleurs étant de plus dépourvues d'effets indésirables majeurs dans le cadre de leurs utilisations, il devient

opportun d'envisager une formulation de MTA aux normes de la pharmacopée européenne 9^e Ed à base de fleurs de *Nymphaea alba* L, dont l'efficacité serait suffisante pour constituer une alternative aux médicaments déjà utilisés, dans la prise en charge des éjaculations précoces de cause non organique.

Le fait que la forme comprimé présente des avantages de coût et de facilité de mise au point, nous a conduit, pour notre étude, à avoir comme objectif général de formuler des comprimés à base de fleur de *Nymphaea alba*, capable de corriger l'éjaculation précoce. Les stratégies à adopter afin d'atteindre ce but sont :

- Caractériser l'extrait éthanolique de fleur de *Nymphaea alba* L.
- Réaliser des comprimés à partir d'extrait de *Nymphaea alba* L
- Effectuer des essais galéniques et biogaléniques, en cours de fabrication et sur les comprimés fabriqués.

Ce travail s'articulera autour de trois grandes parties :

La première partie, la revue de la littérature, sera consacrée à des généralités sur l'éjaculation précoce, *Nymphaea alba* L, ainsi que divers aspects de la formulation des comprimés.

La deuxième partie, expérimentale, présentera le matériel et les méthodes utilisés, les résultats et interprétations, puis les discussions.

Enfin, une conclusion suivie de quelques perspectives, mettront fin à ce travail.

GENERALITES

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR NYMPHAEA ALBA L

I. Description de *Nymphaea alba* L

Nymphaea alba L. (*Nymphaeaceae*) ou Nénuphar blanc, connue en Hausa et en Ashanti, respectivement sous les noms de Bado et Ntanowa (12), est une plante aquatique vivace, herbacée à rhizome, et à feuille cordées, flottantes. Les grandes fleurs solitaires émergées, sont blanches et apparaissent de juin à septembre. Elles mesurent 10 à 15 cm. Le fruit est un akène. C'est une plante cosmopolite (12).



Photo 1: Fleur de *Nymphaea alba* Linné (*Nymphaeaceae*) (13)

II. Phytochimie, propriétés principales et indications de *Nymphaea alba* L

Le principal groupe chimique retrouvé dans *Nymphaea alba* L est celui des alcaloïdes. Presque toutes les parties de la plante, contiennent des alcaloïdes de types sesquiterpènes à structure quinolizidine ou pipéridinique, ainsi que leurs dimères soufrés, qui concentrent l'essentiel de l'activité de la drogue (14). Le principal est la nymphaeïne. Des indications diverses résultent des multiples propriétés de la plante. Ainsi la plante et ses drogues sont décrites comme anaphrodisiaque, anti-inflammatoire, sédatif, anticarcinogénique, et antiprolifératif. Des rapports ont justifié l'existence des propriétés anxiolytiques de la plante entière de *Nymphaea alba* L, par la présence d'acides tanniques, et galliques, d'alcaloïdes, de stérols, de flavonoïdes, de glycosides, de tannins hydrolysables et de composés polyphénoliques de haut poids moléculaires (10). En outre, plusieurs civilisations, de par le monde, l'utilisent dans le traitement de maladies vénériennes, du priapisme, dans les diarrhées spasmodiques, contre la fièvre, ou pour prévenir l'avortement chez la femme enceinte (12) (Tableau I).

Tableau I : Utilisations ethnobotaniques en fonction des parties de plante de *Nymphaea alba* L

Parties utilisées	Phytochimie	Propriétés principales	Formes utilisées	Indications	Références
Fleurs	<ul style="list-style-type: none"> - Alcaloïdes sesquiterpeniques à structure quinolizidine: deoxynupharidine, nupharolidine, nupharcristine ou piperidinique: nuphamine; - Dimères soufré d'alcaloïdes sesquiterpeniques: thiobinupharidine et dérivés 	Calmant sexuel et nerveux, hypnotique, rafraîchissant, léger tonique cardiaque et respiratoire	Infusion	Insomnie, Pollution nocturne, Contre la fièvre.	(12,14,15)
Rhizome	<ul style="list-style-type: none"> - Alcaloïdes sesquiterpeniques à structure quinolizidine: deoxynupharidine, nupharolidine, nupharcristine ou piperidinique: nuphamine; - Dimères soufré d'alcaloïdes sesquiterpeniques: thiobinupharidine et dérivés - Acide oxalique 	Astringent, fébrifuge, anti diarrhéique, Anaphrodisiaque, aliment Antispasmodique	Décoctions, infusion	Priapisme, diarrhée spasmodique, fièvre du nourrisson.	(12,14,16)
Plante entière	<ul style="list-style-type: none"> - Acides tanniques, et galliques - Alcaloïdes, Nymphaeine - stérols, - flavonoïdes - glycosides, Nymphaline - tannins hydrolysables et des composés poly-phénoliques de haut poids moléculaires 	Non déterminées	Non déterminées	Non déterminées	(10,12)
Autre	Feuilles : anthocyanes	Tranquillisant Astringent, éréthisme génital, insomnies, syndromes anxieux, dysenterie, toux, cystites, néphrites Semences : aliment	Bière	Saignement; Cancer divers; Cardiopathies; Diarrhées dysentériques; Gastrites; Inflammation; Insomnie; Leucorrhée; Douleur; Pharyngites; Ulcères; Vaginites; Maladies vénériennes Feuilles : en décoction pour prévenir les avortements	(12)

III. Propriétés pharmacologiques de *Nymphaea alba* L

Plusieurs activités de différents extraits de *Nymphaea alba* L ont été décrites. Une étude indienne a ainsi démontré l'existence d'une activité antidépressive centrale de l'extrait éthanolique de fleurs de *Nymphaea alba* L (EENA), supérieure à celle de l'imipramine, sur 40 souris. Les tests de suspension caudale et de nage forcée réalisés sur les souris, ont montré, une réduction des temps d'immobilisation, qui sont les reflets d'une attitude de résignation de l'animal face à une situation stressante. Ces résultats ont été observés après administration ponctuelle et administration répétée sur 10 jours, de 100 mg/kg et 200 mg/kg d'EENA, et sont supérieure à ceux obtenus dans les même conditions, avec 10 mg/kg d'imipramine (11). L'activité antioxydante et anti-radicaux libres également démontrée, pourrait appuyer l'effet antidépresseur de l'EENA, en relation avec le stress oxydatif couramment observé chez les patients souffrant de dépression (11,17). L'EENA a également produit une puissante action hépatoprotectrice sur des foies de rats intoxiqués au paracétamol, comparativement à la silymarine (18). De plus, les extraits éthanoliques de la plante entière ont montré une activité anxiolytique comparable à 1mg/ml de diazépam. En effet, des tests effectués chez les souris ont permis d'observer une augmentation du temps de présence sur les bras ouverts, dans le test du labyrinthe élevé, une exaltation de l'attitude exploratrice dans le test du champs ouvert, une réduction de l'agressivité dans le test de pression à la patte, ainsi qu'une relaxation des muscles squelettiques, dans le test de motricité rotarod (10). Dans le test de transition lumière/obscurité, l'augmentation du temps passé à la lumière et l'absence d'incidence sur le nombre de navette, conduit vers une hypothèse d'action pharmacologique de l'extrait, sur les complexes récepteurs GABA des benzodiazépines, et les récepteurs 5- hydroxy tryptamine (5-HT) type 1A, et 5-HT_{1B}, à l'origine des propriétés anxiolytiques (10). A la dose de 100 à 200 mg/kg de poids corporel, la nymphaline contenue dans l'extrait de fleur a démontré une activité anticarcinogénique opposée au stress oxydatif, à la carcinogenèse rénale, et à la réponse hyperproliférative, en réduisant de façon significative la production de H₂O₂, la peroxydation des lipides, les taux sanguins d'ammoniaque et l'activité d'enzymes telles que la gamma glutamyl transférase et la xanthine oxydase (12). L'extrait éthanolique du rhizome de *Nymphaea alba* L, a montré des propriétés sédatives sur les souris (12,19), ainsi que des activités analgésique, antioxydante (20), anti-diarrhéique (21), et spasmolytique (12). De même, une activité anthelminthique des extraits éthanolique, aqueux, chloroformique et étheré des feuilles de *Nymphaea alba* L, comparativement à l'albendazole a été observée (22).

Par ailleurs, en termes d'effets néfastes, seules des propriétés hallucinogènes ont été observées pour des doses excessives d'extrait de rhizome ou de plante entière. Les fleurs n'ont montré aucun effet indésirable dans leurs utilisations. Ainsi, l'EENA inscrit à la 9^e édition de la pharmacopée européenne, a été l'extrait privilégié pour les expérimentations (Tableau II).

Tableau II : Résumé des propriétés pharmacologiques des extraits de *Nymphaea alba* L

Type d'extrait	Propriétés pharmacologiques	Références
EENA	Antidépresseur central, antioxydant, anti-radicaux libres, hépato-protecteur	(11)
Extrait éthanolique de plante entière	anxiolytique	(10)
Extrait éthanolique de rhizome	Sédatif, analgésique, spasmolytique, anti-diarrhéique, antioxydant	(10,12)
Extrait éthanolique de feuille	Anthelminthique	(22)
Extrait aqueux, éthéré, chloroformique de feuilles	Anthelminthique	

Tableau III : Critères de choix préférentiels des parties de *Nymphaea alba*

Parties utilisées	Récolte	Utilisation traditionnelle	Inscription à la pharmacopée	Effets néfastes	Choix préférentiel	Référence
Rhizome	Toute saison	Fréquent	Non	Hallucinogène	Non	
Fleur	Juin à septembre	Fréquent	Pharmacopée européenne 9 ^e édition;	Aucun	Oui	(23)
Plante entière	Toute saison	Peu fréquent	Non	Hallucinogène	Non	

IV. Toxicité aigüe de l'extrait éthanolique de fleur de *Nymphaea alba* L

L'EENA a été administré à des doses de 5 mg/kg, 50 mg/kg, 300 mg/kg et 2000 mg/kg de poids corporel (PC) à des souris. Conformément au protocole d'essais de toxicité aigüe décrit par l'organisation de coopération et de développement économique (OCDE) (24), des signes de toxicité tels qu'une hyperactivité, des grognements, des convulsions, de la somnolence, ou une hypothermie, ont été recherchés pendant 2 heures, après administration orale d'EENA. La mortalité a été observée sur une période de 24 heures. L'EENA n'a montré aucun signe de toxicité aigüe, à la dose maximale de 2000 mg/kg de poids corporel (P.C) chez les souris, après observation de 24 heures à 48 heures (18,20).

V. Détermination de la dose humaine équivalente à partir de doses animales

L'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) a décrit un lien de corrélation entre les doses animales et les doses humaines efficaces (HED), sur la base de la surface corporelle, et à partir de constantes Km (25). Le tableau IV décrit pour chaque espèce animale, les valeurs de Km en fonction de leurs surfaces corporelles (BSA) et de leurs masses respectives.

$$\text{DOSE HUMAINE} = \frac{\text{DOSE ANIMALE} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}}\right) \times \text{Km ANIMAL}}{\text{Km HUMAIN}} \quad [1]$$

Tableau IV : Valeurs de la constante Km en fonction des espèces animales (25)

Espèces	Masse (kg)	BSA (m2)	Km
Humain adulte	60	1,6	37
Humain enfant	20	0,8	25
Babouin	12	0,6	20
Chien	10	0,5	20
Singe	3	0,24	12
Lapin	1,8	0,15	12
Cochon d'Inde	0,4	0,05	8
Rat	0,15	0,025	6
Hamster	0,08	0,02	5
Souris	0,02	0,007	3

CHAPITRE 2 : GENERALITES SUR L'EJACULATION PRECOCE

I. Définitions

Plusieurs définitions de l'éjaculation précoce ont été proposées par divers auteurs, mais elles n'ont pas toujours fait l'unanimité (26).

I. 1. Définition selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux dans sa 5^e édition, (DSM 5) définit l'éjaculation précoce, comme étant de fréquents déclenchements de l'orgasme, à partir d'une excitation minimale. Dans les faits, il s'agira d'éjaculer avant, ou immédiatement après pénétration, rendant impossible la tenue d'un coït significatif. Il est difficile de lier la définition de l'éjaculation précoce chez un sujet donné, à l'obtention de l'orgasme chez son partenaire féminin (27).

I. 2. Définition OMS

L'OMS, dans sa classification internationale des maladies 10^e édition (CIM 10), décrit l'éjaculation précoce comme l'incapacité de contrôler suffisamment l'éjaculation, de façon à entrainer le plaisir chez les deux partenaires. Une cause organique est peu probable, mais une éjaculation précoce peut survenir en tant que réaction physiologique à une trouble organique (trouble de l'érection, douleur). Elle peut être aussi la conséquence d'une érection retardée (4).

I.3. Définition de la société internationale de médecine sexuelle

Le récent consensus de la société internationale de médecine sexuelle (ISSM) a défini en 2013 l'éjaculation précoce comme « ...un dysfonctionnement sexuel masculin caractérisé par l'éjaculation qui se produit toujours ou presque toujours avant ou après 1 minute de pénétration vaginale, soit présent dès la première expérience sexuelle, ou à la suite d'un nouveau changement gênant de la durée éjaculatoire et l'incapacité de retarder l'éjaculation sur toutes ou presque toutes pénétrations vaginales, et les conséquences personnelles négatives telles que la détresse, la peine, la frustration, et / ou l'évitement de l'intimité sexuelle » (26).

II. Essai d'approche standard et différentes formes cliniques d'éjaculation précoce

En l'absence de consensus sur les méthodologies utilisées, des outils d'appréciations ont été proposés et sont depuis lors largement utilisés dans le diagnostic et la classification des EP: il s'agit principalement du temps de latence intravaginal (IELT) (28). En fonction de leur délai

d'apparition, de leur cause, de leur début, différentes formes cliniques ont été décrites (29). Il s'agit de:

- L'éjaculation précoce acquise ou syndrome pré-éjaculatoire, qui survient après une période plus ou moins longue de normalité.
- L'éjaculation précoce primaire ou maladie pré-éjaculatoire. Elle peut être subdivisée en EP définie ou probable en fonction de l'IELT. Cette forme d'EP est présente dès les premiers rapports sexuels.
- La pseudo éjaculation précoce: elle est définie par le sujet lui-même, alors qu'en réalité son temps d'éjaculation se situe dans les moyennes décrites, parfois même au-delà (48% des cas > 2 minutes, 35% entre 2-5 minutes, 13% entre 5-25 minutes). Cette forme découle généralement de problèmes cognitifs ou de certaines influences psychoculturelles.
- L'éjaculation précoce variable naturelle: Cette forme clinique non pathologique, est la modification du temps d'éjaculation, en fonction du degré de stimulation, de l'état de relaxation, des frustrations sexuelles et d'autres circonstances. Elle provient de la préension à avoir un comportement et une réaction psychosomatique excessive face à un conflit. Il est à noter que ces sujets pourront être à tort, éventuellement classés comme éjaculateurs précoces acquis, si le partenaire est l'agent déclencheur.
- L'éjaculation précoce induite par l'émotion, qui survient en cas d'absence de maîtrise de l'environnement émotionnel par le sujet.

III. Epidémiologie et approche étiologique de l'éjaculation précoce

L'EP est certainement la plainte la plus fréquente en sexologie, affectant 5 à 40% des hommes sexuellement actifs (30-32). Au plan étiologique, plusieurs auteurs ont soutenu que certains aspects psychorelationnels reliés au couple avaient une forte implication dans la genèse de l'EP acquise, avec des composantes cognitive, affective et physiologique imbriquées de façon complexe (31). En outre, l'idée d'une cause psychodynamique à caractère sadique et en relation avec le complexe d'Œdipe a été largement prônée pour expliquer l'EP primaire. La théorie cognitivo-comportementale de l'apprentissage décrit l'EP comme une inexpérience pouvant être surmontée par l'exercice et l'apprentissage (29). La conception neurobiologique décrit l'EP comme résultant d'un dysfonctionnement des neurorécepteurs. Toutefois, force est de reconnaître que l'ensemble de ces conceptions bien qu'insuffisantes considérées individuellement, constituent ensemble une approche plausible de l'étiologie réelle de l'EP.

Tableau V: Résumé des causes et des prévalences en fonction des types d'EP (33)

Type d'EP	EP primaire	EP acquise	EP variable naturelle	Pseudo-EP
Longueur et fréquence IELT	IELT très court < 1 mn	IELT très court 1 à 2 mn	IELT normal occasionnellement 3 à 6 mn	IEELT normal 5 à 25 mn
Etiologie principale	Neurobiologique	Médicale/psychologique	Variation normale	Psychologique et relationnel
Traitement	Médication	Médication/sexothérapie	Réassurance	Sexothérapie

IV. Physiologie de l'éjaculation et physiopathologie de l'éjaculation précoce

L'éjaculation est essentiellement un réflexe spinal initié par la stimulation génitale et / ou cérébrale grâce à des récepteurs sensoriels périphériques et des voies afférentes vers les centres du cerveau impliqués dans l'éjaculation. Elle est le résultat d'une activité contractile coordonnée impliquant différents organes éjaculateurs et des centres éjaculatoires spinaux (CES). Les informations afférentes, d'origine biochimique ou mécanique provenant des organes sexuels accessoires, sont reçues par le CES, pour induire les différentes phases de l'éjaculation. Le CES est sous l'influence de structures supraspinales telles que l'aire pré-optique médiane (MPOA), et son contrôle implique une interaction complexe des neurones centraux sérotoninergiques et dopaminergiques avec la participation accessoire de neurones cholinergiques, adrénnergiques, oxytocinergiques ou GABAergiques. L'éjaculation se compose de deux phases :

- la phase d'émission
- la phase d'expulsion

La branche réflexe efférente de l'éjaculation, responsable de l'émission, se compose de fibres sympathiques (T10-L2) qui provoquent des contractions séquentielles de l'épididyme, du canal déférent, des vésicules séminales et de la prostate, avec fermeture du col de la vessie. Dans la phase d'émission, la contraction des organes éjaculateurs accessoires induit l'accumulation de sperme dans l'urètre postérieur. L'expansion de l'urètre postérieur crée un sentiment de miction et une information sensorielle qui est transmise à la moelle épinière. La

phase d'expulsion est initiée de façon somatique, à partir de la moelle épinière sacrée (S2-S4: centre mécanique), provoquant des contractions rythmiques des muscles bulbospongieux et bulbocaverneux et d'autres muscles du périnée, forçant l'éjaculation par l'urètre distal (Figure 2). Les neurotransmetteurs impliqués dans ce processus agissent ensemble pour former un équilibre entre excitateurs et inhibiteurs, tandis que le déséquilibre causé par la perturbation de l'un de ces systèmes peut favoriser soit une EP, soit l'éjaculation retardée (ER). Le système endocrinien intervient également dans le cerveau et dans les organes périphériques, pour réguler le comportement sexuel, principalement par des effets médiés, réalisés en partie, en renforçant le traitement des stimuli sensoriels pertinents, modifiant la synthèse et / ou la libération des récepteurs, pour les neurotransmetteurs dans les zones d'intégration, et en augmentant la réactivité des efférences motrices appropriées. Ainsi, bien que la plupart des éléments individuels du processus ejaculateur aient été identifiés, la manière dont ce système neuroendocrine est interconnecté n'a pas été bien délimité (30). Toutefois, le rôle du système sérotoninergique dans le contrôle de l'éjaculation est celui qui est le mieux accepté et le plus exploré. En effet, une hyposensibilité des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2C} couplée à une hypersensibilité d'autres récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1A} serait une cause primordiale dans la physiopathologie d'une EP primaire (34). Un modèle de prédiction putatif établi, sur la base de la distribution des valeurs de l'ILT dans une population de souris, traduit l'hypothèse d'une prédisposition génétique quant à la sensibilité des récepteurs 5HT_{2C}, déterminant les attitudes d'éjaculateur précoce, normal ou d'anéjaculateur (30).

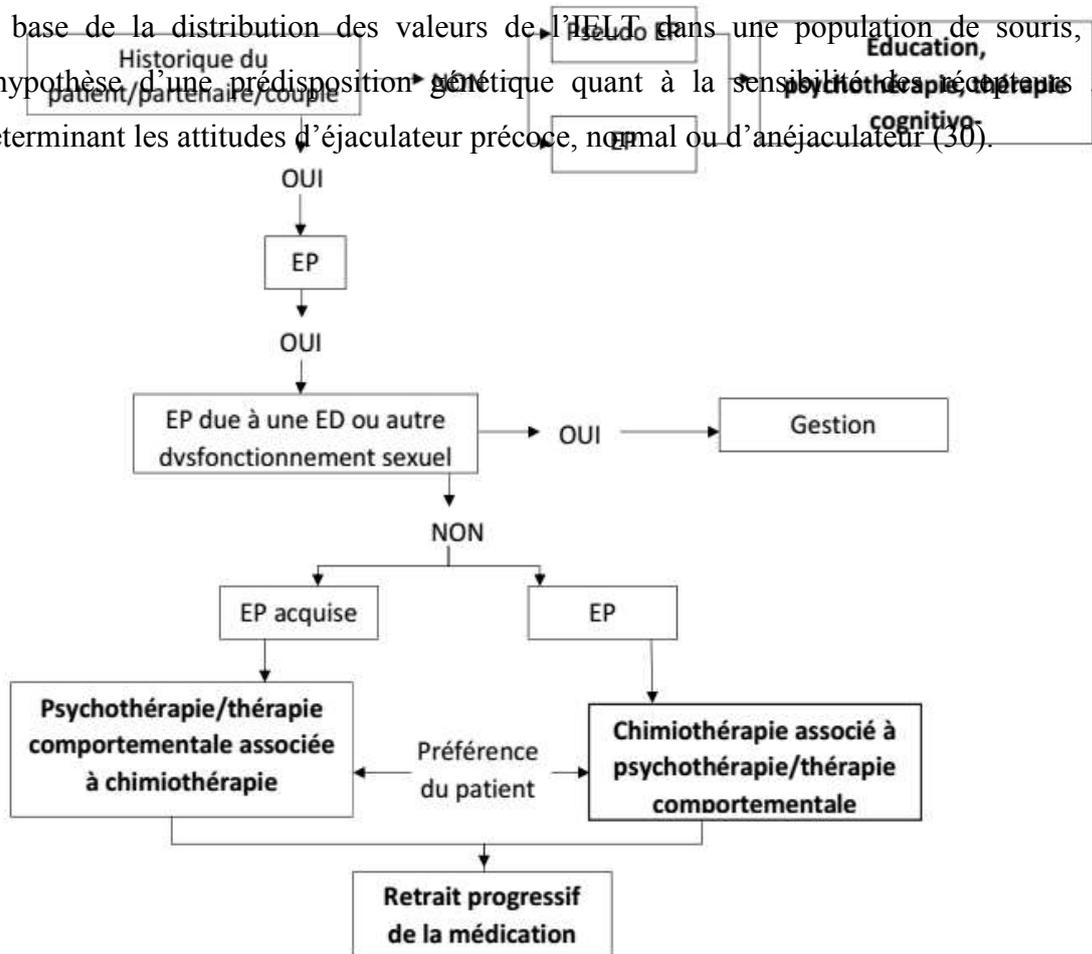


Figure 1 : Algorithme de prise en charge des EP (29)

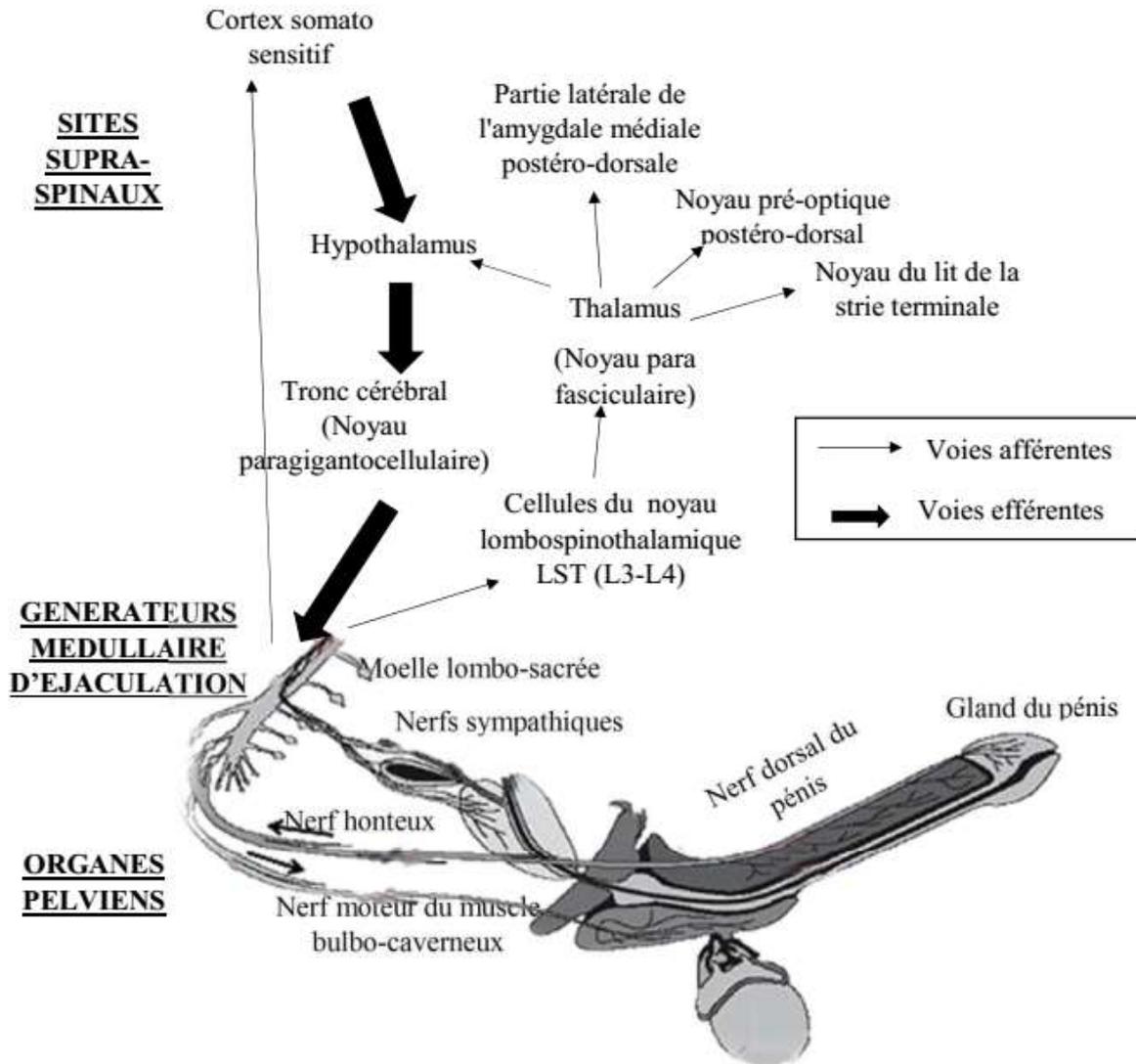


Figure 2: Circuit neuro-végétatif de l'éjaculation (30)

V. Traitement des éjaculations précoces

V.1. Traitement psycho-comportemental

L'éjaculation précoce a été longtemps prise en charge par des moyens psycho-comportementaux appliqués au couple (34). La psychothérapie a consisté essentiellement à moduler les réponses de l'individu en agissant sur certains aspects clés de son psychisme. Ainsi, dans la thérapie cognitivo-comportementale le sujet a appris à percevoir à temps, un point de non-retour au-delà duquel il n'est plus possible de retenir l'éjaculation et à mieux gérer les situations déclenchantes. Des techniques de relaxation telles que les massages érotiques ont permis de surmonter les obstacles de l'intimité, en donnant une autre perception moins existante à des situations trop stimulantes. L'hypnose a permis de réduire la charge anxieuse, en déplaçant le centre d'intérêt que représentait la durée de la performance. Dans le

même objectif, la psychanalyse et la psychothérapie ont permis au sujet de mieux assumer et gérer son EP, en identifiant les facteurs environnementaux et émotionnels, en résolvant les problèmes interpersonnels qui maintiennent et entretiennent l'EP, en améliorant la communication de couple (29). Les techniques comportementales ont eu pour but notamment, de réduire les afférences stimulantes d'origine génitales, par des mouvements intravaginaux lents, un positionnement du partenaire féminin en haut, la technique du "stop-start", et à moduler la réponse réflexe éjaculatoire par la technique du squeeze et les exercices de musculation du muscle pubo-coccygien de Kegel (6,29) (Figure 1).

V.2. Chimiothérapie des éjaculations précoces

Les cibles de l'action pharmaco-thérapeutique peuvent être classées en 2 groupes (30):

- Centrales qui concernent les transporteurs 5HTT, la recapture de la noradrénaline, les récepteur opioïdes μ
- Périphériques qui concernent les adréno-récepteurs α_1 des organes éjaculateurs accessoires, et les nerfs sensitifs du pénis

Les classes thérapeutiques impliquées sont variées. Ainsi, les antidépresseurs tricycliques et les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) (paroxétine ou fluoxétine 10 à 20 mg) en comprimés, sont utilisés soit seuls ou combinés dans la prise en charge des EP primaires. Les antidépresseurs tricycliques ou imipramiques sont une classe de d'antidépresseurs agissant par blocage de la recapture des monoamines impliquées dans le contrôle de la dépression au niveau du système nerveux central (SNC). Ils se caractérisent par la présence dans leur structure d'un noyau à trois cycles de type iminodibenzyle ou iminostilbène. Le chef de file de cette classe est l'imipramine. Le représentant le plus utilisé dans la prise en charge des EP est la clomipramine, à 25 ou 50 mg en prise quotidienne. Elle a permis le contrôle de l'EP en doublant l'IELT de base du patient. Les périodes de traitement ont varié de 2 à 4 semaines. Cependant, des rechutes ont été observées à l'arrêt du traitement, de même que des effets adhés courants à types de sédation, constipation et troubles de l'érection (34). Les ISRS sont une classe de substance agissant par blocage sélectif de la recapture présynaptique de la sérotonine. La prise d'ISRS à la demande n'induit pas de contrôle positif de l'EP primaire, contrairement à des prises quotidiennes (28). Dans tous les cas ces options thérapeutiques n'ont pas démontré de résultats satisfaisants sur le long terme (30). De plus, leurs multiples effets indésirables en limitent l'usage, et s'étendent de l'asthénie, à la somnolence, en passant par des troubles neurologiques et musculaires (vertiges, myoclonie, tremblement...), des effets anticholinergiques (constipation, troubles de

la miction...), des troubles cardio-vasculaires (hypotension orthostatique...), des troubles endocriniens (prise de poids, impuissance, troubles de la libido...), avec des risques accrus de fractures osseuses dans les cas d'association (8). La Dapoxetine, représentant d'une sous-classe d'ISRS à faible temps de demi-vie, à forte biodisponibilité et d'absorption rapide, peut être utilisée spécifiquement dans l'EP primaire, à la demande (28). C'est à ce jour, le seul traitement dont l'efficacité est admise de tous (30). La classe thérapeutique des inhibiteurs des phosphodiesterases 5 (PDE5) a été intéressante, dans la prise en charge des EP secondaires associées ou non à un dysfonctionnement érectile, mais leur mécanisme d'action n'a pas été clairement élucidé (30,32). Un représentant est le sildénafil qui a montré une amélioration de l'IELT semblable à la paroxétine et aux anesthésiques locaux, mais avec un meilleur sentiment de satisfaction (32).

Les opioïdes morphinique sont une classe d'analogues de synthèse des opioïdes endogènes, dérivant de la morphine. Ils sont utilisés dans des indications de douleurs modérées à intenses, et de toux sèches (8). Seul le tramadol a eu un intérêt en thérapeutique, dans la prise en charge des EP. En effet, certains de ses métabolites actifs in-vitro agiraient par inhibition de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline, ainsi que sur les récepteurs μ . Il a présenté cependant un risque accru de dépendance (8). L'alfuzozine et la phénoxybenzamine agissent sur les α_1 adréno-récepteurs, avec un risque majeur d'éjaculation rétrograde, voir d'anéjaculation (30). Les anesthésiques locaux topiques sont également utilisés sous forme de crèmes, gels ou spray. Leurs effets indésirables principaux sont une hypo-anesthésie du pénis et anorgasmie féminine par absorption transvaginale (34). Leur incidence clinique reste toutefois contestable (30).

Des extraits à base de plantes comme l'extrait hydroalcoolique de *Satureja montana*, ou *Cannabis sativa* L, ont déjà démontré scientifiquement, leurs efficacité sur l'EP, mais cette piste d'avenir reste cependant peu explorée (35,36).

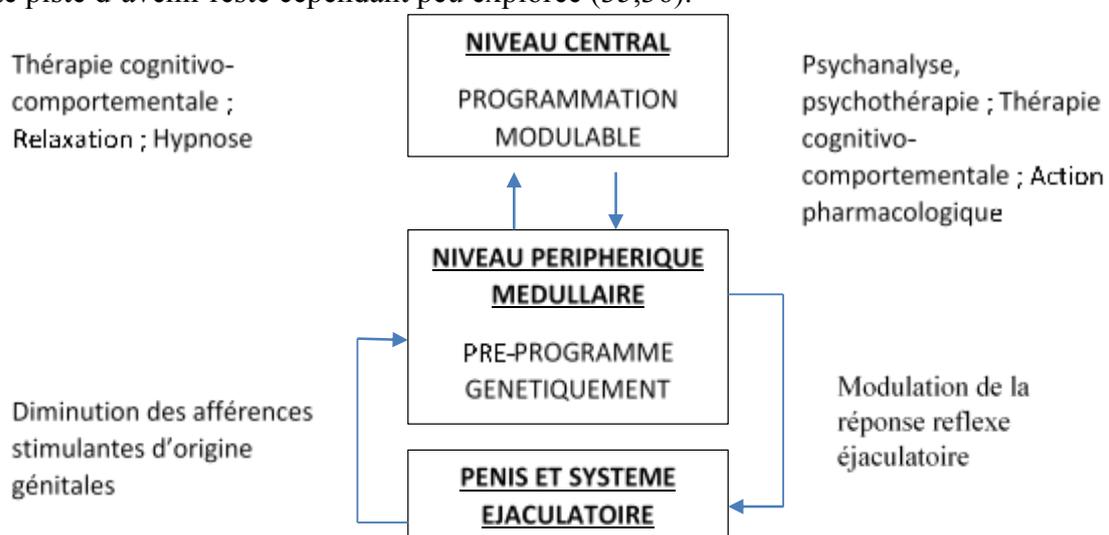


Figure 3 : Niveaux d'action des différentes thérapeutiques contre les EP

CHAPITRE 3 : FORMULATION A BASE DE PLANTE

I. Utilisation des plantes médicinales

Les plantes médicinales ont été pendant longtemps, le principal outil thérapeutique de nos civilisations. Les diverses utilisations traditionnelles des plantes, relèvent de connaissances empiriques et se sont basées sur des propriétés thérapeutiques globales. Ce premier niveau d'utilisation est toutefois, limité par l'absence de bases médico-pharmacologiques (37).

Le second niveau d'usage des plantes médicinales, se situe au plan pharmacologique. Celui-ci s'appuie sur des démonstrations expérimentales de l'activité chez l'animal et/ou chez l'homme, des extraits totaux de la plante, ou de certains de ses constituants. Il aboutit à l'élaboration de formes galéniques. Il permet l'instauration d'un cadre scientifique, mais limite l'analyse du produit à son strict effet pharmacologique et symptomatique. En outre, l'imprécision au niveau de l'élément actif, du fait de l'utilisation d'un totum, rend difficile la standardisation du produit résultant, ainsi que son étude pharmacologique (37).

La phytothérapie clinique représente le dernier niveau d'utilisation des plantes médicinales. Elle est la combinaison des avantages des deux précédents niveaux. Elle intègre les connaissances traditionnelles dans un cadre plus scientifique en prenant en compte l'individu, dans ses réalités physiologiques et biologiques (37).

II. Le développement de médicament à base de plante

II.1. L'extraction

Le développement de formes galénique à base de plante débute en général par une étape d'extraction. Elle sollicite l'usage de divers solvants organiques ou de l'eau (38). Les techniques d'extraction sont diverses et couramment classées en méthodes conventionnelles et en méthodes innovantes. L'extraction au soxhlet a été pendant longtemps très utilisée. Il s'agit d'une méthode conventionnelle d'extraction solide-liquide. Son principe est la lixiviation, qui se déroule dans un appareillage simple qui peut être sujet à plusieurs améliorations afin de relever son efficacité au niveau des plus récentes techniques d'extraction. Elle constitue la référence principale des techniques d'extraction. Elle nécessite cependant de grands volumes de solvants, ainsi qu'une évaporation ultérieure, et n'est donc pas économique (39). La macération, est aussi une technique de lixiviation réalisée à froid et sous agitation, avec un appareillage simple. Elle est fortement dépendante de sa période de réalisation, ainsi que de la nature du solvant utilisé. Elle est moins efficace que l'extraction au

soxhlet (39). Des méthodes innovantes telles que l'extraction assistée par ultrason ou par micro-onde, l'extraction aux fluides supercritique, ont permis de réduire les délais et les quantités de solvants à utiliser et de limiter la dégradation de principes actifs (39). Toutes ces techniques d'extraction aboutissent à des extraits liquides, secs ou mous (23).

II.2. La préformulation

La préformulation une étape du développement pharmaceutique, durant laquelle les propriétés physico-chimiques de la substance active (extrait) sont caractérisées (40). Elle est préalable à la formulation et constitue «une étape critique» dans l'établissement de propriétés qui permettront de minimiser les risques lors de la celle-ci. Les décisions prises sur la base des données recueillies peuvent avoir un profond impact sur les procédés consécutifs. Aussi, il est impératif que la préformulation soit conduite aussi prudemment que possible (41). La préformulation fourni les données suffisantes pour caractériser la substance active sur le plan physico-chimique et comportemental (aptitude à l'écoulement, tassement), choisir la forme galénique en fonction de l'objectif thérapeutique et des propriétés de la substance active, choisir les excipients, ou choisir la méthode de préparation (42). Ainsi, les essais principalement réalisés concernent la caractérisation physico-chimique et microbiologique de l'extrait, le choix des excipients, ainsi que leur compatibilité entre eux et avec la substance active, les essais galéniques et biogaléniques adaptés à la forme choisie (43). Généralement, les extraits de plante présentent des propriétés incompatibles avec la réalisation de formes élaborées, dont une faible hydrosolubilité, de mauvaises propriétés rhéologiques, ou encore des variations naturelles pouvant influencer négativement les formulations (44). Dès lors, le défi majeur du choix des excipients a été de réaliser des changements de formes physiques de l'extrait (45), d'améliorer ses propriétés mécaniques et rhéologiques (46), ou encore d'optimiser l'hydrosolubilité des extraits. Plusieurs méthodes ont été décrites dans ce but, dont les dispersions solides, les formulations à base de lipides ou de cyclodextrines, les techniques de réduction de taille, les surfactants, les co-solvants, les techniques d'optimisation de réseau cristallin, la salification, (47).

II.3. La formulation

La formulation est la seconde étape du développement pharmaceutique, qui a pour but de valider une voie et une forme d'administration, des excipients, un procédé de fabrication, des matériaux de conditionnement, et des conditions de conservation. Le choix d'une méthode de formulation résulte des données de préformulation. Plusieurs essais décrits dans la

pharmacopée européenne 9^e Ed, ont pour but, d'évaluer la qualité d'un processus de fabrication, d'assurer sa répétabilité, de garantir la sécurité d'emploi des formes finies obtenues (23). Les plantes médicinales sont utilisées, pour leurs formulations, soit sous formes traditionnelles primaires soit sous formes galéniques plus élaborées résultant d'une étape de préformulation.

II.3.1. Les formes primaires

Les formes végétales primaires sont des compositions résultant de méthodes traditionnelles de production et de standardisation, et constituant l'un des moyens les plus simples et les plus rationnels possibles, d'administrer aux patients le potentiel actif de la drogue, qui doit être maintenu constant (48). Elles sont constituées de la plante entière ou de parties de la plante utilisées telles quelles, des espèces qui sont la drogue sèche divisée en fragments grossiers pour constituer des produits dont l'utilisation nécessitera une extraction préalable. Cet usage revêt un caractère empirique (37).

II.3.2. Mise au point des formes galéniques

Les formes galéniques sont des formes plus élaborées que les précédentes, décrites par la pharmacopée européenne 9^e Ed et faisant suite à divers procédés d'extraction. Leur élaboration tient compte de l'ensemble des données de préformulation. La formulation inclut une spécification du dosage. Le procédé de formulation est standardisé et répond aux normes des bonnes pratiques de fabrication (48). Les formes élaborées les plus couramment rencontrées sont

- Les poudres titrées
- Les extraits : ils sont classés en extraits secs, qui sont des produits pulvérulents pour lesquels la presque totalité du solvant a été éliminée, les extraits fluides, qui sont des solutions concentrées résultant d'une opération de macération ou de lixiviation suivie d'une concentration. Les extraits fluides le sont, soit parce qu'ils contiennent toujours une certaine quantité de solvant, soit parce qu'ils renferment une substance lipophile qui leur donne cette consistance. Ils sont souvent mis dans les solutés buvables, les sirops et dans de nombreuses formes à usage externe.
- Les formes galéniques référencées dans la pharmacopée européenne (comprimés, gélules, sirops, suspensions, suppositoires, capsules molles,...) (23).

CHAPITRE 4 : LES COMPRIMÉS

I. Définition

Les comprimés sont « des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) » (23). Ils sont destinés à être « avalés ou croqués, dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active, d'autres peuvent être placés dans une autre cavité naturelle de l'organisme ou encore être introduits sous la peau (comprimés d'implantation). D'autres enfin, sont adaptés à la préparation de solutions injectables ou non. Les particules sont constituées d'une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients tels que : des diluants, des liants, des désagrégants, des agents d'écoulement, des lubrifiants, des composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, des colorants autorisés par l'autorité compétente, des aromatisants (23). Plusieurs catégories de comprimés administrés par voie orale peuvent être distinguées :

- Les comprimés non enrobés
- Les comprimés enrobés
- Les comprimés effervescents
- Les comprimés solubles
- Les comprimés dispersibles
- les comprimés oro-dispersibles
- les comprimés gastro-résistants
- les comprimés à libération modifiée
- les comprimés à utiliser dans la cavité buccale
- les lyophilisats oraux

II. Formulation des comprimés

Deux différentes méthodes peuvent être utilisées pour produire des comprimés. Ces méthodes sont:

- La compression directe ;
- La granulation

La compression consiste en l'agglomération d'un volume constant de particules de poudre ou de grains, sous l'action d'une comprimeuse. Il existe la compression directe, ne nécessitant pas d'étape préliminaire de granulation et la compression indirecte.

II.1. Compression directe

C'est le procédé par lequel les comprimés sont fabriqués directement à partir d'un mélange de poudre sans modification des caractéristiques physiques, grâce à des adjuvants spéciaux (amidons modifiés, dérivés de la cellulose, silice spécialement préparée...). Tous les constituants doivent alors être de granulométrie bien déterminée et de densités voisines. Les poudres utilisées doivent posséder un écoulement rapide et uniforme permettant d'avoir un comprimé ayant une dureté et une friabilité adéquates. Cette technique de compression est intéressante, mais son utilisation par rapport à la granulation est peu importante car il existe très peu de substances qui peuvent être comprimées directement à cause des problèmes de stabilité et de compressibilité. Elle s'effectue dans une chambre de compression dont le volume est adapté à la dose médicamenteuse. La chambre de compression est limitée latéralement par les parois de la matrice et aux deux extrémités, par des surfaces mobiles appelées poinçons, dont le mouvement vertical assure la compression. Dans la pratique, la méthode n'est utilisable que si la proportion de PA est assez faible (42).

II.2. Granulation

La granulation consiste à transformer une poudre en agrégats solides plus ou moins denses appelés grains. Elle a pour but d'améliorer l'écoulement dans la trémie d'alimentation, et ainsi de garantir la régularité de remplissage de la chambre de compression et donc l'uniformité de masses des comprimés. Il existe la granulation sèche et la granulation humide (42).

II.2.1. Granulation par voie humide

Les différentes étapes d'une granulation par voie humide sont les suivantes :

- Le mélange du PA et des excipients
- Le mouillage avec un liquide de mouillage ou un solvant associé à un liant donné
- La granulation proprement dite
- Le séchage des grains
- Le tamisage
- Le calibrage

- La compression

II.2.2. Granulation par voie sèche

Elle est utilisée lorsque le principe actif est thermosensible, hydrolysable ou très soluble dans le liquide de mouillage. Les différentes étapes sont les suivantes (42) :

- Le mélange du PA et des excipients
- L'ajout du liant sous forme de poudre sèche,
- La pré-compression en briquettes
- Le broyage des briquettes ou plaques obtenues,
- Le tamisage des grains résultant de cette opération de broyage.
- La compression

III. Excipients

Selon le conseil international des excipients pharmaceutiques, l'excipient est toute substance autre que le PA ou la prodrogue, correctement évalué au plan de son innocuité, et qui est incluse dans un système de délivrance du PA, afin de :

- Aider à la mise au point du système
- Protéger, supporter, exalter la stabilité, la biodisponibilité et l'acceptation du patient
- Aider à l'identification du produit
- Ou améliorer tout autre attribut de l'ensemble sécurité et efficacité de la drogue, que ce soit durant son usage ou son stockage (42).

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent.

III.1. Les diluants

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ils peuvent être extrêmement divers (amidons, lactose, sels minéraux). Pour les PA à dose faible, les diluants, en tant que composant le plus abondant, permettent d'atteindre l'un des objectifs majeurs de la formulation des comprimés qui est d'aboutir à un comprimé suffisamment dur, à partir d'une force de compactage a même de réduire l'usure de la compresseuse, et de préserver la durée de vie des poinçons (42). Ils orientent également les propriétés de coulabilité de la formulation. Leur sélection dépend du procédé utilisé, mais aussi des caractéristiques du PA; ainsi, une compression

direct nécessite un diluant avec de meilleures propriétés de coulabilité que dans le cas de la granulation, un PA avec une plasticité élevée convient à un diluant se comprimant par rupture et vice-versa, un PA hydrosoluble est formulé avec un diluant peu hydrosoluble et vice-versa.

III.2. Les liants ou agglutinants

Leur rôle est de lier entre eux les différents composants du comprimé sous la seule action de la pression. Ils favorisent la cohésion des ingrédients et le maintien de la forme définitive du comprimé, dans le cas d'une compression directe. Ils favorisent la granulation et la coulabilité des granulés. Ils sont utilisés sous forme sèche ou en solution (49).

III.3. Les lubrifiants

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication. En tant qu'agents d'écoulement, ils améliorent les propriétés d'écoulement de la poudre ou du grain. Ils sont ajoutés pour surmonter la cohésion de la poudre en s'interposant entre les particules pour réduire la rugosité de la surface, empêchant ainsi l'inter-verrouillage des particules et abaissant le frottement inter-particule. Ceci conduit à une amélioration du remplissage de la chambre de compression et donc à une régularité des masses de comprimés obtenus. Comme anti-adhérents, ils diminuent l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice. En tant que lubrifiants proprement dit, ils agissent par la réduction des frictions entre le comprimé et les parois de la chambre de compression, au moment de l'éjection. A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux comprimés. En général le lubrifiant est ajouté au grain juste avant la compression sous forme de poudre très fine qui se répartit à la surface des particules. La quantité de lubrifiant est assez faible : 0,5 à 2% du grain habituellement (42,49).

III.4. Délitant ou désagrégeants

Les délitants sont des excipients favorisant la pénétration de l'eau au cœur de la forme galénique, permettant sa dispersion en ses composants primaires et facilitant la dissolution du PA (49). Le délitage implique différents mécanismes qui sont (42,50):

- Le gonflement
- La capillarité
- Le mouillage
- L'effervescence
- La déformation par la pression
- L'action enzymatique

III.5. Les adjuvants divers

Les agents d'enrobages ils constituent une enveloppe protectrice du comprimé contre l'action de l'oxygène de l'air et de l'humidité. Ils permettent en outre de définir un profil de libération du comprimé, de masquer les goûts et odeur désagréables, ou encore de réaliser un design attractif.

Les colorants sont des excipients utilisés afin de définir la couleur du comprimé. Leur utilisation dans l'industrie pharmaceutique est conditionnée par l'autorisation de la FDA. Ils sont utilisés sous forme de pigment soluble dans la granulation ou de laque insoluble pendant la compression directe (42).

IV. Contrôles de qualité

Comme pour toutes les formes pharmaceutiques, les contrôles sont à effectuer sur les matières premières, sur les phases intermédiaires en cours de fabrication et sur les produits finis. En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs et des adjuvants, il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières, en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré. Les aspects critiques qui sont évalués sont la coulabilité, l'écoulement et l'aptitude au tassement de la poudre à comprimer, la compatibilité du PA avec les différents excipients, l'uniformité de masse, l'aspect, la désintégration et la capacité de dissolution des comprimés formés (42).

IV.1. La compatibilité

Les études de compatibilité interviennent afin de minimiser les risques de dégradation du PA par les excipients. Trois méthodes d'études ont été décrites pour les états solides: la mise en suspension pour la détermination des risques de dégradation chimique, le stockage de poudre et l'exposition à la température de 50°C et à une forte humidité, sont déterminants pour le choix de la forme galénique (42).

IV.2. Evaluation de la coulabilité

IV.2.1. Uniformité de masse

Vingt comprimés sont prélevés au hasard et la masse moyenne est déterminée. La masse individuelle (m_i) de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne, d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau, mais la masse d'aucune unité

ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage (23). A partir de la moyenne (M) des masses, et l'écart type (S), un intervalle de confiance (IC), a été par la suite déterminé selon la formule suivante :

$$IC = M \pm SM$$

[2]

$$\text{Avec } S = \frac{\sum_{i=1}^n (M - m_i)^2}{n}$$

Tableau VI : Normes d'uniformité de masse des comprimés (23)

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart	limites en pourcentage de la moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	$M \leq 80\text{mg}$		10
	$80\text{mg} < M < 250\text{mg}$		7,5
	$M \geq 250\text{mg}$		5

IV.2.2. Uniformité de teneur

L'essai d'uniformité de teneur des comprimés est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon. Il permet de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon. Il consiste à prélever au hasard 10 comprimés, à examiner et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacun des comprimés au moyen d'une méthode analytique appropriée. La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque comprimé est comprise entre 85% et 115% de la teneur moyenne. Elle ne satisfait pas à l'essai si la teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites ou si la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75% à 125% de la teneur moyenne. Si la teneur individuelle d'un seul comprimé n'est pas comprise entre 85% et 115% mais qu'elle est comprise entre 75% et 125% de la teneur moyenne, 20 autres comprimés sont prélevés au hasard et la (ou les) substance(s) active(s) sont dosées individuellement dans chacun d'eux. La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'un comprimé au plus dans les 30 comprimés se situe en dehors des limites de 85% à 115% de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors des limites de 75% à 125% de la teneur moyenne (23).

IV.3. Evaluation de la compressibilité

IV.3.1. Aptitude au tassement

La détermination des indices de compressibilité et de Hausner représente une méthode simple et rapide, très populaire pour la prédiction des propriétés d'écoulement des poudres. Elle s'adapte à l'analyse des grains. L'indice de compressibilité ou indice de Carr a été proposé comme outil de mesure indirecte d'un ensemble de propriétés : densité vrac, taille et morphologie, surface spécifique, humidité, cohésivité. La méthode de base utilisée pour mesurer les indices de compressibilité, consiste à mesurer le volume apparent non tassé V_0 puis le volume final V_f obtenus en provoquant le tassement de la poudre jusqu'à l'obtention d'un volume constant. L'indice de compressibilité et l'indice de Hausner sont définis par les expressions 3 et 4 suivantes. L'influence de ces indices sur le comportement de la poudre a été décrit dans le tableau VII ci-dessous (23).

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

$$IH = \frac{V_0}{V_f} \quad [4]$$

Tableau VII : Qualités rhéologiques des poudres en fonction des valeurs des indices de compressibilité et de Hausner (23)

Ic (%)	Aptitude à l'écoulement	IH
1 R10	Excellent	1,00 R1,11
11 R15	Bonne	1,12 R1,18
16 R20	Assez-bonne	1,19 R1,25
21 R25	Passable	1,26 R1,34
26 R31	Médiocre	1,35 R1,45
32 R37	Très médiocre	1,16 R1,59
> 38	Extrêmement médiocre	> 1,60

IV.3.2. Essai de dureté

L'essai de dureté est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement. L'appareillage est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le

comprimé. L'appareil est étalonné à l'aide d'un système précis à 1 newton (N) près. En pratique, le comprimé est disposé entre les mâchoires en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure ; pour chaque détermination, le comprimé est orienté de la même façon par rapport à la direction d'application de la force. La mesure est effectuée sur 10 comprimés, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination. Les résultats sont donnés par la valeur moyenne, les valeurs minimales et maximales des forces mesurées, toutes exprimées en newtons (23).

IV.3.3. Essai de friabilité

L'essai de friabilité est une méthode de mesure de la résistance qui complète celle de la dureté. Dans le cas de comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg, un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6,5 g est prélevé. Dans le cas de comprimés de masse unitaire supérieure à 650 mg, un échantillon de 10 comprimés entiers est prélevé et pesé exactement ensemble. Les comprimés doivent être soigneusement dépoussiérés avant l'essai. L'échantillon est placé dans le tambour. Le friabilisateur est actionné pour 100 rotations. Les comprimés sont à nouveau dépoussiérés comme précédemment et pesés exactement. En règle générale, l'essai est effectué sans répétition. Si, au terme du cycle de rotations, l'échantillon comporte des comprimés visiblement fêlés, fissurés ou cassés, il ne satisfait pas à l'essai. Si les résultats sont difficiles à interpréter ou si la perte de masse est supérieure à la valeur cible, l'essai est répété à 2 reprises et la moyenne des 3 résultats est calculée. Pour la plupart des produits, la perte de masse maximale (résultant d'un seul essai ou de la moyenne de 3 essais) considérée comme acceptable est de 1,0 pour cent (23).

IV.4. Contrôle des aspects organoleptiques des comprimés

L'aspect des comprimés est primordial car il oriente la perception du patient quant à la qualité, à l'efficacité ou encore au caractère pratique de la formulation (42). Le contrôle porte sur les caractères macroscopiques tels que la forme, la taille, la couleur.

IV.5. Evaluation des aspects biogaléniques

IV.5.1. Essai de désagrégation

Selon la 9^e édition de la pharmacopée européenne, cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans certaines conditions expérimentales (23). L'essai porte initialement sur six unités pour

lesquelles ne doit subsister aucun résidu dur, à l'exception des fragments insolubles d'enrobage, sur les grilles du délitest.

IV.5.2. Essai de dissolution

Cet essai vise à déterminer la conformité des comprimés aux exigences de dissolution de la pharmacopée (23). L'appareillage utilisé est varié avec des appareils à panier, à palette, à piston ou les cellules à flux continu. Le comprimé est introduit dans un milieu de dissolution adéquat, et les concentrations successives sont relevées à intervalle régulier (42).

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 1 : MATERIEL ET METHODES

I. Matériel

I.1. les fleurs de *Nymphaea alba* L

I.1.1. Récolte et identification

La récolte s'est effectuée en septembre 2014, dans les zones marécageuses de Moossou dans le département de Grand Bassam, dans le sud-est de la Côte d'Ivoire, le matin entre 8h et 11h. Les fleurs matures et entières, encore fermées, ont été récoltées à la main, à partir de leur pédoncule.

La reconnaissance des échantillons s'est faite au Centre National de Floristique de l'Université Felix Houphouët Boigny (UFHB), sur le support de la plante entière.

I.1.2. Traitement et séchage

Les fleurs récoltées ont été nettoyées dans un mélange d'eau et de javel à 12° de chlore, puis rincées à l'eau potable. La mondation a été effectuée, en sélectionnant la fleur à partir de la base de son calice. Les matières organiques contaminantes, ainsi que le reste de pédoncule floral ont donc été éliminés. Les échantillons ont été pré-séchés au soleil et sur claie, à 53°C pendant 3j, avant le transport au laboratoire. Cette procédure de séchage au soleil a été conduite conformément aux Bonnes Pratiques Agricoles et de Récoltes (BPAR) des plantes médicinales (51). Les fleurs traitées ont été séchées à l'étuve à plateau (Memmert), à 50°C pendant 10j.

I.2. Autres matières premières

- L'éthanol absolu à 96°
- L'eau osmosée
- De l'eau de robinet potable
- Le Polyéthylène-Glycol 6000
- L'avicel PH 101
- L'amidon de blé
- La Carboxy-Méthyl-Cellulose de sodium
- L'Hydroxy-Propyl-Méthyl-Cellulose
- La glycine
- Le talc

- Le stéarate de magnésium
- L'aerosil

I.3. Appareillage et matériel de laboratoire

L'appareillage utilisé était composé de :

- Un four à moufle (Mettler)
- Une étuve à plateau (Mettler)
- Une étuve à plateau (Jouan)
- Un osmoseur
- Une tamiseuse et ses tamis (Retsch)
- Une balance de précision (Ohaus)
- Une balance de précision (Denver instrument)
- Un agitateur magnétique (Velp)
- Une comprimeuse alternative (Frogerais)
- Un mélangeur à bras (Turbula)
- Un duromètre (Schleuniger)
- Un friabilisateur (Erweka)
- Un délitest (Pharma Test)
- Un broyeur à couteaux (Retsch)
- Un évaporateur rotatif (Heidolph)
- Un pH-mètre (Orion)
- Un granulateur (Erweka)
- Un alcoomètre
- Un bain de sable
- Un bain-marie (Mettler)

Le matériel de laboratoire s'est composé de :

- Un thermomètre à mercure
- Un lot de papier filtre cellulosique (Konos N°2)
- Des béchers
- Des entonnoirs de verre
- Des éprouvettes graduées
- Des éprouvettes jaugées

- Des bocaux
- Des pots en plastique
- Des spatules en aluminium
- Des gants en latex
- Des bavettes propres
- Des mortiers en porcelaine
- Des pilons en porcelaine
- Des verres de montre
- Des cuvettes en plastique
- Des burettes graduées
- Des erlenmeyers
- Des ballons à fonds plats
- Des pipettes graduées
- Des pipettes jaugées
- Des tiges de verre

II. Méthodes

II.1. Perte à la dessiccation sur les fleurs séchées de *Nymphaea alba* L

La perte de poids intervenue sur une masse (M_0) de 100g de fleur de *Nymphaea alba* L, soumise à la température de 105°C pendant 2 heures, a été déterminée, à l'aide d'une étuve à plateaux (Jouan) (23). La perte à la dessiccation (P) a été déterminée, à partir de la masse finale (M_f) et de M_0 selon la formule ci-après :

$$P = \frac{(M_0 - M_f)}{M_0} \times 100 \quad [5]$$

II.2. Détermination des indices de cendre

II.2.1. Dosage des cendres totales

Une prise d'essai (PE) de 3g de fleurs séchées a été calcinée pendant 24h, à 500°C, à l'aide d'un four à moufle (Memmert). Les cendres obtenues ont été ensuite pesées. La formule ci-après a permis, avec la masse de cendre M_c , de déterminer un indice de cendre (I) (23):

$$I = \frac{M_c}{PE} \times 100 \quad [6]$$

II.2.2. Dosage des cendres chlorhydriques

20 ml d'acide chlorhydrique 20% v/v ont été mélangés aux cendres totales précédemment obtenues. Le mélange, après chauffage pendant 15 minutes à 100°C, au bain marie, a été filtré puis lavé à l'eau distillée. Le papier filtre (Konos) contenant le résidu a été placé dans un creuset en porcelaine préalablement taré, puis au four (Mettler), à 800°C pendant 3 heures. Après refroidissement, le creuset a été à nouveau pesé. La formule ci-après a permis de déterminer l'indice de cendre chlorhydrique (CC) (23):

$$CC = \frac{M_c}{PE} \times 100 \quad [7]$$

II.2.3. Dosage des cendres sulfuriques

Une prise d'essai de 3g de fleurs séchées, a été humectée avec de l'acide sulfurique concentré, puis calcinée pendant 8 h, à 800°C, à l'aide d'un four à moufle (Mettler). La masse de cendre (M_c) a été relevée et la formule ci-après a permis de déterminer un indice de cendre sulfurique (CS) (23) :

$$CS = \frac{M_c}{PE} \times 100 \quad [8]$$

II.3. Broyage

Les fleurs sèches ont été pulvérisées à l'aide d'un broyeur à couteaux (Retsch), à 2000 tr/mn pendant 2 mn. La poudre obtenue a été conditionnée dans un sachet plastique.

II.4. Analyse granulométrique de la poudre de fleurs de *Nymphaea alba* L

La distribution granulométrique a été déterminée, à l'aide d'une tamiseuse (Retsch). Les tamis utilisés sont de mailles 2000 µm, 1000 µm, 600 µm, 300 µm, 100 µm et 50µm. La poudre a été soumise à 30 vibrations/minute pendant 10 minutes, puis le contenu de chaque tamis a été pesé.

II.5. Extraction éthanolique

L'extraction a consisté à effectuer une macération de la poudre de fleurs de *Nymphaea alba* dans le rapport 1/10^e m/m de poudre, dans de l'éthanol à 90°, sous agitation constante (vitesse 4) d'un agitateur à hélices (Grenier charvet). L'opération a été réalisée pendant 24h, et répétée 2 fois sur les marcs après filtration frontale par criblage, à l'aide d'un filtre cellulosique (Konos n°4), avec une phase de pré filtration sur des tamis de maille 300µm et 100µm.

Le filtrat a été conservé au réfrigérateur, à $5 \pm 2^\circ\text{C}$: Il correspond à l'Extrait Ethanolique de *Nymphaea alba* L (EENA). Le solvant a été évaporé à l'aide d'un rotavapor (Heidolph) à 40°C , sous vide, et sous agitation, ce qui a permis d'aboutir à un extrait mou de *Nymphaea alba* L (EMNA). Le rendement (r) après évaporation rotative a été déterminé à partir du poids sec (P) de prise d'essai de poudre de fleur de *Nymphaea alba* L, et de la quantité (R) d'EMNA obtenue en fin d'opération, selon la relation suivante :

$$r = \frac{R}{P} * 100 \quad [9]$$

II.6. Etudes phytochimiques sur l'extrait éthanolique de *Nymphaea alba* L

Le tri phytochimique sur l'EENA a été effectué au laboratoire de pharmacognosie de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (SPB), selon les méthodes qualitatives chimiques spécifiques à chaque groupe chimique.

II.6.1. Recherche des stérois

Elle a été réalisée par la réaction de Liebermann. L'EENA a été évaporé sans carboniser, dans une capsule, à l'aide d'un bain de sable. Le résidu obtenu a été dissout à chaud dans de l'anhydride acétique, le tout a été renversé dans un tube à essai. 0,5 ml d'acide sulfurique ont été ajouté précautionneusement à la solution. L'apparition d'un anneau pourpre ou violet virant au vert à l'interphase montre la présence de stérois (52).

II.6.2. Recherche des polyphénols

Une solution alcoolique de chlorure ferrique a été ajoutée à 2 ml d'EENA. L'apparition d'une coloration bleu noirâtre ou verte plus ou moins foncée montre la présence de polyphénols (52).

II.6.3. Recherches des substances quinoniques

L'EENA évaporé à sec puis hydrolysé dans l'acide chlorhydrique 1/5 v/v a été porté au bain marie à 80°C , pendant 30 mn, puis séparé dans un tube à essai avec du chloroforme. Le réactif de Borntraegen (Ammoniaque dilué au demi) a été ajouté à la phase chloroformique et l'apparition d'une coloration allant du rouge au violet montre la présence de substances quinoniques (52).

II.6.4. Recherche des flavonoïdes

L'EENA évaporé à sec a été repris par de l'alcool chlorhydrique $\frac{1}{2}$ v/v. Trois copeaux de magnésium ont été ajoutés à la solution. L'apparition d'une coloration rose-orangé ou

violacée, qui s'intensifie par l'ajout de 3 gouttes d'alcool isoamylique, montre la présence de flavonoïdes (52).

II.6.5. Recherche des tanins catéchiqques

L'EENA évaporé à sec, et mélangé au réactif de Stiasny, a été porté au bain marie, à 80°C pendant 30 mn. L'apparition de gros flocons caractérisant les tanins catéchiqques montre la présence de tanins catéchiqques (52).

II.6.6. Recherche des tanins galliques

La solution floconneuse précédente a été filtrée et saturée d'acétate de sodium. L'apparition d'une coloration bleu-noire intense, à l'ajout de perchlorure de fer (FeCl₃) à 2%, montre la présence de tanins galliques (52).

II.6.7. Recherche des alcaloïdes

L'EENA a été évaporé dans 2 capsules et repris par de l'alcool à 60°. Les solutions obtenues ont été réparties dans 2 tubes à essai, et mélangées au réactif de Bouchardat et de Dragendorff. L'apparition de précipité ou de coloration, respectivement brun-rougeâtre et orangé pour Bouchardat et Dragendorff montre la présence d'alcaloïdes (52).

II.7. Préformulation

II.7.1. Détermination des doses humaines d'extrait mou de *Nymphaea alba* L

L'application de la formule [1] de la FDA, a permis de déterminer, à partir de la dose minimale active d'EENA chez la souris, une dose humaine journalière en EMNA, de 486 mg/kg. La dose par comprimé a été adoptée en tenant compte des contraintes technologiques de la machine à comprimer, dont la masse maximale est de 600 mg.

II.7.2. Caractéristiques physico-chimiques de l'extrait mou de *Nymphaea alba* L

II.7.2.1. Caractères organoleptiques

Les caractères tels que la couleur, l'aspect général, le gout et l'odeur ont été appréciés et relevés.

II.7.2.2. Solubilité dans l'eau

L'essai préliminaire des lignes directrices OCDE pour la détermination de la solubilité dans l'eau, a été pratiqué à 20 ± 0,5°C (53). Des volumes croissants d'eau osmosée ont été ajoutés progressivement à 0,1 g d'échantillon d'EMNA, dans un flacon gradué fermé. Le mélange a

été soumis à l'agitateur magnétique (Velp) concomitamment à l'ajout d'eau osmosée, d'abord par tranches de 10 minutes, puis pendant 24 et 96 heures. Le degré de dissolution a été appréciée à l'œil nu, par l'observation de la présence de particules dans une suspension bien éclairée, après chaque tranche d'agitation. Le tableau VIII ci-dessous décrit le présent mode opératoire

Tableau VIII : Protocole de détermination de la solubilité approximative

Tranches d'agitation	Volume d'eau osmosée (ml)
T _{0mn} → T _{10mn}	0,5
T _{10mn} → T _{20mn}	1
T _{20mn} → T _{30mn}	2
T _{30mn} → T _{40mn}	10
T _{40mn} → T _{24h}	100
T _{24h} → T _{48h}	100
T _{48h} → T _{96h}	100

II.7.2.3. Détermination du pH

Le pH a été déterminé par la méthode potentiométrique, à l'aide d'un pH-mètre (THERMO ORION 2 STAR) (23). Une électrode préalablement rincée à l'eau deionisée, a été plongée dans un échantillon d'EENA, puis la valeur de pH affichée par l'écran du pH-mètre a été relevée. Les mesures ont été effectuées trois fois pour le même échantillon.

II.7.3. Choix des excipients

II.7.3.1. Amélioration de la solubilité dans l'eau de l'extrait mou de *Nymphaea alba* L

Pour améliorer sa solubilité dans l'eau, l'EMNA a été soumis à une dispersion solide avec du Polyéthylène Glycol (PEG 6000), en dispersant les 2 substances dans de l'alcool 70°. Le tout a été soumis à une évaporation rotative sous vide à 40°C, et le résidu sec a été recueilli (47,54). En faisant varier les proportions d'EMNA et de PEG 6000, trois formules (F1, F2, F3) de compositions variables ont été réalisées et pour chaque formule, la solubilité dans l'eau a été déterminée (Tableau IX).

II.7.3.2. Utilisation d'un adsorbant

Afin d'améliorer les caractéristiques physico-chimiques de l'EMNA, notamment passer d'un extrait mou à une poudre comprimable, le choix a été porté sur un excipient adsorbant, en l'occurrence l'Avicel PH 101. Sa proportion a été déterminée de façon expérimentale par

ajout successif de quantités, par sauts de 10% jusqu'à atteinte d'une consistance poudreuse du mélange. L'Avicel PH 101 a également joué le rôle de diluant.

Tableau IX : Différentes compositions d'EMNA et de PEG 6000 pour tester la solubilité dans l'eau

Formules	F1	F2	F3
EMNA (g)	1	1	1
PEG 6000 (g)	1	0,5	0,25
Alcool 70° (ml)	5	5	5

Tableau X : Détermination de la quantité de véhicule à utiliser

Quantité de mélange EMNA/PEG 6000 (g)	Quantité avicel PH 101 (g)	Proportion d'avicel (%)
60	40	40
50	50	50
40	60	60

II.7.3.2.1 Essais réalisés sur le mélange de poudre

II.7.3.2.1.1. Aptitude à l'écoulement

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

II.7.3.2.1.2. Aptitude au tassement

Une prise d'essai de 100 g de poudre a été introduite sans tasser, dans une éprouvette de 250ml graduée permettant une lecture à 2ml près. Le volume initial V_0 , et le volume final V_f , pour lequel le volume de poudre ne varie plus après plusieurs chutes successives, ont été notés. Les indices de compressibilité (I_c) et de Hausner (IH) ont été déterminés.

II.7.3.3. Choix du liant

Les critères de choix de l'amidon de blé ont été : l'absence de contre-indication avec les alcaloïdes, son caractère polyvalent et son coût. Deux formulations F1 et F2 respectivement à base d'empois d'amidon de blé à 5% et 8% ont été réalisées. Les quantités d'empois d'amidon préparées de façon extemporané, à ajouter à la masse de poudre, ont été déterminées expérimentalement, (Tableau XI), afin d'obtenir une masse de consistance satisfaisante, qui a été soumise au granulateur (Erweka). Les grains humides recueillis ont été séchés à l'étuve à plateau (Memmert) à 45°C pendant 24h. Une compression des grains des 2 formulations a été effectuée et les essais de dureté ont été réalisés sur les comprimés obtenus

Tableau XI : Formules unitaires, de grains à base d'empois d'amidon de blé pour liant

Formulations	F1 (mg)	F2 (mg)
EMNA	100	100
PEG 6000	100	100
Avicel PH 101	300	300
Amidon de blé (empois 5%)	9.71	0
Amidon de Blé (empois 8%)	0	16

II.7.3.3.1. Essais réalisés

Leur but a été de déterminer le meilleur pourcentage d'usage de l'empois d'amidon de blé en tant que liant. Ils ont essentiellement consisté en des essais de dureté sur des comprimés réalisés à partir des deux formulations F1 et F2. La dureté des comprimés réalisés à partir de la phase interne a été déterminée, permettant d'apprécier la force du liant, pour les deux formulations préparées. Dix comprimés prélevés au hasard, ont été disposés un à un, dans le duromètre (Shleuniger). Les valeurs minimale et maximale de dureté, ainsi que la moyenne des duretés ont été relevées (23).

II.7.3.4. Choix des adjuvants de phase externe

Plusieurs formulations ont été réalisées, en faisant varier les pourcentages et la qualité de divers éléments de la phase externe. L'ensemble des formules obtenues a été consigné dans le tableau XII.

II.7.3.4.1. Essais sur les comprimés

II.7.3.4.1.1. Aspects macroscopiques

La dimension, l'aspect général, la texture, la couleur, ainsi que les particularités des comprimés obtenus, ont été relevés.

II.7.3.4.1.2. Aspects pharmacotechniques des comprimés

II.7.3.4.1.2.1. Uniformité de masse

A l'aide d'une balance électronique (Denver), vingt comprimés prélevés au hasard ont été pesés de façon individuelle. A partir de la moyenne des masses, un intervalle de confiance (IC), a été par la suite déterminé.

II.7.3.4.1.2.2. Dureté

La dureté a été déterminée pour dix comprimés de chaque formulation.

II.7.3.4.1.2.3. Friabilité

Dix comprimés prélevés au hasard ont été pesés ensemble, à l'aide d'une balance électronique (Denver), permettant de relever la masse initiale M_0 , puis introduits dans le friabilisateur (Erweka), à 25 tours/minute pendant 4 mn (23). Après le test, la masse finale M_f a été relevée et un indice de friabilité (X) a été déterminé d'après la formule suivante :

$$X = \frac{m - m'}{m} \times 100 \quad [9]$$

II.7.3.4.1.2.4. Test de délitement

Le test a été réalisé sur six comprimés prélevés au hasard, à l'aide d'un délitest (Pharmatest). L'ensemble du système a été maintenu à $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, pendant 15 mn. La présence d'unités non désagrégées a été observée après cette période (23).

II.8. Formulation

La formulation définitive retenue a été F6. Les essais de coulabilité et de distribution granulométrique des grains, ont été réalisés, dans le souci de mesurer l'impact des lubrifiants et assurer l'obtention de comprimés de masses et de teneur uniformes. Ensuite, après compression à l'aide d'une comprimeuse alternative (Denver), les essais de dureté, de friabilité et de désagrégation, décrits par la pharmacopée européenne 9^e Ed, ont été réalisés sur les comprimés fabriqués (23). La force de compression a été fixée sur l'appareil.

Tableau XII : Formules pour 20 comprimés, de granulés à base de dispersions solides d'EMNA

Formules	F1	F1a	F2	F3	F4	F5	F6
EMNA (mg)	100	100	100	100	100	100	100
PEG 6000 (mg)	100	100	100	100	100	100	100
Avicel PH 101 (mg)	300	300	300	300	300	300	300
Amidon de blé (empois 5%)	9,71	9,71	0	0	0	0	0
Amidon de Blé (empois 8%)	0	0	16	16	16	16	16
CMC Na 1%	0	0	0	5,16	0	0	0
CMC Na 5%	0	0	0	0	25,78	0	25,78
HPMC 5%	0	0	0	0	0	25,78	0
Glycine 20%	0	0	0	0	0	0	103,10
Talc 1%	5,10	0	0	0	0	0	0
Stéarate de magnésium 1%	5,10	5,10	5,16	0	0	0	0
Aerosil 0,5%	0	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55

CHAPITRE 2 : RESULTATS

I. Identification, traitement et séchage : perte à la dessiccation

L'espèce a bien été identifiée par le centre national de floristique, comme étant *Nymphaea alba* L (Nymphaeaceae). Les fleurs sèches obtenues ont été conservées dans un sac plastique (Photo 5), dans un endroit sec et à température ambiante. Elles ont présenté une moyenne des indices de dessiccation de 5,8% (Tableau XIII).



Photo 2: Fleurs séchées de *Nymphaea alba* L

Tableau XIII : Perte à la dessiccation pour la poudre de fleur de *Nymphaea alba* L

Echantillon	Masse initiale (g)	Masse finale (g)	Perte à la dessiccation (%)	Moyenne (%)
1	100	94,2	5,8	
2	100	93,9	6,1	5,8 ± 0.3
3	100	94,5	5,5	

II. Indices de cendre

Un faible indice de cendres totales a été relevé à 4.88%, de même qu'un faible taux de cendres chlorhydrique. Les cendres sulfuriques ont présenté un indice élevé, supérieur à celui des cendres totales (tableau XIV).

Tableau XIV : Détermination du pourcentage de cendres

Nature de manipulation	Masse de drogue (g)	Masse de cendre (g)	Indice (%)
Cendres totales	3,0017	0,1467	4,8872
Cendres chlorhydriques	3,0017	0,047	1,5658
Cendres sulfuriques	3,0425	0,3244	10,6622

III. Etudes phytochimiques sur l'extrait éthanolique de *Nymphaea alba* L

Le tri phytochimique de l'EENA a montré une présence abondante d'alcaloïdes et de polyphénols. Les tanins ont été identifiés en quantités modestes uniquement dans leur composante catéchique. Les polyterpènes, les flavonoïdes et les substances quinoniques ont été retrouvés à l'état de trace (Tableau XV).

IV. Broyage et détermination de la granulométrie

La distribution granulométrique de la poudre de fleur de *Nymphaea alba* L obtenue (Photo 3), a montré une taille médiane d'environ 400 μm , avec une masse plus grande en particules taille 100 μm (Figure 4).



Photo 3: Poudre de fleur de *Nymphaea alba* L

V. Extraction éthanolique à froid et Filtration

Cette opération a permis d'obtenir une solution verte à vert-brun en fonction de la concentration en éléments organiques. Les solutions obtenues sont restées limpides et sans dépôt de matière après un repos prolongé (Photo 4). Le rendement de l'opération après évaporation a été de 19,14%.

VI. Caractéristiques physico-chimiques de l'extrait mou de *Nymphaea alba* L

VI.1. Caractéristiques organoleptiques

L'extrait obtenu après évaporation, s'est présenté comme une masse pâteuse très collante, de couleur vert-brun, d'odeur et de saveur non caractéristiques, correspondant à un extrait mou (Photo 5).

VI.2. Solubilité dans l'eau

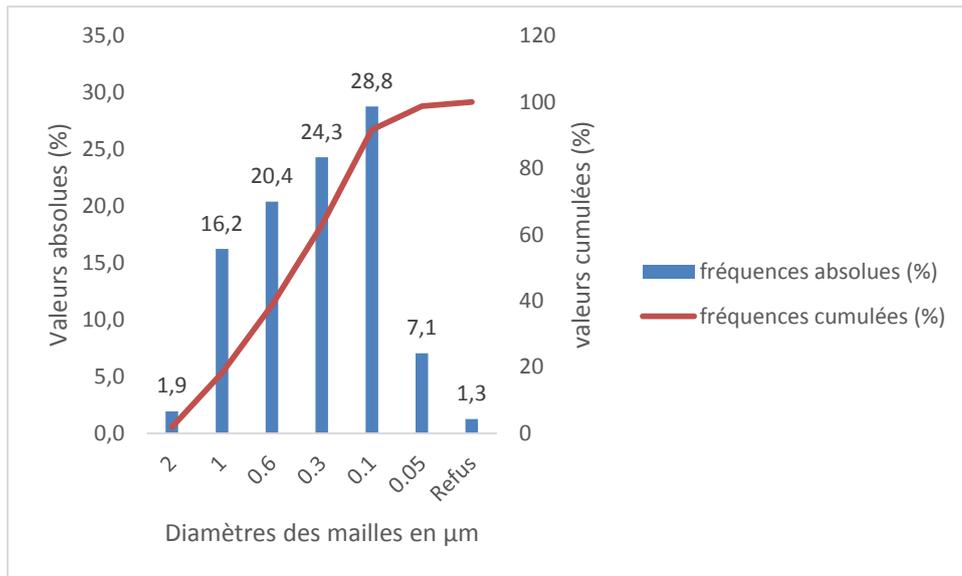
Les trois prises d'essai d'EMNA ont présenté une absence de particules en suspension, pour 1 partie d'EMNA dans 1000 parties de solvant, à partir de 96h d'agitation (Photo 6).

Tableau XV : Analyse phytochimique qualitative et semi quantitative de l'EMNA

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



Photo
Extrait



4:

Figure 4: Fréquences absolues et cumulées de distribution de la poudre de *Nymphaea alba* L en fonction des diamètres de tamis



éthanolique de *Nymphaea alba* L, à différents degré et temps d'épuisement de la poudre



Photo 6: Vue du haut d'un bécher contenant une solution aqueuse d'EMNA, après 96h d'agitation

Photo 5: Vue de profil d'un bécher contenant Extrait mou de *Nymphaea alba* L

VI.3. Détermination du pH

Le tableau XVI a permis de décrire un pH acide, avec une moyenne à 4.95 pour l'EENA.

Tableau XVI : Mesure du pH de l'extrait éthanolique de *Nymphaea alba* L

Echantillon	Mesure	Valeur pH	Moyenne
EENA	1	4,93	4,95 ± 0.01
	2	4,96	
	3	4,95	

VII. Préformulation

VII.1. Choix des excipients

VII.1.1. Amélioration de la solubilité de l'extrait mou de *Nymphaea alba* L dans l'eau

Les formules 2 et 3 ont montré la présence de particules en suspension dans l'eau après 24h.



Photo 7: EENA après 96h d'agitation ; vue de haut (gauche) et de profil (droite)

La formule 1 s'est complètement dissoute dans l'eau après 24h (Photo 7).

VII.1.2. Utilisation d'un adsorbant et essais réalisés sur la poudre

Tableau XVII : Coulabilité du mélange pulvérulent d'EMNA-PEG 6000 et avicel

Temps d'écoulement (s)	Volume de tassement (ml)		IH	Ic
	Vi	Vf		
Infini	Vi	Vf	1	37

58 ± 4

36 ± 4

Le mélange pulvérulent d'EMNA/PEG6000 et avicel PH101 a présenté un IH excellent couplé à un Ic très élevé, correspondant à une poudre aux capacités d'écoulement très médiocre (Tableau XVII).

VII.1.3. Choix du liant

Le tableau XVIII a décrit, pour F2, une dureté de 78,45, meilleure à celle de F1 qui était de 29,41. L'empois d'amidon de blé à 8% a donc permis d'obtenir des comprimés d'une



Photo 8: Grains secs avec empois d'amidon de blé à 8% après 24 heures à 45°C meilleure dureté et sera retenu comme liant pour la suite de notre expérimentation.

VII.1.3. Choix des adjuvants de phase externe

Le tableau XVIII a permis de relever, de F1 à F1a, que l'utilisation de l'aerosil PH 101 à la place du talc a amélioré la dureté des comprimés obtenus

L'augmentation du pourcentage d'amidon de blé sous forme d'empois d'amidon, de F1 à F2, a exalté le temps de désagrégation, au-delà de 15 mn

L'ajout de la Carboxy méthyl cellulose de sodium (CMC Na) à 1% puis 5% et de l'Hydroxy propyl méthyl cellulose (HPMC) à 1% comme désintégrant, respectivement dans F3, F4 et F5, a réduit la dureté des comprimés, sans améliorer le temps de désintégration.

L'utilisation d'un couple aerosil PH101 / stéarate de Mg en tant que lubrifiant dans F3, n'a pas montré de différence par rapport à l'influence de l'aerosil PH101 seul dans F4.

L'utilisation du couple glycine 10% / CMC Na 5% dans F6, a permis d'améliorer le temps de désintégration en le réduisant en dessous de 15 mn, tout en maintenant une dureté correcte des comprimés obtenus.

A l'analyse de ces essais de préformulation, F6 qui a permis de maintenir une bonne dureté, tout en améliorant le temps de désintégration, a été retenu comme formulation définitive.

Tableau XVIII: Caractéristiques pharmacotechniques et biogaléniques de formulations à base d'EMNA

Formulations	Caractères organoleptiques	Moyenne de masses (mg)	Dureté (N)	Indice de friabilité	Temps de désagrégation (mn)	Conclusion
F1	- Vert pale - Lisse, Sans fissure - Sans décalotage	520	29,41 ± 9,08	0,52	< 15	non conforme
F1a	- Vert pale - Lisse, Sans fissure - Sans décalotage	517	34,32 ± 13,94	0,51	< 15	non conforme
F2	- Vert brun - Lisse, Sans fissure - Sans décalotage	524	78,45 ± 17,31	0,65	> 15	non conforme
F3	- Vert pale - Lisse, Sans fissure - Sans décalotage	520	88,25 ± 15,27	0,72	> 15	non conforme
F4	- Vert brun - Lisse, Sans fissure - Sans décalotage	540	47,07 ± 10,12	0,37	> 15	non conforme
F5	- Vert pale - Lisse, Sans fissure - Sans décalotage	532	39,22 ± 12,53	0,54	> 15	non conforme
F6	- Vert brun - Paillettes de glycine en pointillés - Lisse, Sans fissure - Sans décalotage	645	78,45 ± 16,44	0,93	< 15	Conforme

VIII. Formulation

VIII.1. Granulation

VIII.1.1. Caractéristiques rhéologiques des grains

Les grains réalisés à partir de F6 ont montré une assez bonne coulabilité, à la lecture des tableaux VII et XIX.

Tableau XIX : Coulabilité des grains réalisés à partir de la formulation F6

Lots	Aptitude au tassement				Temps d'écoulement (s)
	V _o (ml)	V _f (ml)	Ic (%)	IH	
1	76	62	18,42	1.23	3,04 ± 0,36
2	76	62	18,42	1.23	2,89 ± 0,08
3	76	62	18,42	1.23	2,90 ± 0,18

VIII.1.2. Granulométrie de 3 lots de grains réalisés à partir de F6

La figure 5 ci-dessous a permis de définir pour les lots 1 et 2, des tailles moyennes des grains à 1 mm, et pour le lot 3, un intervalle médian entre 0.3 et 1 mm

L'utilisation de grains de taille homogène a permis d'assurer l'uniformité de masse de nos comprimés (Tableau XX).

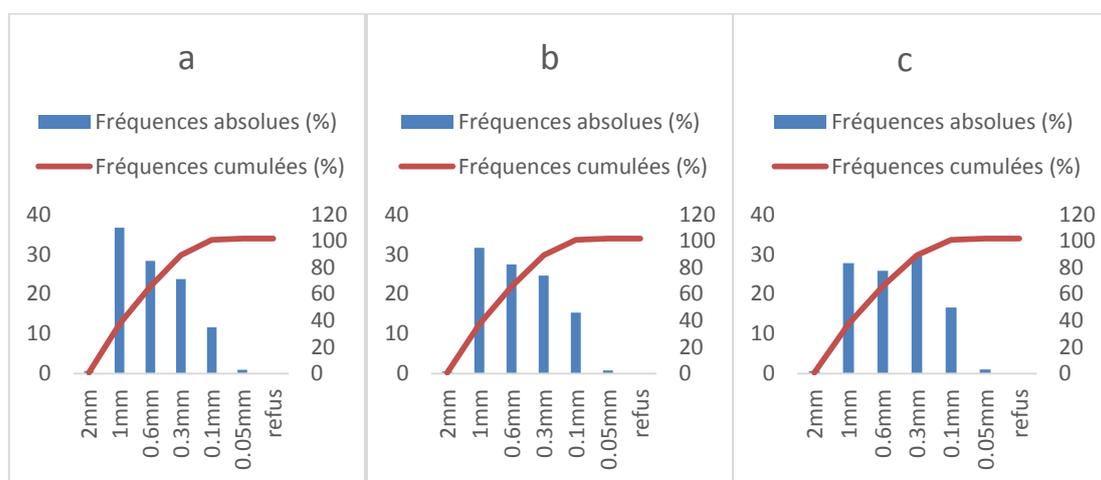


Figure 5 : Distribution granulométrique des grains des lots 1 (a), 2 (b) et 3 (c) de F6

VIII.2. Compression



Photo 9: Comprimés de la formulation 6 à base d'EMNA

VIII.2.1. Aspects macroscopiques

Les comprimés réalisés à partir de la formulation F6, ont présenté des moyennes de diamètre et d'épaisseur respectivement de 1,2 cm et 0,4 cm (Tableau XX). La photo 9 a montré des comprimés vert brun avec des grains de glycine apparaissant sous forme de pointillés blancs et brillants, distribués uniformément sur toute la surface du comprimé. Les comprimés étaient lisses, brillant sur les côtés, et sans décalotage.

VIII.2.2. Aspects pharmacotechniques

Les 3 lots de comprimés réalisés ont présentés des intervalles de masses intégrant la masse théorique d'un comprimé de F6 (647,44 mg), déterminé par addition des masses des éléments constitutifs de ladite formulation. Les indices de friabilités ont présentés des valeurs toutes inférieures à 1 et les duretés étaient toutes supérieures à 60 N. Les temps de délitement de tous les comprimés, ont présenté des valeurs inférieures à 15 mn (Tableau XX).

Tableau XX : Paramètres macroscopiques pharmacotechniques et biopharmaceutiques de différents lots de comprimés de F6

Lots	Epaisseur (cm)	Diamètre (cm)	Masse			Dureté			Friabilité I (%)	Délitement T (min)	
			M (mg)	IC (mg)	IC' (mg)	D _M (N)	D _{mini} (N)	D _{maxi} (N)			
lot 1	0,4	1,2	651,50	618,93 684,08	- 586,35	716,65	68,06	52,96	105,91	0,93	< 15
lot 2	0,4	1,2	668,00	634,60 701,40	- 601,20	734,80	60,11	49,03	70,61	0,59	< 15
lot 3	0,4	1,2	651,50	618,93 684,08	- 586,35	716,65	64,23	49,03	101,99	0,16	< 15

DISCUSSION

I. Traitement et séchage : perte à la dessiccation

Les fleurs sèches ont présenté une moyenne des indices de perte à la dessiccation, supérieure à la norme de la pharmacopée européenne 9^e Ed, de 5% (23). Cela ne garantirait donc pas une bonne protection contre le développement de micro-organismes indésirables dans nos échantillons.

II. Indices de cendre

Les indices de cendres obtenus ont montré une teneur en matières volatiles, dans la moyenne générale des indices de cendre de matières végétales, en accord avec Wichtl et Anton (55). Cela traduit une faible contamination par la poussière et nous permet de valider nos procédés de récolte et de nettoyage. La valeur élevée de cendres sulfuriques ne correspond pas à la valeur de cendres totales et pourrait traduire des contaminations de l'échantillon de fleur calcinée.

III. Etudes phytochimiques de l'extrait éthanolique de *Nymphaea alba* L

L'analyse phytochimique qualitative de l'EENA, réalisée a permis de confirmer les résultats obtenus par l'agence européenne de sécurité alimentaire (EFSA), ainsi que par James, qui ont décrit la présence d'alcaloïdes, de flavonoïdes, de tanins catéchiques, de polyphénols et de terpènes (12,14). Ces résultats vont à l'encontre de ceux obtenus par Eliana et al, qui ont décrit uniquement la présence d'anthocyanes (56). Cette analyse semi qualitative a confirmé la prépondérance des alcaloïdes en tant que support de l'activité de la plante, tel que démontré par l'EFSA (14).

III.1. Rendement d'évaporation

Le rendement obtenu après 72h de macération et évaporation des fleurs de *Nymphaea alba* L, est supérieur à celui de Bose et al pour un rhizome et de Paharia et al, pour des fleurs, tous extraits au soxhlet (18,20,21). Cela est contraire au résultat obtenu par Bandar et al dans une étude comparative des méthodes d'extraction, décrivant l'extraction au soxhlet comme meilleure que la macération (57). Cela pourrait être dû à une méthode de filtration peu efficace. Les grandes quantités d'éthanol utilisées et la durée d'extraction rendent la méthode de macération économiquement peu rentable vues les grandes quantités de solvants qu'elle nécessite et peu écologique vus les nombreux problèmes de gestion de déchets industriels (38).

IV. Caractéristiques physico-chimiques de l'extrait mou de *Nymphaea alba* L

L'extrait mou obtenu après extraction éthanolique des fleurs de *Nymphaea alba* L a été également observé par Paharia (18). La nature physique de cet extrait ne rend pas applicable une compression directe. Une granulation humide, ne peut pas être réalisée directement, sans amélioration des propriétés rhéologiques de l'extrait. Cet état de fait est limitant dans la transposition industrielle des procédés, car il impose des solutions telles que l'usage d'un adsorbant, qui augmentera les coûts de production. Par ailleurs, la poudre obtenue n'a pas présenté une coulabilité suffisamment bonne pour permettre la réalisation d'une compression directe.

IV.1. Solubilité dans l'eau

L'EMNA très peu soluble dans l'eau, a justifié l'application d'une méthode d'amélioration de son hydrosolubilité, ceci à l'instar de la plupart des drogues et candidats-médicaments (47). La technique de dispersion solide de l'EMNA dans le PEG 6000, a donné un résidu mou peu soluble dans l'eau, et a ainsi amélioré l'hydrosolubilité de l'EMNA conformément aux expérimentations de Yamashita et al et Williams et al (47). Le mélange EMNA / PEG 6000 possède une hydrosolubilité le rendant apte à être formulée, car pouvant permettre une bonne absorption du PA.

IV.2. Détermination du pH

Le pH acide à 4.95 a permis d'émettre une hypothèse d'absorption stomacale préférentielle des principes actifs de l'EMNA par la prépondérance de formes non ionisées. Le pH de l'EENA n'est pas la résultante de l'action des alcaloïdes (caractère basique) et donc ceux-ci ne sont pas quantitativement le composé prédominant.

V. Préformulation

Le pourcentage d'avicel utilisé en tant que diluant-adsorbant, est conforme à celui utilisé dans les expérimentations de Majekodonmi et al (46) et à celui de l'amidon de maïs utilisé dans les mêmes conditions par Onunkwo et al (45,54). Cela permet d'envisager l'utilisation de l'avicel PH 101 comme alternative valable à l'atomisation ou à la lyophilisation, en tant que technique d'amélioration des propriétés rhéologiques des extraits de plante. L'utilisation de l'empois d'amidon de blé à 8% en tant que liant a donné des comprimés de bonne dureté et de friabilité conforme aux normes de la pharmacopée européenne 9^e Ed (23). Les temps de désintégration obtenues en utilisant le couple glycine 10% / CMC Na 5% dans F6, ont montré

la nécessité d'un désintégrant et confirmé la qualité de super désintégrant du couple glycine/CMC Na, démontrée par Vora et al (58).

VI. Formulation

VI.1. Granulation

La nature de l'EMNA ainsi que la coulabilité médiocre de la poudre d'avicel/EMNA/PEG 6000, n'ont pas permis la réalisation d'une compression directe comme réalisé par Roman et Al pour *Ilex paraguariensis* St. Hil A (59). L'application d'une granulation humide a pu être validée par l'assez bonne capacité de coulabilité des grains réalisés à partir de F6 , au regard de la pharmacopée européenne 9^e Ed (23). Les limites de notre procédé résident cependant, dans la multiplicité des excipients, ainsi que des opérations qu'a nécessitée la granulation humide.

VI.2. Compression et aspects pharmacotechniques

Les moyennes de masses obtenues, ont garanti la présence dans chaque comprimé, de la dose correcte d'EMNA. Les indices de friabilités et les duretés sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne 9^e Ed (23). Cela met en évidence une bonne résistance des comprimés formulés à base d'EMNA, aux opérations d'enrobage, de conditionnement et de transport, tel que décrit par Juliana et Al, pour des comprimés formulés à base de *Ilex paraguariensis* St (59). Les temps de délitement ont présenté, pour les trois lots de F6 formulés, des valeurs satisfaisant aux exigences de la pharmacopée européenne 9^e Ed, pour les comprimés à avaler. Les 3 lots de comprimés réalisés à partir de l'EMNA satisfont donc aux exigences pharmacotechniques et biogaléniques de la pharmacopée européenne 9^e ED, à l'instar des comprimés formulés à base d'extrait mou de *Garcinia kola*, par Onunkwo et Al (56).

CONCLUSION

Dans un contexte dominé par l'utilisation des plantes médicinales par la majorité de la population, la recherche scientifique en Côte d'Ivoire s'est orientée ces dernières années et selon les lignes directives de l'OMS pour les pays en développement, vers la valorisation de MTA de qualités, pour la prise en charge des affections les plus courantes. C'est dans ce cadre que l'éjaculation précoce apparaît comme le trouble sexuel masculin le plus répandu, mais dont la prise en charge thérapeutique fait appel à des techniques psycho-comportementales aux résultats mitigés, à une chimiothérapie onéreuse et présentant de nombreux effets indésirables, ainsi qu'à des remèdes à base de plantes dont la sécurité d'emploi n'est pas garantie. C'est le cas de *Nymphaea alba* L que nos civilisations utilisent déjà avec succès dans la prise en charge de plusieurs maladies, notamment de l'anxiété ou de dépression pouvant être en rapport avec l'EP de cause non organique. Ainsi toute la problématique de notre étude a résidé dans le fait de formuler un MTA à base de fleurs de *Nymphaea alba* L sans effet indésirables majeurs, préservant les principales propriétés de la plante et a porté des populations les plus modestes, pour la prise en charge des EP de cause non organique. Notre travail a consisté à réaliser des comprimés conformes aux exigences de la pharmacopée européenne 9^e ED, à partir de l'extrait éthanolique de fleur. Les fleurs ont été récoltées selon les BPAR puis correctement séchées à l'étuve. Une extraction par macération a été réalisée et a permis d'obtenir un extrait mou qui a été caractérisé. La méthode de macération utilisée n'est pas applicable à l'industrie du fait de ses limites en termes de temps, de protection environnementale et de coût des matières premières. L'extrait obtenu a présenté des caractéristiques phytochimiques conformes à la littérature ; l'EENA préserve donc l'efficacité pharmacologique de la plante. Le grand défi de préformulation qui consistait à réaliser des comprimés à partir d'un extrait mou de plante, a été relevé principalement par l'usage de l'avicel PH 101 en tant que diluant-adsorbant. L'obtention d'une action pharmacologique suffisante pour des PA lipophiles (alcaloïdes) a été assurée en améliorant l'hydrosolubilité de l'extrait par la dispersion solide dans le PEG 6000. L'obtention de comprimés ayant des propriétés de compressibilité aux normes de la pharmacopée européenne 9^e Ed a nécessité la sélection du couple glycine-CMC Na, aux propriétés superdésintégrant, au lieu de l'amidon comme cela se fait couramment pour les comprimés à base de plante. Ainsi donc, nous avons réalisé des comprimés à base d'extrait mou de *Nymphaea alba* L, satisfaisants aux normes de la pharmacopée européenne 9^e Ed, capable de libérer in vivo les PA de la plante, par la granulation humide, avec des excipients relativement peu onéreux et suivant des procédés comme la dispersion solide et l'utilisation de l'avicel PH 101 en tant que diluant-adsorbant, reproductibles industriellement.

PERSPECTIVES

Les perspectives découlant de nos résultats sont :

Au laboratoire de Pharmacie Galénique, Cosmétologie et Législation

- Effectuer des études de stabilité sur les comprimés à base d'EMNA
- Standardiser l'extrait mou de *Nymphaea alba* L
- Optimiser les procédés de compression par la recherche notamment d'excipients permettant une compression directe
- Optimiser les procédés dans le sens de la recherche d'une méthode d'extraction des fleurs de *Nymphaea alba* moins onéreuse, plus écologique, plus rapide et adaptable industriellement

A l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

- Mettre en place une équipe pluri-disciplinaire pour la poursuite des études sur les extraits à base de fleurs de *Nymphaea alba* L et sur les comprimés réalisés

A l'UFHB et au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESRS)

- Favoriser le développement des MTA en favorisant l'équipement des laboratoires de recherche, notamment le laboratoire de PGCL

Aux professionnels de santé

- Contribuer à la promotion des MTA, en intégrant les comprimés à base de *Nymphaea alba* dans l'arsenal thérapeutique de prise en charge des éjaculations précoces

Au ministère de la santé et de l'hygiène publique

- Renforcer les cadres de coopération médecine moderne/ médecine traditionnelle
- Encourager la recherche scientifique dans le sens de la valorisation des richesses de notre patrimoine de plantes médicinales.

Les résultats obtenus à l'issue de ces études, devraient nous permettre d'introduire notre formulation dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de l'éjaculation précoce.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Jeffrey S, Michael C. prevalence of sexual dysfunctions: Results from a decade of research. *Arch Sex Behav.* 2001;30(2):179-219.
2. Gentry DL. The treatment of premature ejaculation through brief therapy. *Psychother Theory Res Pract.* 1978;15(1):32- 4.
3. Giami A. Socio-épidémiologie de l'éjaculation prématurée. *Sexologies.* 2013;22(1):42-48.
4. OMS | Classification CIM-10 des troubles mentaux et des troubles du comportement [Internet]. [cité 7 mai 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/icd_10/fr/
5. Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther.* 2003;29(5):361-70.
6. Ciocca G, Limoncin E, Mollaioli D, Gravina GL, Di Sante S, Carosa E, et al. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of premature ejaculation. *Arab J Urol.* 2013;11(3):305-12.
7. Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, Cheon J, Moon DG. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 25 mars 2004;16(6):547- 51.
8. Vidal®. le dictionnaire. 93^{ème} ed. Vidal France, 2017
9. Hurpy R. Politique de santé en Côte d'Ivoire et plantes médicinales [Internet]. [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.phyto2000.org/BF7hurpy.html>
10. Thippeswamy BS, Mishra B, Veerapur VP, Gupta G. Anxiolytic activity of *Nymphaea alba* Linn. In mice as experimental models of anxiety. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(1):50-5.
11. Eerike M, Maheswari U. Antidepressant activity of ethanolic extract of *Nymphaea alba* flower in albino mice. *Int J Pharma Bio Sci.* 2013;4(4):353- 7.
12. Duke JA, Duke PK, duCellie JL. USA: Taylor and Francis Group: CRC Press; 2008. *Duke's handbook of medicinal plants of the Bible*; pp. 303-6
13. Kumar S. Européenne blanc nenuphar eau de rose ou nenuphar *Nymphaea alba* fleur macro (no date) [jpg]. In: 123rf. disponible sur: https://fr.123rf.com/photo_62910582_europ%C3%A9enne-blanc-n%C3%A9nuphar-eau-de-rose-ou-nenuphar-nymphaea-alba-fleur-macro-mise-au-point-s%C3%A9lective.html. (consulté le 16 novembre 2016)
14. Pilegaard K. Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements [Internet]. European Food Safety Authority; 2012 [cité 29 avr 2017]. Disponible sur: http://orbit.dtu.dk/fedora/objects/orbit:131672/datastreams/file_f6b14482-fd5a-4302-84aa-3643d906e40a/content

15. Dextreit R. La cure vegetale: Toutes les plantes pour se guérir. 528^e éd. vivre en harmonie; 1984. 228 p.
16. Buch ML. A bibliography of organic acids in higher plants. US Dept Agric ARS Agr Handbk [Internet]. 1960 [cité 29 avr 2017];(164). Disponible sur: <http://kdb.kew.org/kdb/detailedresult.do?id=22767>
17. Madhusudhanan N, Lakshmi T, Gowtham K, Ramakrishanan. In vitro Antioxidant and Free Radical Scavenging Activity of Aqueous and Ethanolic Flower Extract of *Nymphaea Alba*. Int J Drug Dev Res. 2011;3(3):252- 8.
18. Paharia A, Pandurangan A. Evaluation of Hepatoprotective activity of Ethanolic Extract of *Nymphaea alba* Linn Flower in experimental rats. Int J Biomed Res. 2013;4(7):349- 54.
19. Bose A, Ray SD, Sahoo M. Central depressant activity of ethanol extract of *Nymphaea alba* rhizome in mice. Orient Pharm Exp Med. 2013;13(2):159- 64.
20. Bose A, Ray SD, Sahoo M. Evaluation of analgesic and antioxidant potential of ethanolic extract of *Nymphaea alba* rhizome. Oxid Antioxid Med Sci. 2012;1(3):217- 23.
21. Bose A, Sahoo M, Ray SD. In vivo evaluation of anti-diarrheal activity of the rhizome of *Nymphaea alba* (Nymphaeaceae). Orient Pharm Exp Med. juin 2012;12(2):129- 34.
22. Raju* NJ, Sai P, Santhi G, Lavanya L, Vani BS. In vitro anthelmintic activity of leaves extracts of *Nymphaea alba*. Indo Am J Pharm Res. 2016;6(3):4934- 7.
23. Pharmacopée européenne 9.0. In: Pharmacopée européenne. 9.0.
24. OCDE. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques [Internet]. 2001 [cité 18 mai 2016]. Disponible sur: <http://web.pasteur-lille.fr/mutagenese/userfiles/files/guidelines%20OCDE/GL%20423%20Fr.pdf>
25. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. FASEB J. 1 mars 2008;22(3):659- 61.
26. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). J Sex Med. 2014;11(6):1392-422.
27. American Psychiatric Association. DSM-5.pdf [Internet]. Washington DC, London England: american psychiatric publishing; 2013 [cité 8 mai 2016]. 947 p. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/0BwDYtZFWfxMbWs2UC1WdWJzZTQ/view?usp=embed_facebook
28. Waldinger MD. Drug treatment of premature ejaculation: pharmacodynamic and pharmacokinetic paradigms. Drug Discov Today Ther Strateg. 2005;2(1):37-40.
29. Robert P. Aspects psychologiques de l'éjaculation prématurée. Sexologies. 2008;17:9f 17.

30. Andersson K-E, Abdel-Hamid IA. Therapeutic targets for premature ejaculation. *Maturitas*. 2011;70(1):26-33.
31. Jannini EA, Carosa E, Pepe M, Lombardo F, Lenzi A. Update on pathophysiology of premature ejaculation: the bases for new pharmacological treatments. *Euro Urology Update Ser.* 2006;4(4):141-49.
32. Gameel TA, Tawfik AM, Abou-Farha MO, Bastawisy MG, El-Bendary MA, El-Gamasy AE-N. On-demand use of tramadol, sildenafil, paroxetine and local anaesthetics for the management of premature ejaculation: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Arab J Urol*. 2013;11(4):392-97.
33. Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: A contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med*. 2008;5(5):1079-87.
34. Assalian P. Pharmacological treatment of premature ejaculation. *Sexologies*. janv 2008;17(1):5- 8.
35. Zavatti M, Zanolini P, Benelli A, Rivasi M, Baraldi C, Baraldi M. Experimental study on *Satureja montana* as a treatment for premature ejaculation. *J Ethnopharmacol*. 2011;133(2):629-33.
36. Mollik M, Hossain MS, Paul AK, Taufiq-Ur-Rahman M, Jahan R, Rahmatullah M. A comparative analysis of medicinal plants used by folk medicinal healers in three districts of Bangladesh and inquiry as to mode of selection of medicinal plants. *Ethnobot Res Appl*. 2010;8:195-218.
37. Carillon A. Place de la phytothérapie dans les systèmes de santé au XXI^e. In: Conférence SIPAM Djerba Island [Internet]. 2009. Disponible sur: https://simepi.info/IMG/pdf/article-A-CARILLON-SIPAM_2009-V1.pdf
38. Penchev PI. Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions. 2010 [cité 26 juill 2016]; Disponible sur: <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00001338/>
39. De Castro ML, Garcia-Ayuso LE. Soxhlet extraction of solid materials: an outdated technique with a promising innovative future. *Anal Chim Acta*. 1998;369(1):1-10.
40. Tong W-Q (Tony). *Integrated Drug Product Development Process*. Novartis Pharmaceuticals Corporation; University of Utah; 2006.
41. Kulkarni S, Sharma SB, Agrawal A. Preformulation: a foundation for formulation development. *Int J Pharm Chem Biol Sci*. 2015;5(2):403- 6.
42. Gibson M. *Pharmaceutical preformulation and formulation: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form* [Internet]. CRC Press; 2016. Disponible sur: <https://books.google.com/books>
43. Allen L, Ansel HC. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2013 [cité 23 oct 2016]. Disponible sur: <https://books.google.fr/books>

44. von Eggelkraut-Gottanka SG, Abed SA, Müller W, Schmidt PC. Roller compaction and tableting of St. John's wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. I. Granulation and tableting of eight different extract batches. *Pharm Dev Technol.* 2002;7(4):433-45.
45. Onunkwo GC, Egeonu HC, Adikwu MU, Ojile JE, Olowosulu AK. Some physical properties of tabletted seed of *Garcinia kola* (Heckel). *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004;52(6):649-53.
46. Majekodunmi SO, Adegoke OA, Odeku OA. Formulation of the extract of the stem bark of *Alstonia boonei* as tablet dosage form. *Trop J Pharm Res.* 1 janv 2008;7(2):987- 94.
47. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, Shanker RM, Charman WN, Pouton CW, et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev.* 2013;65(1):315-499.
48. Médicament | DPML Côte d'Ivoire [Internet]. [cité 7 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.dpml.ci/fr/liste-document-public-medicament>
49. Haywood A, Glass BD. Pharmaceutical excipients—where do we begin. *Aust Prescr.* 2011;34(4):112-14.
50. Pabari RM, Ramtoola Z. Effect of a disintegration mechanism on wetting, water absorption, and disintegration time of orodispersible tablets. *J Young Pharm.* 2012;4(3):157-63.
51. mondiale de la Santé O. Directives OMS sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales. 2003 [cité 2 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/s5526f/s5526f.pdf>
52. Fofie Y, Sanogo R, Coulibaly K, Kone-Bamba D. Minerals salt composition and secondary metabolites of *Euphorbia hirta* Linn., an antihyperglycemic plant. *Pharmacogn Res.* 2015;7(1):7- 13.
53. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques; solubilité dans l'eau. [ressource électronique]. OCDE, 1995 (ref. 19 octobre 2016). Pdf. disponible sur: <http://web.pasteur-lille.fr/mutagenese>
54. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients. Vol. 6. Pharmaceutical press London; 2006.
55. Wichtl M, Anton R. Plantes thérapeutiques - Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Tec et Doc et EMI. 2003.
56. Rodrigues E, Tabach R, Galduroz JCF, Negri G. Plants with possible anxiolytic and/or hypnotic effects indicated by three Brazilian cultures-Indians, afro-Brazilians, and river-dwellers. *Stud Nat Prod Chem.* 2008;35:549-95.
57. Bandar H, Hijazi A, Rammal H, Hachem A, Saad Z, Badran B. Techniques for the extraction of bioactive compounds from Lebanese *Urtica Dioica*. *Am J Phytomedicine Clin Ther.* 2013;6:507-13.

58. Vora N, Rana V. Preparation and optimization of mouth/orally dissolving tablets using a combination of glycine, carboxymethyl cellulose and sodium alginate: a comparison with superdisintegrants. *Pharm Dev Technol.* 2008;13(3):233-43.
59. Roman J, Virginia Garcia C, Sebastian Loureiro Mendez A, Ernestina Barcellos da Silva F. Development and evaluation of tablets from spray dried extract of yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil A). *Rev Cuba Farm.* 1 juill 2013;47:379- 88.

RESUME

JUSTIFICATION :

Dans le cadre de la prise en charge des éjaculations précoces, la combinaison des thérapies psycho-comportementales et de la chimiothérapie a montré d'excellents résultats. Toutefois, l'OMS, dans les pays en développement, privilégie la mise en œuvre de stratégies alternatives à la chimiothérapie, entre autre, l'usage des plantes médicinales en incitant à la production locale et à vulgarisation des médicaments traditionnels améliorés (MTA) de qualité.

OBJECTIFS :

Mettre au point des comprimés à partir de fleurs de *Nymphaea alba* L pour la prise en charge des éjaculations précoces

MATERIEL ET METHODES :

La récolte des fleurs de *Nymphaea alba* s'est effectuée en septembre 2014, dans le département de Grand Bassam, conformément aux Bonnes Pratiques Agricoles et de Récoltes (BPAR). Les fleurs sèches ont été pulvérisées, puis extraites par macération éthanolique à froid, puis évaporé à 40°C, sous vide, et sous agitation, pour aboutir à un extrait mou de *Nymphaea alba* L (EMNA). Des études de préformulation ont déterminé les caractéristiques organoleptiques et physico-chimiques de l'EMNA, afin de réaliser sept formulations de comprimés de composition variable, dont divers paramètres ont été évalués. La formulation présentant le meilleur profil pharmacotechnique a été retenue pour la fabrication des comprimés définitifs de l'étude. Les paramètres évalués sont la dureté, l'indice de friabilité et le temps de désagrégation.

RESULTATS :

Les formules F1 F1a et F2, ont présenté des comprimés de bonne dureté, mais avec un temps de désagrégation exalté au-delà de 15 mn. Les formules F3, F4 et F5, ont permis de réduire la dureté des comprimés, sans améliorer le temps de désintégration. La formule F6 qui a permis de maintenir des indices de friabilités de valeurs toutes inférieures à 1, une bonne dureté supérieure à 60 N, tout en améliorant le temps de désintégration, et a été retenue comme formulation définitive. Le grand défi de préformulation qui consistait à réaliser des comprimés à partir d'un extrait mou de plante, a été relevé principalement par l'usage de l'avicel PH101 en tant que diluant-adsorbant. L'obtention d'une action pharmacologique suffisante pour des PA lipophiles (alcaloïdes) a été assurée en améliorant l'hydrosolubilité de l'extrait par la dispersion solide dans le PEG 6000. L'obtention de comprimés ayant des propriétés de compressibilité aux normes de la pharmacopée européenne 9^e Ed a nécessité la sélection du couple glycine-CMC Na, aux propriétés superdésintégrant, au lieu de l'amidon comme cela se fait couramment pour les comprimés à base de plante.

CONCLUSION :

Ainsi donc, nous avons réalisé des comprimés à base d'extrait mou de *Nymphaea alba* L, aux normes de la pharmacopée européenne 9^e Ed, capable de déployer in-vivo toute l'activité de la plante, par la granulation humide, avec des excipients relativement peu onéreux et suivant des procédés, comme la dispersion solide et l'utilisation de l'avicel Ph 101 en tant que diluant-adsorbant, reproductibles industriellement.

MOTS CLES :

Nymphaea alba R comprimé R éjaculation précoce