

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



Année : 2016 – 2017

N° 1846 / 17

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

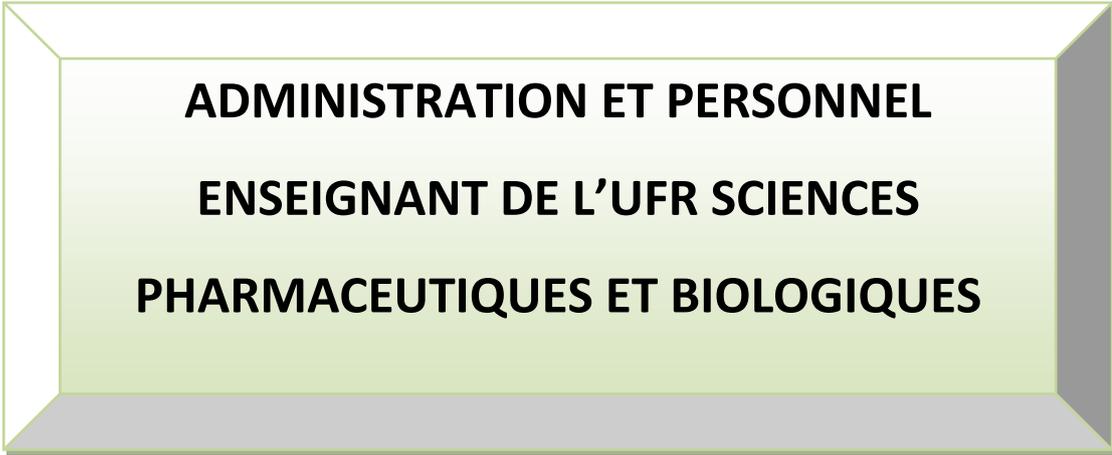
KOUAKOU AMENAN SEVERINE

FORMULATION D'UN GEL MUCOADHESIF RECTAL A BASE
DE COMBINAISON THERAPEUTIQUE D'ARTEMISININE
(ARTEMETHER-LUMEFANTRINE)

Soutenue publiquement le 03 juillet 2017

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur MENAN EBY IGNACE HERVE , Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Monsieur KOFFI ARMAND , Professeur Agrégé
Asseseurs	: Monsieur OUATTARA MAHAMA , Professeur Agrégé
	: Monsieur GBASSI KOMENAN GILDAS , Professeur Agrégé



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

I- HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène
	Professeur KONE BAMBA Diéneba

II- ADMINISTRATION

Directeur	KONE BAMBA Diéneba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	DJEDJE Yolande

III- PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie
DANO Djédjé Sébastien	Moléculaire
KONE BAMBA Diéneba	Toxicologie.
KOUADIO Kouakou Luc	Pharmacognosie
	Hydrologie, Santé Publique

MALAN Kla Anglade	Chimie Anal., contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace Hervé	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie
SAWADOGO Duni	Moléculaire
YOLOU Séri Fernand	Hématologie
	Chimie Générale

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
DEMBELE Bamory	Immunologie
GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la Santé
OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
YAVO William	Parasitologie - Mycologie
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie
BONY François Nicaise	Chimie Analytique
DALLY Laba Ismael	

	Pharmacie Galénique
DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
BONY François Nicaise	Chimie Analytique

3- MAITRE DE CONFERENCES AISSOCE

DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
-------------------	--

4- MAITRES ASSISTANTS

ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
DIAKITE Aïssata	Toxicologie
FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MANDA Pierre	Toxicologie
SANGARE Mahawa	Biologie Générale
VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

5- ASSISTANTS

ADIKO Assi Aimé Césaire	Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
AYE YAYO Mireille	Hématologie
BEDIAKON née GOKPEYA Kemontingni M.	Santé publique Chimie Analytique
BROU Amani Germain	Pharmacie clinique
BROU N'Guessan Aimé	Bactériologie-Virologie
CABLAN Mian N'Ddey Asher	Chimie Thérapeutique
COULIBALY Songuigama	Pharmacologie
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Bactériologie-Virologie
DJATCHI Richmond Anderson	Hématologie
DONOU née N'DRAMAN Aha Emma	Bactériologie-Virologie
DOTIA Tiepordan Agathe	Pharmacologie
EFFO Kouakou Etienne	Santé Publique
HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Immunologie
KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Chimie Thérapeutique
KACOU Alain	Pharmacologie
KAMENAN Boua Alexis Thierry	Santé publique
KOFFI Kouamé	Biochimie et Biologie moléculaire
KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
KONE Fatoumata	Pharmacologie
KOUAKOU Sylvain Landry	Immunologie
KOUAME Denis Rodrigue	

KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN née AMONKOU Anne C.	Législation
N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca	Hématologie
N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
TANOI NEE BEDIA Akoua Valérie	Parasitologie-Mycologie
TRE Eric Serge	Chimie Analytique
TUO Awa	Pharmacie Galénique
YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
YAPO NEE YAO Carine Mireille	Biochimie

6- ATTACHES DE RECHERCHE

ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOE 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

ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2- MAITRES DE CONFERENCES

KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

MAITRE-ASSISTANT

KONKON N'Dri Gilles

Botanique, Cryptogamie

4- NON UNIVERSITAIRES

AHOUSI Daniel Ferdinand

Secourisme

DEMPAH Anoh Joseph

Zoologie

GOUEPO Evariste

Techniques officinales

KEI-BOGUINARD Isabelle

Gestion

KOFFI ALEXIS

Anglais

KOUA Amian

Hygiène

KOUASSI Ambroise

Management

N'GOZAN Marc

Secourisme

KONAN Kouacou

Diététique

PAYNE Marie

Santé Publique

**COMPOSITION DES LABORATOIRES ET
DÉPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

LOUKOU Yao Guillaume

Maître de Conférences Agrégé
Chef du département

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

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

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

II- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
---------------	---

INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
SANGARE Mahawa	Maitre-assistante
AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maitre-Assistant
AYE YAYO Mireille	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 NEE N'DRAMAN Aha E.	Assistante

**III- CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE,
TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef du Département
ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs BONY Nicaise François	Maître de conférences agrégé

BROU Amani Germain	Assistant
KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
TRE Eric Serge	Assistant

IV- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
KACOU Alain	Assistant
N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
COULIBALY Songuigama	Assistant
SICA NEE DIAKITE Amelanh	Assistante

V- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

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

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

KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
AKA ANY- GRAH Armelle A.S.	Maître -Assistante
N'GUESSAN Alain	Assistant
BOKA Paule Mireille épse A.	Assistante
N'GUESSAN Kakwopko C.	Assistante
TUO Awa Nakognon	Assistante
N'GUESSAN NEE AMONKOU Anne Cynthia	Assistante
LIA Gnahoré José Arthur	Chercheur

VII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTO GAMIE

KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef du Département
FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistante
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Assistant
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistante

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

ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Kouakou Siransy N'doua G	Maître de Conférences Agrégé
IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
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, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef du Département
POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé

XI- SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

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
CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
MANDA Pierre	Maître-assistant
DIAKITE Aissata	Maître-assistant
HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante
N'GBE Jean Verdier	Assistant
KOFFI Kouamé	Assistant
BEDIAKON NEE GOKPEYA Kemontingni M.	Assistante
KOUAME Jérôme	Assistant

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY IGNACE HERVE

- Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;
- Chef du département de Parasitologie – Mycologie – Zoologie – Biologie Animale de l'UFR SPB ;
- Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier I (Thèse unique, PhD) ;
- Directeur du Centre de Diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) ;
- Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire ;
- Officier supérieur (Colonel) du Service de Santé des Armées de la RCI ;
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993) ;
- Lauréat du prix PASRES-CSRS des 3 meilleurs chercheurs ivoiriens en 2011 ;
- Membre du Conseil Scientifique de l'Université FHB ;
- Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire ;
- Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP ;
- Ex- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM) ;
- Vice-Président de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) ;
- Membre de la Société Française de Parasitologie ;
- Membre de la Société Française de Mycologie médicale ;

Cher maître

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Recevez notre infinie reconnaissance.

Que ce travail soit le gage de notre profond respect et de notre grande admiration pour vos qualités humaines et pédagogiques exceptionnelles.

Que la paix de l'Eternel soit avec vous !

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur Le Professeur Agrégé KOFFI Armand A.

- Docteur Ès Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, diplômé de l'Université Félix Houphouët Boigny en Cotutelle avec la Faculté de Pharmacie de Chatenay Malabry, Université de Paris XI.
- Maître de conférences agrégé en Pharmacotechnie et Biopharmacie
- Chef du département de Pharmacie galénique, Biopharmacie, Cosmétologie, Gestion et Législation Pharmaceutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan
- Chef de service de la Pharmacie de l'Institut de cardiologie d'Abidjan
- Expert en pharmacie galénique et pharmacie industrielle au service de la DPML
- Expert consultant à CODINORM
- Membre de l'Association de Pharmacie Galénique Industrielle (APGI)
- Membre de l'Association Française des Enseignants de Pharmacie Galénique(AFEPG)
- Membre de la SOPHACI
- Membre du Comité National de Lutte contre les Médicaments illicites (COTRAMED...)

Cher Maître,

Nous vous sommes reconnaissants pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration.

Nous tenons à vous remercier aussi pour votre manière de penser et de procéder, votre manière d'être.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Agrégé OUATTARA Mahama

- Professeur Agrégé de Chimie Médicinale ;
- Pharmacien, Docteur es Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I ;
- Directeur Adjoint à la Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires de Côte d'Ivoire (DPML-CI) ;
- Inspecteur UEMOA et OMS des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments ;
- Expert UEMOA du Médicament Vétérinaire
- Membres du Comité Technique Consultatif «inspection pharmaceutique» de la CHRCP de l'UEMOA ;
- Expert/Consultant en Système pharmaceutique ;
- Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire ;
- Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé ;
- Thématique de recherche lauréate du Programme d'Appui Stratégique à la Recherche Scientifique en Côte-d'Ivoire de 2015 (PASRES) ;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;
- Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France) ;
- Président de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).

Cher Maître,

Votre enseignement, mais également votre rigueur et votre ardeur au travail creusent un chemin qu'il est agréable à tout étudiant de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de suivre.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude, vous qui avez été, êtes et serez toujours notre maître.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Agrégé GBASSI KOMENAN GILDAS

- Professeur agrégé de Chimie Physique Générale à l'UFR Science Pharmaceutiques et Biologiques de l'université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;
- 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,

Vous nous avez impressionnés par vos qualités scientifiques et humaines qui font de vous un grand maître. Ce travail je l'espère aura répondu à vos exigences de scientifique averti. Que Dieu vous bénisse.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS.....	XXXI
LISTES DES FIGURES.....	XXXIV
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXVII
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	5
CHAPITRE I :GENERALITES SUR LE PALUDISME.....	6
I. EPIDEMIOLOGIE.....	6
II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	8
III. TRAITEMENT DU PALUDISME	9
IV. PROPHYLAXIE	13
CHAPITRE II : LES DIFFERENTES FORMES PEDIATRIQUES	15
I. FORMES COMMERCIALISEES	15
II. FORMES EN DEVELOPPEMENT.....	22
CHAPITRE III : GEL MUCOADHESIF	25
I. DEFINITION ET CLASSIFICATION DES GELS.....	25
II. LES EXCIPIENTS.....	27
III. LES FORMULATIONS	36
IV. LE MODE DE PREPARATION	40
V LES ESSAIS.....	40
VI. LES APPLICATIONS.....	44
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	47
CHAPITRE I: MATERIELS ETMETHODES.....	48
CHAPITREII : RESULTATS.....	64
CHAPITRE III : DISCUSSION	89
CONCLUSION.....	97
PERSPECTIVES.....	99
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	101
ANNEXES.....	121

LISTE DES ABREVIATIONS

AL	: Artémether – Luméfantrine
AMM	: Autorisation de Mise sur le marché
APC	: Acétophtalate de cellulose
ASC	: Aire sous la courbe
CMC	: Carboxyméthylcellulose
CV	: Coefficient de Variation
BK	: Beurre de Karité
CTA	: Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
DEET	: Diéthyltoluamide
DMF	: Diméthylformamide
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
DO	: Densité Optique
ECG	: Electrocardiogramme
EC	: Ethylcellulose
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
Fmax	: Force maximale de détachement
FS	: Frottis Sanguin
GE	: Goutte Epaisse
Hcl	: Chlorure d'hydrogène
HEC	: Hydroxyléthylcellulose
HLB	: Balance Hydrophile lipophile
HPLC	: Chromatographie Liquide Haute performance
HPMC	: Hydroxypropylméthylcellulose
IFI	: Immuno Fluorescence Indirecte
MC	: Méthylcellulose
OCDE	: Organisation de Coopération et de Développement Economique
OE	: Oxyde éthylène
OH	: Groupement hydroxyl

OP	: Oxyde de propylène
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
P 407	: Poloxamer 407
PA	: Principe Actif
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
POP	: Polyoxypropylène
POE	: Polyoxyéthylène
PVA	: Polyvinyle d'Acétate
PVP	: Polyvinylpyrrolidone
TCS	: Température critique de la solution
TDR	: Test de Diagnostic Rapide
T_{gel}	: Température de gélification
W	: Travail d'adhésion
ELISA	: Electro-immuno enzymatique
TDR	: Test Direct Rapide
PNLP	: Programme National de lutte contre le Paludisme
UV- V	: Ultraviolet – Visible
IFI	: Immunofluorescence indirect
AINS	: Anti Inflammatoire Non stéroïdien
ECG	: Electro cardiogramme
HPMC	: Hydroxyl Propyl Méthyl Cellulose

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i>	7
Figure 2 : Physiologie du Rectum.....	18
Figure 3 :Influence de divers stimuli sur le comportement des hydrogels.....	26
Figure 4 : Courbe d'évolution des modules rhéologiques en fonction de la température	41
Figure 5 : Schéma représentatif du test de mucoadhésion.....	42
Figure 6 : Courbe d'élongation typique	43
Figure 7 : Poudre de poloxamer 407 et structure chimique	48
Figure 8 : Poudre de carboxyméthylcellulose sodique et structure chimique	49
Figure 9 : Poudre d'artémether et structure chimique	49
Figure 10 : Poudre de luméfantine et structure chimique.....	50
Figure 11 : Beurre de karité	51
Figure 12 : Lapin type néozélandais	53
Figure 13 : Evolution des modules visqueux (G'') et élastique (G') d'un système en fonction de la température	60
Figure 14 : Courbe d'évolution des modules rhéologiques d'un gel sans beurre de karité.....	66
Figure 15 :Courbe d'évolution des modules rhéologiques d'un gel avec beurre de karité.....	67
Figure 16 :Courbe d'évolution des modules rhéologiques d'un gel de cmc uniquement.....	67
Figure 17 : Droite d'étalonnage de l'artémether (n=3).....	71
Figure 18 : Droite d'étalonnage de la luméfantine (n=3)	74
Figure 19 : Evolution de la viscosité du gel en fonction de la température.....	78
Figure 20 : Evolution de la viscosité du gel en fonction de la vitesse de cisaillement.....	79
Figure 21 : Evolution de la force de cisaillement du gel en fonction de la vitesse de cisaillement	80

Figure 22^{a, b} : Variation de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement du gel à 25°C(a) et à 37°C(b).....	81
Figure 23 : Courbe d'évolution du travail d'adhésion du gel sur muqueuse rectale de lapin et sur film de polypropylène	82
Figure 24 : Evolution du pH dans le temps.....	83
Figure 25 : Evolution du pourcentage d'artémether dans les gels conservés à différentes température au cours du temps	84
Figure 26 : Evolution du pourcentage de luméfantine dans les gels conservés à différentes températures, au cours du temps.....	84
Figure 27 : Evolution de la viscosité du gel au cours du temps à 25°C.....	85
Figure 28 : Evolution de la viscosité du gel au cours du temps à 37°C.	85
Figure 29 : Evolution de la force de cisaillement du gel en fonction de la vitesse de cisaillement à 25°C et à 37°C	86
Figure 30 : Evolution du travail d'adhésion au cours du temps sur film de polypropylène.....	87
Figure 31 : Evolution du travail d'adhésion au cours du temps sur Muqueuse rectale	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Protocole de traitement du paludisme	9
Tableau II : Différents types de poloxamer et leurs structures chimiques	30
Tableau III : Quelques exemples de polymères mucoadhésifs	34
Tableau IV : Quelques formulations mucoadhésives en phase de développement.....	37
Tableau V : Quelques formes mucoadhésives commercialisées	38
Tableau VI : Aspects macroscopiques des gels formulés	64
Tableau VII : Paramètres rhéologiques des préparations homogènes réalisées (n=3)	68
Tableau VIII : Paramètres rhéologiques des préparations en fonction de la température	69
Tableau IX : Exactitude de la méthode d'analyse de l'artémether.....	72
Tableau X : Répétabilité de la méthode d'analyse de l'artémether	73
Tableau XI : Teneur de l'artémether dans le gel	73
Tableau XII : Exactitude de la méthode d'analyse de la luméfantrine	75
Tableau XIII : Répétabilité de la méthode d'analyse de la luméfantrine	76
Tableau XIV : Teneur de la luméfantrine dans le gel	77

INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*. Cette maladie est transmise à l'homme par des piqûres de moustiques infestés [1]. Elle est très répandue dans le monde, et est à l'origine de taux élevés de morbidité et de mortalité [1].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), de 2000 à 2015[2], des progrès importants ont été réalisés grâce à plusieurs mesures de lutte contre le paludisme. Il s'agit notamment de la lutte anti-vectorielle, de l'utilisation des tests diagnostiques et du déploiement des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA). Ces mesures ont montré une diminution impressionnante du taux de mortalité du paludisme de 47% à l'échelle mondiale en 2015 et particulièrement dans les régions africaines [2]. En Afrique, le taux de mortalité chez l'enfant a baissé de 58% en 2015 par rapport à 2000 [1]. Chez les enfants de moins de 5 ans, le taux de mortalité a diminué de 69% en 2015 [2]. Cependant, l'évolution de l'incidence et de la mortalité du paludisme est très élevée. En novembre 2015, selon l'OMS environ 3,2 milliards de personnes dans le monde ont été exposées au risque palustre. Il a été dénombré 212 millions de cas, parmi lesquels 429.000 décès ont été observés [3]. On enregistre chez les enfants de moins de 5ans plus de deux tiers du total des décès (environ 303.000 décès) [3].

En Afrique subsaharienne, en 2015 l'OMS a estimé à 76% les cas de paludisme et à 75% des décès dus à cette maladie [4]

En Côte d'Ivoire le paludisme sévit dans toutes les régions et constitue le motif le plus fréquent (43%) des consultations dans les centres de santé [5]. Il est responsable de 40% des causes d'absentéisme en milieu scolaire [6]. Le paludisme entretient donc la pauvreté au sein des familles ivoiriennes qui lui consacrent chaque année, 25% de leurs revenus pour le traitement et la prévention [7].

Avec 63.000 décès d'enfants de moins de cinq ans du fait du paludisme chaque année, la Côte d'Ivoire totalise à elle seule 15% de la mortalité infantile due à cette maladie sur le continent africain [5].

En vue d'éradiquer cette maladie, plusieurs offres thérapeutiques sont actuellement disponibles. En avril 2002, l'OMS a publié une nouvelle directive pour le traitement du paludisme. Elle recommande l'utilisation des combinaisons thérapeutiques d'artémisinine (CTA) comme traitement de première intention et recommande de retirer du marché la monothérapie à base d'artémisinine [8].

Depuis lors, plusieurs formulations à base de CTA ont été réalisées sous plusieurs présentations (poudre pour préparation instantanée, comprimés dispersibles ...) pour le traitement du paludisme chez l'enfant. Bien que la voie rectale soit la voie la plus adaptée pour les enfants [9], elle reste cependant faiblement exploitée et peu de formes rectales pour le traitement du paludisme sont disponibles. Sur le marché les formes rectales représentent 1,4% des formes pharmaceutiques contre 68% pour les formes orales en France [10].

Plusieurs formes rectales sont actuellement disponibles sur le marché (suppositoires, les lavements...) [9]. Cependant, celles-ci présentent parfois des échecs thérapeutiques dus au réflexe de rejet des suppositoires. Afin de résoudre ce problème, une stratégie intéressante consisterait à développer des formes mucoadhésives capables de maintenir une concentration efficace en PA, tout en favorisant la mise à disposition [11].

Notre équipe de recherche a développé des formulations mucoadhésives, destinées aux voies cutanées [12], vaginales [13], et rectales [14], pour diverses applications (ulcère de buruli, prévention du VIH chez l'enfant, paludisme). Ces formulations ont montré des résultats prometteurs. Notre travail a donc pour objectif général de mettre au point une forme mucoadhésive rectale à base de CTA pour la prise en charge du paludisme chez l'enfant.

Pour atteindre cet objectif général, nous nous sommes fixés comme objectifs spécifiques de :

- Formuler un gel rectal
- Evaluer le gel d'un point de vue macroscopique et physico-chimique
- Etudier les propriétés rhéologiques et mucoadhésives du gel
- Evaluer la stabilité du gel pendant 28 jours

Notre travail comprend deux grandes parties:

- La première partie a porté sur une revue de la littérature en rapport avec le paludisme, les différentes formes pédiatriques, et les formes mucoadhésives.
- La deuxième partie est l'étude expérimentale qui a présenté le matériel, les méthodologies utilisées, les résultats obtenus et la discussion.

Une conclusion suivie de quelques perspectives sont proposées à la fin du document.



**PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE**

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE PALUDISME

I. EPIDEMIOLOGIE

1) Définition et Historique

a) Définition

Endémie parasitaire majeure, le paludisme (du latin palus = marais) ou malaria (de l'italien mal' aria = mauvais air) est une érythrocytopathie due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* (*Plasmodium falciparum*; *Plasmodium vivax*; *Plasmodium ovale*; *Plasmodium malariae* ; *Plasmodium knowlesi*) [15] [16] [17]

Il est transmis par la piqûre de la femelle d'un moustique, l'anophèle, qui représente le seul vecteur [33]. Le paludisme est à l'origine des fièvres intermittentes.

b) Historique

Le paludisme est une maladie très ancienne. En effet, il a été constaté que l'homme préhistorique a dû en souffrir [18]. La maladie est probablement originaire d'Afrique et a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée, jusqu'en Inde et en Asie du Sud-est. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais pontins, autour de Rome, et son nom a été tiré de l'italien (malaria ou "mauvais air"). Il était aussi connu sous le nom de "fièvre romaine"[18].

2) Mode de transmission

Le principal mode de transmission du paludisme est la piqûre de l'anophèle femelle infestée. Il faut noter aussi qu'il existe d'autres modes de contamination moins importantes ayant une incidence épidémiologique mineure [19] [20] [21] [22]:

- la transmission congénitale
- la transmission par transfusion de sang parasité
- la contamination accidentelle du personnel médical

3) Cycle évolutif du *Plasmodium*

Le cycle évolutif du *Plasmodium* (**Figure1**) comprend deux parties distinctes [23] [24] [20] [25] [26]:

- un cycle schizogonique : C'est le cycle asexué chez l'homme
- un cycle sporogonique : C'est le cycle sexué chez l'anophèle femelle

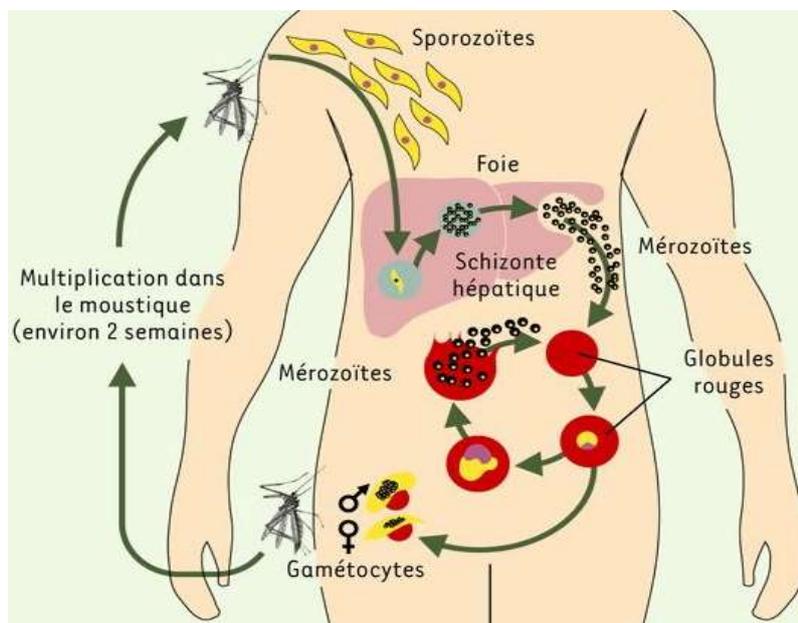


Figure 1 : Cycle évolutif du *Plasmodium* [25]

4) Répartition géographique

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du monde et touche environ 100 pays dans le monde [27].

En 1950, le paludisme a été éradiqué d'une grande partie de l'Europe et d'une grande partie de l'Amérique centrale et du sud [28]. Cependant il existe encore des paludismes de l'aéroport et de voyage.

Il est surtout redoutable en zone tropicale où existe *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme grave. En Côte d'Ivoire, le paludisme est endémique, avec *Plasmodium falciparum* comme espèce prédominante.

5) Physiopathologie

La physiopathologie du paludisme dépend de la gravité du paludisme (paludisme simple ou paludisme grave) et du système immunitaire de l'individu (grossesse).

Exemple: Accès palustre simple

Les troubles cliniques et biologiques sont déclenchés par l'éclatement des rosaces contenues dans les hématies [29] [30].

6) Signes cliniques du paludisme

Les manifestations cliniques du paludisme sont variables. Elles sont essentiellement fonction du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) ; de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire du sujet) et de la gravité du paludisme [33]. L'incubation dure 7 à 12 jours, pour *Plasmodium falciparum*, plus de 15 jours, pour les autres espèces.

Exemple : Paludisme simple [31]

Les signes les plus fréquents sont : la fièvre, les frissons, les sueurs, les céphalées, les courbatures, une anorexie et des nausées. Chez l'enfant, les douleurs peuvent être prédominantes.

II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic biologique du paludisme repose sur la mise en évidence d'hématozoaires dans le sang circulant. Il est réalisé avec plusieurs méthodes, et son but est d'apporter une certitude biologique. Deux types de diagnostics existent [32] [33] [20] : Le diagnostic de présomption (Hémogramme) et le diagnostic de certitude (goutte épaisse ; frottis sanguin ; TDR ; immunofluorescence indirect ; test ELISA).

III. TRAITEMENT DU PALUDISME

Afin de mieux lutter contre le paludisme et compte tenu de l'importance de la chloroquino-résistance en Côte d'Ivoire, le PNLP a élaboré un nouveau schéma thérapeutique pour la prise en charge du paludisme [27] [34] [35]. Ce schéma a été résumé dans le **tableau I** :

Tableau I : Protocole de traitement du paludisme

Différents cas	Durée	Protocole
Paludisme simple	3 jours	- Artésunate + Amodiaquine à la posologie de 4 mg/kg/jour d'artésunate + 10 mg / kg / jour d'amodiaquine (voie orale)
	5-7 jours	- Artémether + Luméfantrine à la posologie de 4 mg / kg / j d'artémether + 24 mg / kg / j de luméfantrine. (voie orale) - Quinine : 25mg /kg / jour fractionnée en 3 prise (voie orale)

Tableau I : Protocole de traitement du paludisme (suite)

Différents cas	Durée	Protocole
Paludisme chez la femme enceinte	5-7 jours	<p>Quinine uniquement recommandée</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas de paludisme simple, 25mg / kg / j répartie en trois prises. En cas de contre-indications à la quinine, il est conseillé d'utiliser l'artémether + luméfantrine ou Artésunate + Amodiaquine uniquement au deuxième et troisième trimestre de la grossesse. - En cas de paludisme grave : la quinine injectable en perfusion selon le schéma précédemment décrit. En cas de contre-indications et de non disponibilité de la quinine, il faut utiliser des dérivés de l'artémisinine injectable seulement au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse.
	7 jours	<p>Prescrire préférentiellement l'Artésunate injectable à la posologie de 2,4mg/kg en intraveineuse pendant 7 jours selon le schéma suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • J 1 : une dose (2,4mg / kg à H 0, H 12, H 24) • J 2-J 7 : une dose (2,4 mg / kg) toutes les 24 heures

Tableau I : protocole de traitement du paludisme (suite)

Différents cas	Durée	Protocole
Paludisme chez l'enfant	3 jours	<ul style="list-style-type: none"> - En cas de paludisme simple : <ul style="list-style-type: none"> ○ Artésunate + Amodiaquine à la posologie de 4 mg / kg / jour d'Artésunate + 10 mg/kg/jour d'Amodiaquine, ○ Artémether + Luméfantrine à la posologie de 4 mg/ kg/jour d'Artémether + 24 mg/kg/ jour de luméfantrine.
	5-7 jours	<p>En cas d'échec ou de non disponibilité, la quinine orale est utilisée à la dose de 25 mg / kg / j de quinine base fractionnée en 3 prises pendant.</p>
	5 jours	<ul style="list-style-type: none"> - En cas de paludisme grave: <ul style="list-style-type: none"> ○ L'artémether injectable à la posologie de 3,2mg / kg de poids en intramusculaire sur la face antéro externe de la cuisse dès l'admission, puis 1,6mg / kg par jour. ○ L'artésunate injectable à la posologie de 2,4mg / kg en intra musculaire à H 0, H 12, H 24 puis 2,4 mg / kg / j. En dehors du premier jour, les injections sont espacées de 24 heures pour les autres jours.
	6 jours	<ul style="list-style-type: none"> - Autres molécules utilisées : La quinine, la méfloquine et l'halofantrine. Le risque de complications cardiaques dues à l'halofantrine est moindre (sous réserve du respect des contre-indications et de la réalisation d'un ECG).

IV. PROPHYLAXIE

La lutte contre le paludisme se définit comme l'ensemble des mesures destinées à supprimer, ou tout au moins à réduire, la mortalité et la morbidité dues au paludisme (comité d'expert du paludisme de l'OMS 1974). Elle comporte des actions curatives et des actions préventives. Il existe trois volets complémentaires qui sont [36] [37] [38][39] :

- ✓ La prévention individuelle
- ✓ La prévention collective
- ✓ La chimioprohylaxie

1) Prévention individuelle

a) La lutte contre les piqûres de moustiques

Plusieurs mesures sont prises à l'extérieur des maisons. Elles consistent essentiellement à porter des vêtements longs le soir, si possible imprégnés de répulsifs, à mettre des répulsifs sur les parties découvertes (attention au choix des produits chez l'enfant et la femme enceinte).

A l'intérieur des habitations, il est important d'installer des moustiquaires aux portes et aux fenêtres, de dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide.

A défaut de moustiquaire de lit (qui assure incontestablement la protection mécanique la plus efficace) .

b) Chimioprohylaxie médicamenteuse

Sauf cas particuliers (femmes enceintes), la chimioprohylaxie n'est plus utilisée actuellement pour les populations autochtones des zones d'endémie. Par contre elle doit être envisagée, de manière systématique, pour tout sujet non immun se rendant en zone impaludée. Il n'existe pas de schéma prophylactique idéal. Le choix de la chimioprohylaxie doit être discuté et adapté à chaque voyageur.

Il dépend de la zone visitée (intensité de transmission et niveau de résistance aux antipaludiques), de la saison et du sujet concerné (âge, femme enceinte, mode de vie, antécédents médicaux).

Les principales molécules utilisées dans la chimioprophylaxie sont : sulfadoxine-pyriméthamine (Maloxine®), Doxycycline (Doxy®), Méfloquine (Mephaquin®).

2) Prévention collective

La prévention collective du paludisme est difficile et jusqu'à présent les programmes d'éradication du paludisme à l'échelle mondiale ont échoué. La lutte antipaludique repose actuellement sur plusieurs axes :

- ✓ Le développement de nouvelles molécules et surtout de bithérapies associant deux molécules ;
- ✓ Une prévention dans les couches de la population les plus exposées (enfants et femmes Enceintes) par une utilisation généralisée des moustiquaires imprégnées et une prise en charge adaptée des accès palustres ;
- ✓ La poursuite de la lutte anti-vectorielle au niveau des pays
- ✓ Un assainissement des pays impaludés : contrôle des gîtes larvaires à moustiques, pulvérisation intra domiciliaire d'insecticide
- ✓ La recherche d'un vaccin.

Enfin, le paludisme peut être considéré avant tout comme une maladie de la pauvreté. Il sera difficile d'éradiquer le paludisme dans certaines régions où la transmission est très intense ; cependant tous les pays qui ont réussi à élever leur niveau de vie ont fait reculer le paludisme. La lutte contre le paludisme passe donc aussi par une lutte contre la pauvreté à l'échelle mondiale.

CHAPITRE II : LES DIFFERENTES FORMES PEDIATRIQUES

Dans ce paragraphe nous verrons essentiellement les différentes formes galéniques utilisées pour le traitement des pathologies chez l'enfant et plus particulièrement les formes pédiatriques destinées au traitement du paludisme. Ces formes sont classées selon la voie d'administration.

Quelques avantages et inconvénients seront énumérés selon la voie d'administration.

Parmi ces formes, nous distinguons :

- Les formes commercialisées
- Les formes en développement

I. LES FORMES COMMERCIALISEES

Les formes commercialisées pédiatriques sont classées en fonction des voies d'administration.

1) Formes administrées par la voie orale

La voie orale est la plus utilisée (70 à 80 % des médicaments). Après l'administration orale, le médicament est libéré et traverse la barrière épithéliale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale. Du sang, il s'achemine vers les organes pour son action thérapeutique [40].

Il existe plusieurs formulations galéniques pédiatriques destinées à la voie orale [41]:

- ✓ **Avant 6 ans**, ce sont les formes liquides qui sont privilégiées (solutions buvables, sirops, poudres et granulés). Les formes liquides ne posent pas le problème de désagrégation dans le tube digestif et ont une action plus rapide. Le principe actif est associé à un agent sucrant, ou un aromatisant. La forte proportion de sucre assure une conservation bactériologique sous certaines conditions, et peut masquer la saveur désagréable de certains principes actifs [42]. Cependant, elle peut être à l'origine d'une contre-indication chez certains enfants diabétiques, ou intolérants au fructose, ou déficitaires en enzymes digestives.

- ✓ **Plus de 7 ans**, il est parfois possible de prescrire des comprimés ou des gélules. Cependant, si les comprimés sont disponibles à des dosages non appropriés à la pédiatrie, il est souvent difficile de les casser.

L'administration des médicaments par voie orale est aisée, bien acceptée par le patient et des doses élevées peuvent être prises en une seule fois [43].

Cependant les médicaments empruntent la veine porte et passent par le foie où ils peuvent être dégradés par diverses enzymes ou être excrétés par la voie biliaire. Si le passage par le foie est important, l'activité du médicament peut être considérablement diminuée (aspirine, propranolol, trinitrine, par exemple). Le tube digestif peut être irrité par certains médicaments (anti-inflammatoires, corticostéroïdes...). La voie orale devra donc être évitée en cas d'ulcère gastroduodéal ou de gastrite [43].

La voie orale ne peut pas être utilisée par les médicaments détruits au niveau du tube digestif par les hormones peptidiques comme l'ACTH ou l'insuline.

L'action n'apparaît qu'après un temps de latence correspondant au temps d'absorption.

En ce qui concerne le traitement du paludisme chez l'enfant plusieurs formes galéniques sont disponibles sur le marché. Ces formes sont essentiellement à base de dérivés d'artémisinine car elles sont mieux acceptées [44]. Ce sont :

- ✓ Poudre d'artémether/luméfantrine destinée à être reconstituée avant administration [45] ;
- ✓ Suspensions à base d'artésunate-amodiaquine [46] ;
- ✓ Comprimés dispersibles à base d'artémether-luméfantrine [1] ;
- ✓ Comprimés à base d'artésunate-amodiaquine [46] ;
- ✓ Suspensions à base de dihydroartémisinine et phosphate de pipéraquline [47] ;

En cas d'impossibilité d'utilisation d'une forme solide, il est parfois préférable d'utiliser la forme injectable [48] [49].

2) Les formes injectables

Les préparations injectables sont des préparations stériles destinées à être injectées à travers la peau. La voie parentérale a pour avantage d'éviter [43] les problèmes d'intolérance gastrique, d'imperméabilité intestinale ou encore d'instabilité en milieu acide. Cependant il peut y avoir plusieurs inconvénients comme :

- ✓ Une réduction de la précision. En effet les dosages des formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale doivent être adaptés afin d'éviter les dilutions ou des prélèvements de très faible volume.

Aussi, l'administration d'une faible dose peut aboutir à une diminution de la dose totale. Le pratiquant doit trouver des concentrations appropriées de médicaments permettant une administration exacte et sûre de la dose. Dans le cas des produits médicaux présentés en flacons à usage unique, il faut envisager la mise au point de flacons à dose unique adaptés à chaque tranche d'âge.

- ✓ l'administration par la voie parentérale est beaucoup plus coûteuse que celle par la voie orale [50].
- ✓ La toxicité de certains excipients utilisés par cette voie peut varier d'un groupe d'âge à l'autre chez les enfants ainsi qu'entre les populations pédiatriques et adultes.

Il existe des formes injectables pédiatriques destinées au traitement du paludisme. Les préparations sur le marché sont : les préparations à base d'Artésunate (Artesum[®] injectable), à base d'artémether (Artem[®] injectable) qui sont utilisées en première intention et les préparations à base de quinine (Quinimax[®] injectable) utilisées en deuxième intention [51] [52].

3) La voie cutanée

Les médicaments destinés à être appliqués directement sur la peau présentent une action aussi bien locale que systémique en fonction de la composition des formes pharmaceutiques. Les formes administrées par cette voie sont les pommades, les crèmes, les gels, les lotions et les patchs [43].

L'inconvénient majeur de ces formes est la réaction d'hypersensibilité lors de l'utilisation.

Au niveau de la prise en charge du paludisme, il existe des formes cutanées en l'occurrence, les gels, les crèmes, les sprays, les laits, les lotions répulsives. Ces formes sont utilisées dans la prévention du paludisme.

Ceci est le cas par exemple du moustidose[®], étant fortement concentré en diéthyltoluamide (DEET), il protège immédiatement et efficacement des moustiques pouvant transmettre le paludisme [53].

4) La voie rectale

a) Physiologie de la voie rectale

Le rectum (**Figure 2**) est la partie distale du tractus digestif. Il assure le stockage des selles avant leur évacuation par l'anus. Le rectum occupe la partie basse et postérieure du bassin, juste devant le sacrum et le coccyx. Il s'étend de la ligne pectinée à la charnière recto sigmoïdienne [54]. Il est le segment du tube digestif reliant le colon sigmoïde au canal anal.

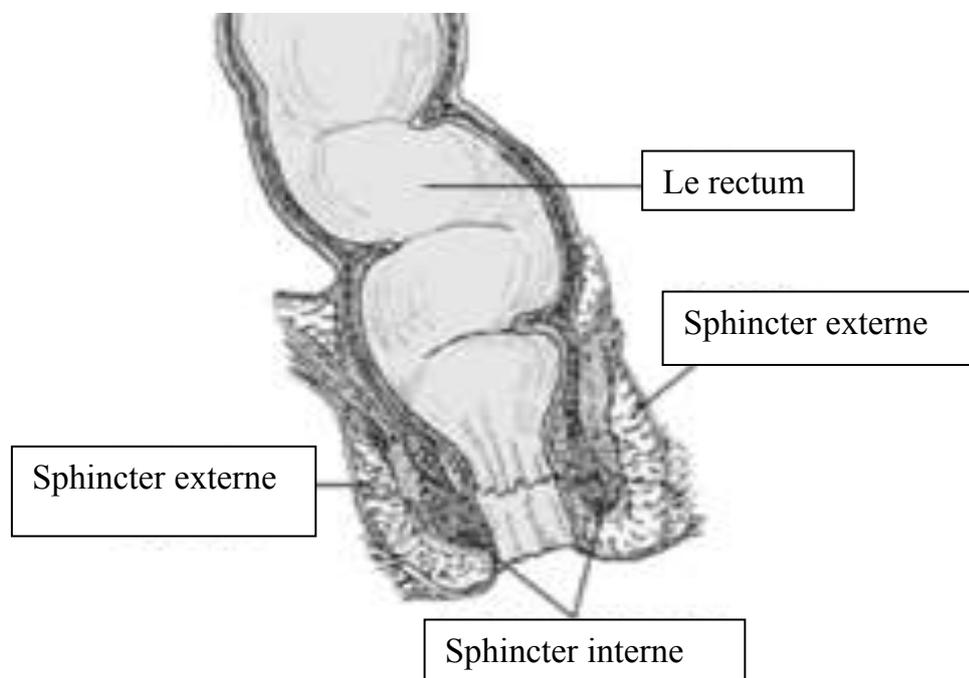


Figure 2 : Physiologie du rectum [55]

Le rectum mesure en moyenne 15 cm de long chez l'adulte. Son extrémité inférieure se rétrécit pour former le canal anal qui mesure 5 cm et traverse les muscles du plancher pelvien [54].

Le rectum est très vascularisé et comprend [55] :

- une vascularisation artérielle
- une vascularisation veineuse
- une vascularisation lymphatique

Cette vascularisation permet d'obtenir une action locale et systémique selon la forme galénique. Elle permet aussi, d'éviter en grande partie l'effet du premier passage hépatique et d'augmenter l'absorption systémique de certains principes actifs lipophiles.

L'innervation du rectum est majoritairement inconsciente et relève du système nerveux autonome.

L'épithélium du rectum est constitué d'une seule couche de cellules cubiques ou en forme de colonne et de cellules caliciformes. Histologiquement, il est similaire à l'appareil gastro-intestinal supérieur. Cette structure donne à ce dernier une absorption comparable à celle de l'absorption gastro intestinale [56]. Il présente également un nombre limité d'enzyme protéolytique.

Le volume de liquide est rapporté comme relativement faible (3,1 ml) et le pH neutre (pH 7-8) [57].

Jusqu'à l'âge de 3-4 ans, il n'existe pas de cap anal marqué et, dans nombre de cas, chez l'enfant, le canal anal, l'ampoule rectale et la partie basse du sigmoïde sont dans un même axe frontal, permettant une observation endoscopique aisée.

La vascularisation de surface est souvent plus marquée que chez l'adulte et d'autant plus qu'on se rapproche de la naissance [58].

Le canal anal est très court chez le nouveau-né (1 cm.). De moins de 2 cm, chez l'enfant de 2 ans [58].

b) Les formes rectales

Il existe plusieurs formes galéniques destinées à être administrées par cette voie ces formes sont plus importantes chez les enfants.

Les formes rectales sont l'une des plus anciennes des formes pharmaceutiques et leur origine remonte depuis l'antiquité avec notamment le suppositoire. La première utilisation du mot suppositoire remonte à 1763 dans la pharmacopée universelle des « Lémery ». Le terme *suppositorium* vient du mot latin « *supponere* » qui signifie « substitut » parce que cette forme a été présentée au départ comme substitut de lavement [59].

A l'origine, les formes rectales étaient composées de supports solides imprégnés de substances médicamenteuses. Ces supports solides ont été remplacés par le beurre de cacao dans la fin du 18ème siècle.

La première mention de l'addition d'une substance active dans la masse de suppositoire a été faite par Henry et Guibourt en 1841 par l'introduction de pastilles d'opium dans le beurre de cacao fondu avant le moulage [60].

Dans le siècle suivant, deux autres excipients ont été proposés à côté du beurre de cacao :

- ✓ d'une part, un mélange de gélatine, de glycérine et d'eau en 1897
- ✓ d'autre part, la graisse dure dont l'utilisation serait due à la pénurie du beurre de karité après la deuxième guerre mondiale

Au vingtième siècle, la plupart des produits pharmaceutiques étaient des suppositoires composés de graisse dure. Ces formes rectales étaient particulièrement utilisées dans certains pays européens, au Japon, au Québec, aux Etats unis d'Amérique et au Laos.

La première référence de la littérature sur les formes rectales pédiatriques a été signalée en 1936 [61].

Même si les suppositoires étaient populaires chez les adultes au cours du vingtième siècle, la première autorisation pour la commercialisation des suppositoires pédiatriques à base de paracétamol en France et au Québec a été accordée en 1981 (Doliprane®, Sanofi).

Ces formes rectales présentent un effet à la fois local et systémique.

En effet, elles sont utilisées pour traiter les maladies ano-rectales notamment l'hémorroïde (effet local). Elles sont aussi utilisées dans la prise en charge des fièvres (effet systémique).

Exemple : les médicaments analgésiques antipyrétiques comme le paracétamol et le diclofenac) [57].

De nos jours, les différentes formes rectales sont essentiellement les lavements, les pommades, et les suppositoires.

Les formes rectales présentent plusieurs avantages pour certains médicaments ; elles sont bénéfiques pour :

- ✓ les médicaments dont l'absorption est limitée dans le tractus gastro-intestinal supérieur ;
- ✓ les médicaments instables aux enzymes protéolytiques, aux enzymes digestifs, et à l'acide chlorhydrique ;
- ✓ des médicaments qui présentent un haut passage hépatique ;
- ✓ des médicaments qui provoquent une irritation de la muqueuse gastrique ;
- ✓ les principes actifs instables en milieu liquide.

Les formes rectales sont également une bonne alternative à la voie orale pour la prise en charge de certains types de patients (personnes inconscientes, enfants, personnes âgées, et patients ne pouvant pas avaler facilement les comprimés ou les capsules) , et pour le traitement des affections infantiles graves.

Cette voie permet de pallier les goûts et les odeurs désagréables des produits. Les formes administrées par voie rectale ont un coût de fabrication faible et les excipients sont accessibles.

Cependant, plusieurs inconvénients limitent leur utilisation :

- ✓ Les formes rectales peuvent provoquer une irritation ou même une ulcération de la muqueuse rectale.
- ✓ Elles peuvent entraîner, en particulier chez l'enfant, un réflexe de rejet [62].

C'est pourquoi, quelques nouvelles stratégies de formulation, y compris les gels et les suppositoires autoadhésifs, ont été introduites pour augmenter l'acceptabilité par les enfants [62].

L'effet de ces formes peut être réduit par le manque d'éducation des parents, des soignants sur l'utilisation des formes rectales ; c'est le premier aspect à aborder afin de mieux utiliser les produits médicamenteux sous forme rectale [62].

c) Les formes rectales pour le traitement du paludisme

Les suppositoires à base d'artémisinine, notamment ceux d'artésunate, sont les formes rectales les plus représentées sur le marché pour le traitement du paludisme sévère [63]. Ces suppositoires sont recommandés en traitement préalable des patients vers un établissement qui peut instituer d'autres traitements par voie parentérale.

Ces formes rectales constituent un relais lorsque le patient ne peut pas prendre des médicaments par voie orale et que l'injection par voie parentérale est impossible [63].

II. LES FORMES EN DEVELOPPEMENT

Selon une étude effectuée sur la sécurité d'administration et de préparation des médicaments en pédiatrie [50], les formes galéniques utilisées actuellement pour le traitement des maladies à forte charge de morbidité sont souvent inadaptées aux enfants. De plus, la majorité des médicaments enregistrés ne sont pas destinés à une utilisation pédiatrique. La raison de ce manque d'enregistrement auprès des autorités est que, peu d'études cliniques contrôlées dans la population pédiatrique ont été menées et les données disponibles sont souvent quantitativement et qualitativement insuffisantes.

Il est donc fréquent que les enfants se voient prescrire des médicaments hors indications officielles, non homologués ou manipulés avant d'être administrés.

Dès lors, des recherches sont en train d'être menées en vue d'améliorer la prise en charge de certaines pathologies chez enfants. Ces formes sont diverses et destinées à toutes les voies d'administration ainsi qu'à de nombreuses pathologies.

Cependant nous nous limiterons à deux formes destinées à la prévention et au traitement du paludisme.

Ce sont :

- ✓ les vaccins (notamment le vaccin antipaludique)
- ✓ les gels mucoadhésifs

1) Les vaccins

Il s'agit d'une intervention pour réduire la mortalité et la morbidité dues à diverses pathologies. Les vaccins se présentent en général sous forme de préparations pour usage parentéral mais peuvent être administrés par d'autres voies. Concernant le paludisme, le but de la stratégie vaccinale est d'éliminer et d'éradiquer le paludisme. C'est une intervention qui peut briser le cycle de transmission du parasite, et prévenir sa réintroduction. Il sera d'une importance particulière dans la réalisation de l'objectif d'éradication de la maladie [64].

Des essais ont été menés sur plusieurs personnes volontaires en vue de tester l'efficacité de cette forme. De bons résultats ont été signifiés quant à l'immunisation. Cependant, des études se poursuivent en vue de fournir à la population un produit de qualité [64] [65].

2) Les gels mucoadhésifs

De nos jours, il existe des préparations d'administration buccale destinées à pallier les obstacles de la voie orale tels que le métabolisme du premier passage et la dégradation du médicament dans les voies gastro-intestinales [66].

De plus, il est plus facile d'administrer aux patients, les médicaments qui ne peuvent pas être administrés par voie orale.

Plusieurs groupes de chercheurs [67] [68] [69] [70] [71] [72] ont étudié ces formes et ont conclu que techniquement, une forme adhésive buccale doit maintenir sa position dans la bouche pendant quelques heures, ce qui libère le principe actif de façon contrôlée vers la muqueuse [73] [74]. Ces préparations sont des patchs adhésifs [13] [61], des comprimés adhésifs [75] [76], les hydrogels adhésifs [77] [78].

Certaines formes bioadhésives destinées à la voie cutanée telles que les huiles de bain sont en développement.

Celles-ci permettent l'hydratation et la souplesse de la peau [79]. Il existe également des hydrogels à base de plantes destinés à la prise en charge de l'ulcère de buruli [12]. D'autres formulations ont été développées pour prévenir les maladies sexuellement transmissibles chez la femme [13].

Concernant le traitement du paludisme, le développement des formulations à base de poloxamer 407, hydroxypropyl cellulose, et de quinine ont été réalisées par Koffi et al [14]. Ces gels à base de quinine qui sont en cours d'étude ont montré des propriétés intéressantes pour le traitement du paludisme chez l'enfant par la voie rectale.

CHAPITRE III: GELS MUCOADHESION

I. DEFINITION ET CLASSIFICATION DES GELS

1) Définitions

Selon la Pharmacopée européenne, les gels sont des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants [80].

Les gels sont des systèmes présentant des caractéristiques particulières [81]. Ils sont constitués de deux composantes : une composante liquide, qui est en quantité importante et l'autre composante solide qui se présente sous forme d'un agrégat de réseau permettant d'immobiliser la composante liquide.

Ce réseau solide empêche le liquide et les autres éléments de s'écouler en augmentant la tension superficielle [82].

2) Classification

Selon la nature du liquide il existe deux types de gels :

✓ Les gels lipophiles ou les oléogels :

Ce sont des composés stables, transparents, viscoélastiques. Ce sont des systèmes constitués d'agents gélifiants et de solvants non polaires, dans lesquels les gélifiants subissent des interactions physiques ou chimiques, pour constituer des structures fibreuses auto-assemblées dans la formation d'une structure de réseau tridimensionnel [83].

La réticulation empêche l'écoulement de la phase non polaire, augmente l'hydrophobicité des gels et diminue le taux de diffusion du principe actif.

Les excipients sont habituellement la paraffine liquide additionnée de polyéthylène ou des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc.

✓ Les gels hydrophiles ou les hydrogels :

Les hydrogels sont des systèmes transparents, viscoélastiques et thermiquement stables. Ils sont constitués d'un solvant polaire et d'un polymère.

Les polymères qui sont d'origine synthétique ou naturelle, se rassemblent pour former un réseau tridimensionnel qui peut absorber et retenir une quantité importante d'eau [84]. Les hydrogels à base de polymère, sont de plus en plus des formes à libération contrôlée [85] [86] [87]. Ces systèmes de délivrance du principe actif ont été étudiés afin de résoudre les problèmes potentiels associés aux formulations telles que la toxicité, une faible efficacité, une faible solubilité ou une demi-vie courte. Les hydrogels possèdent généralement une bonne compatibilité biologique en raison de leur surface hydrophile [88]. D'autres caractéristiques importantes des hydrogels sont leur perméabilité et leur teneur en eau. Ce qui entraîne leur gonflement. Les changements ou les stimuli environnementaux (**figure 3**) [89] peuvent influencer le gonflement des hydrogels. Ces stimuli peuvent être classés en trois types :

- Les stimuli physiques : ultrason, champs électriques, pression et champs magnétiques
- Les stimuli chimiques: force ionique et pH du milieu biologiques
- Les stimuli biologiques: enzymes, ligands ou anticorps / antigènes

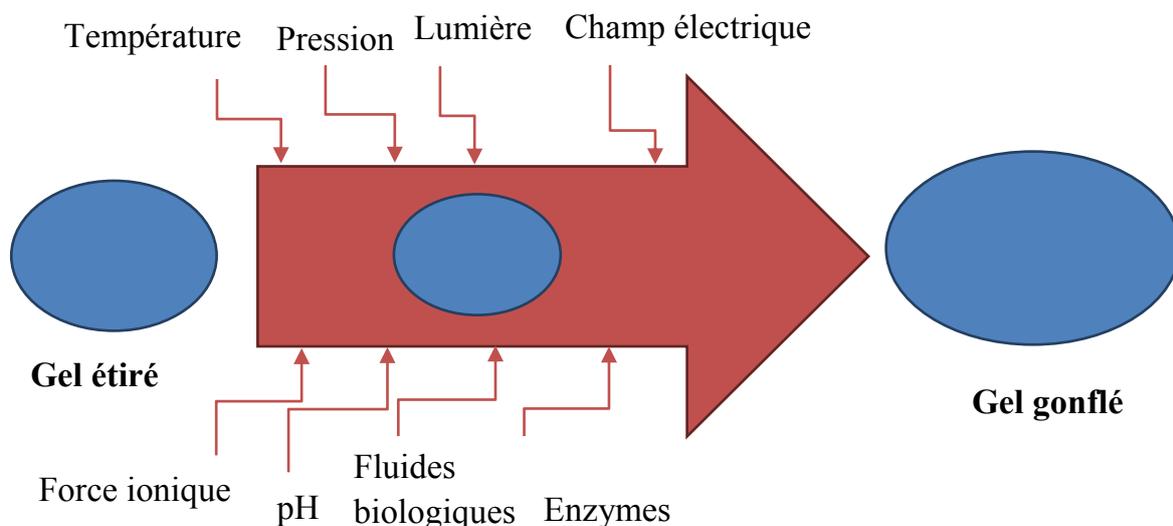


Figure 3: Influence de divers stimuli sur le comportement des hydrogels [90]

Les hydrogels les plus couramment étudiés sont les hydrogels pH sensibles ou ions sensibles et les systèmes thermosensibles. □

- Les hydrogels pH sensibles ou ions sensibles

Les hydrogels sensibles au pH ou sensibles aux ions modifient leur comportement de gonflement en fonction du changement de pH de l'environnement externe [90].

- Les hydrogels thermosensibles

Les hydrogels thermosensibles sont des hydrogels sensibles au changement de température. Ce sont des formes bien acceptées. Ils montrent une variabilité du comportement de gonflement en réponse aux changements des températures [91].

Les hydrogels thermosensibles subissent une transition de phase (solide à Liquide / liquide à solide ou gonflement / rétrécissement du réseau polymère) avec le changement de température supérieure ou inférieure à une certaine température appelée température critique de la solution (TCS).

Les hydrogels sensibles à la température peuvent être à la fois biodégradables et biocompatibles. Divers Médicaments, comme les hormones, les agents antidiabétiques, les agents anticancéreux, ont été étudiés pour une libération améliorée par l'utilisation de tels systèmes [92].

II. LES EXCIPIENTS

Les excipients destinés à réaliser les hydrogels sont essentiellement les polymères et les solvants de dissolutions qui peuvent être aqueux ou huileux selon le type de gels [89]

1) Les polymères

Les polymères généralement utilisés dans la préparation des hydrogels peuvent être regroupés de la manière suivante :

a) Les polymères sensibles au pH ou ions sensibles

Ces polymères contiennent des groupes ioniques qui peuvent être acides ou basiques. Les groupes ioniques acceptent ou libèrent les ions lorsqu'il y a changement du pH environnemental. Ce phénomène provoque des changements au niveau du gonflement du gel [89].

Les polymères sensibles au pH sont : le polyméthacrylate de méthyle, l'acide polyacrylique et le polyéthylène glycol [93].

b) Les polymères thermosensibles

Les polymères thermosensibles sont représentés par **les poloxamers**.

Les poloxamers sont introduits dans l'industrie pharmaceutique dans les années 1950 et sont utilisés dans les liquides, pâtes et solides. Ils sont maintenant répertoriés dans les pharmacopées américaines et européennes [94].

Ce sont des copolymères séquencés tri blocs amphiphiles [95]. Ils sont formés d'une partie centrale hydrophobe constituée de polyoxypropylène (POP) et de deux parties latérales hydrophiles de polyoxyéthylène (POE). Leur formule générale est la suivante [89] :



Avec $6 \text{ unités} \leq a \leq 128 \text{ unités}$ et $b \geq 15 \text{ unités}$

Les poloxamers constituent un groupe important de tensioactifs non ioniques de haute masse molaire et faiblement toxiques. La valeur HLB de ces polymères, est modulée par les variations de a et de b, autrement dit, par le rapport du nombre d'unités d'oxyde d'éthylène (OE) sur le nombre d'unités d'oxyde de propylène (OP).

En milieu aqueux, au-delà d'une certaine température et à partir d'une certaine concentration, les poloxamers s'associent pour former des micelles. Cette micellisation peut se traduire par une gélification réversible pour les concentrations de 16 – 20 % en polymère ou une température supérieure à la température de gélification (Tgel) [96].

Ils sont enregistrés sous divers noms commerciaux Pluronic®, Synpersonic® ou Tetronic®, Lutrol® [94].

✓ Utilisation des poloxamers

Les variations de la balance hydrophile/lipophile (rapport POE/POP) et de la masse molaire (longueurs des blocs POP et POE) des poloxamers se traduisent par des propriétés physico-chimiques variées permettant ainsi une grande diversité d'emploi.

C'est pourquoi les poloxamers sont une classe importante de surfactants ayant de nombreuses applications industrielles en tant que détergents, moussants, dispersants, émulsifiants, gélifiants, solubilisants et épaississants [97].

La capacité de certains poloxamers de passer de l'état liquide à celui de gel, à une température de transition sol-gel, qui peut être proche de la température corporelle, rend ces dérivés très favorables à diverses applications médicamenteuses et cosmétiques [119]. Par ailleurs, l'ajout d'additifs (sels, alcools) permet de moduler précisément la température de gélification [118].

✓ Les différents types de poloxamers

Plusieurs poloxamers (**Tableau II**) sont actuellement disponibles [89] :

En se référant à la formule générale des poloxamers : $[\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_a(\text{CH}_2-(\text{CH}_3)\text{CH}-\text{O})_b(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_b-\text{H}]$, on distingue plusieurs types de poloxamer.

Tableau II : Différents types de poloxamer

Poloxamers	a	b	Masse moléculaire (g/mol)	Pluronic[®]
124	12	20	2090-2360	L 44 NF
188	80	27	7680-9510	F 68 NF
237	64	37	6840-8830	F 87 NF
338	144	41	12700-17400	F 108 NF
407	101	56	9840-14600	F 127 NF

Parmi ces poloxamers, le plus étudié est le poloxamer 407 (P407) (Pluronic[®] F 127). En effet le poloxamer 407 permet la formation de gels transparents, incolores, facilement lavables à l'eau, peu irritants pour la peau et les muqueuses [94] [98]. Il a été très tôt utilisé pour la fabrication de formes topiques [80], de formes vaginales [13] [99], des formes pour une action systémique [14] [100], pour la mise au point de systèmes à libération oculaire [96].

Ses propriétés thermoréversibles, lui confèrent un grand intérêt dans l'optimisation de la formulation des médicaments. Il prend également un état de gel au-dessus de sa température de transition sol-gel, permettant ainsi une libération prolongée et contrôlée de la substance pharmacologiquement active. [101] [102] [103].

✓ **Les polymères bioadhésifs**

• **La bioadhésion**

L'adhésion est l'ensemble des phénomènes physico-chimiques qui se produisent lorsque deux matériaux sont mis en contact. Les différentes théories de l'adhésion prévoient l'établissement de liaisons ou d'interactions spécifiques [104].

En 1986, Longer et Robinson [105] ont défini le terme de «bioadhésion» comme «la fixation d'une macromolécule synthétique ou naturelle au mucus et/ou à une surface épithéliale.» La définition générale de l'adhésion d'un polymère aux surfaces biologiques appelée **bioadhésion** ou à la muqueuse appelée **mucoadhésion** est encore valable.

• **Le mécanisme**

Le mécanisme est mal connu. Cinq théories ont été avancées pour expliquer le phénomène de bioadhésion, à savoir, La théorie d'adsorption ou de l'ancrage mécanique, la théorie de la diffusion, la théorie électrique, la théorie de la rupture, et la théorie de mouillage [106] [107][108] [104] [109].

La première théorie est la *théorie de l'ancrage mécanique*, initiée par Mac BAIN dès 1926 [109]. Elle est la plus ancienne des théories de l'adhésion. Ce modèle considère que l'origine de l'adhésion provient d'un ancrage physique du polymère dans la surface du substrat. Il en résulte un accrochage mécanique entre les deux surfaces.

Ce mécanisme n'est donc applicable que lorsqu'il existe un contact intime entre les deux matériaux et que le revêtement mouille bien la surface du substrat afin de pouvoir pénétrer dans les surfaces.

Dans la théorie d'ancrage mécanique, des liaisons chimiques primaires et secondaires (forces électrostatiques et de van der Waals, liaisons hydrogènes et hydrophobes) covalentes et non covalentes sont formées lors du contact initial entre le milieu biologique et le polymère bio adhésif. La plupart des forces de liaisons initiales sont attribuées à des forces non covalentes. La formation de liaisons chimiques secondaires

dépend en grande partie des propriétés du polymère. Mais l'adhésion sur des surfaces parfaitement lisses suppose d'autres théories.

La seconde théorie est *la théorie de la diffusion* proposée par VOYUSKII [110]. Elle s'applique aux matériaux polymères compatibles. La base de la "théorie de la diffusion" est l'enchevêtrement de chaînes entre les glycoprotéines du mucus et le polymère muco-adhésif. Lors du contact initial entre ces deux polymères, la diffusion de la chaîne de polymère bio adhésif dans le réseau de mucus crée un réseau enchevêtré entre les deux polymères.

La troisième théorie est *la "théorie électrique"*. En raison des différentes propriétés électriques du polymère mucoadhésif et de la glycoprotéine du mucus, le transfert d'électrons entre ces deux surfaces se produit. Ce transfert contribue à la formation d'une couche double, chargée à l'interface de mucus et du polymère, ce qui conduit à des forces d'attraction au niveau de cette région.

La « théorie de la rupture », qui est la quatrième théorie se rapporte à la force nécessaire permettant le détachement du polymère au mucus. Il a été constaté que le travail de rupture est élevé lorsque les fils du réseau sont plus longs ou lorsque le degré de réticulation est réduit [111].

Enfin, la cinquième théorie est *« la théorie de mouillage »*. Elle décrit la capacité d'un polymère bioadhésif à se répandre sur les surfaces biologiques.

Cette théorie est surtout applicable aux systèmes bioadhésifs liquides. Il a été démontré que les polymères modérément mouillables présentent une adhésion optimale aux cellules endothéliales humaines [112].

- **Intérêt de la bioadhésion en thérapeutique**

Le concept de bioadhésion a été un intérêt pour de nombreux chercheurs [104]. En effet, ces polymères peuvent être utilisés pour surmonter les obstacles physiologiques dans l'administration des formes galéniques et pour améliorer l'efficacité de la drogue [113]. Aussi, il est intéressant d'immobiliser une forme galénique sur un site particulier dans de nombreux cas à savoir:

- ✓ lorsqu'un traitement strictement local est recherché.
- ✓ Dans le cas d'un traitement général. L'absorption du principe actif véhiculé est favorisée dans le site de rétention, soit que ce site soit plus perméable ou plus favorable (permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique, par exemple) [114] [109].
- ✓ Lorsque la zone visée apporte une amélioration du confort de traitement pour le patient (remplacement de la voie parentérale par la voie perlinguale ou nasale).

Il est évident que la réalisation d'une forme galénique bioadhésive implique que le principe actif ou les excipients composant cette forme ne présentent aucun effet toxique pour la membrane sur laquelle elle devra être fixée [89].

Etant donné l'énorme potentiel que représente la bioadhésion en pharmacie, les recherches dans cette voie ne cessent de s'amplifier et connaissent une véritable explosion depuis cette décennie [115].

- **Les polymères bioadhésifs ou mucoadhésifs**

Par définition, les excipients bioadhésifs choisis sont connus pour être pharmacotoxicologiquement inertes [116] [117]. Quelques Exemples de polymères bioadhésifs utilisés dans les formulations de gels sont présentés dans le tableau III [13].

Tableau III : Quelques exemples de polymères mucoadhésifs

Polymères mucoadhésifs	Références
Carraghénanes	Skoler-Karpoff <i>et al.</i> 2008 ; Perroti <i>et al.</i> , 2003
Carbopol® ou PAA ou carbomer	Mumper <i>et al.</i> 2009 ; Pavelic <i>et al.</i> , 2005
Gélatine	Meignant <i>et al.</i> 1999
Chitosane	Sandri <i>et al.</i> 2004 ; Kim <i>et al.</i> , 2003
Carboxy-méthylcellulose (CMC)	Smart <i>et al.</i> , 1984 ; Genc <i>et al.</i> , 2000
Hydroxy-éthylcellulose (HEC)	Gupta <i>et al.</i> , 2012 ; Ballagh S.A <i>et al.</i> , 2002
Hydroxy-propylcellulose (HPC)	Valenta, 2004, Wang & Lee, 2004
Hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC)	Aka Any-Grah <i>et al.</i> , 2010
Méthylcellulose (MC)	Gordon-Wright & Elder, 1979
Polycarbophile (PC)	Chang <i>et al.</i> , 2002a, Kieweg & Katz, 2007
Pectine et traganth	Bombart, 1994
Acide hyaluronique	Richardson & Trever, 1999; Baldacci, 1997
Polysaccharides sulfatés	Witvrouw & Declerq, 1997; Zaneveld <i>et al.</i> , 2002
Polyvinylpyrrolidone (PVP)	Jones <i>et al.</i> , 2003
Alginate de sodium	Offner & Kl et h-Gelotte, 2002
Amidon	Offner & Kl et h-Gelotte, 2002

- **Classification des polymères bioadhésifs en fonction de leur force d'adhésion [12]**

Cette classification a été faite en réalisant avec les polymères des comprimés de type matriciel. Il est apparu que, si la force maximale d'arrachement n'a pas permis de classer les polymères testés, le travail d'adhésion permet, quant à lui, de dégager un ordre très net entre eux.

Les polymères ont été distribués en deux grandes classes : ceux qui adhèrent et ceux qui n'adhèrent pas, ou encore, ceux qui produisent une force maximale d'arrachement et un travail d'adhésion mesurable et ceux qui n'en donnent pas. Les quelques polymères ne présentant aucune propriété bioadhésive apparente sont les hydroxyéthylcellulose (HEC) et l'éthylcellulose (EC). L'éthylcellulose donne des matrices pratiquement insolubles qui ne s'hydratent pas une fois plongées dans l'eau.

De ce fait, le contact avec la muqueuse est donc extrêmement faible et les liaisons qui peuvent s'établir entre ce polymère et la muqueuse sont aussi faibles. L'éthylcellulose ne bénéficie pas lors de la séparation, des propriétés amplificatrices d'un gel viscoélastique.

Parmi les polymères conduisant à des forces et des travaux mesurables, certains donnent une adhésion très faible : l'alcool polyvinylique (PVA), l'acétophtalate de cellulose (APC) et la méthylcellulose (MC). Cette faible adhésion est due à une mauvaise hydratation (cas de l'APC et de la MC) ou à une hydratation menant à une dissolution sans formation d'une structure hydratée de type hydrogel possédant une résistance mécanique notable (c'est le cas du PVA qui donne des solutions visqueuses).

Enfin, parmi les polymères présentant des caractéristiques bioadhésives marquées, deux grands groupes peuvent être discernés :

- les polymères qui s'hydratent lentement en donnant un hydrogel très résistant, notamment les acides polyacryliques (sauf le Carbopol 907) et l'Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) ;

- les polymères qui s'hydratent rapidement en donnant une pâte, se dissolvent dans le milieu d'hydratation, notamment la PVP (poly vinylpyrrolidone), le Carbopol 907 et la carboxyméthylcellulose (CMC).

Les matrices réalisées dans les polymères du premier groupe semblent se détacher sans laisser de matière sur la surface de la muqueuse. Par contre, les matrices réalisées avec les polymères appartenant au second groupe, présentent, soit une rupture cohésive nette du polymère hydraté lors de la séparation, laissant une couche de matière gélifiée sur la muqueuse (cas du Carbopol 907 et des PVP), soit une rupture cohésive de la matrice (cas de la CMC).

Au vu de ces propriétés, notre choix s'est donc porté sur la Carboxyméthylcellulose qui possède des caractéristiques bioadhésives marquées.

2) Les agents épaississants

Les agents épaississants (Carbopol ou dérivés de cellulose) vont permettre d'augmenter la résistance mécanique et la bioadhésion [89].

3) Les agents solubilisants

Ces agents solubilisants sont l'éthanol ou le propylène glycol. Ils peuvent être ajoutés à la formulation pour améliorer la solubilité des médicaments dans l'eau [89].

III. LES FORMULATIONS

Les recherches actuelles portent sur les gels pour leurs libérations spécifiques au site d'action. Les difficultés associées à la voie parentérale et la faible biodisponibilité orale ont favorisé l'exploration d'autres voies alternatives. Par conséquent, d'autres muqueuses absorbantes sont considérées comme des sites potentiels d'administration [119].

Les voies trans-muqueuses de délivrance de médicament (c'est-à-dire, les revêtements muqueux des voies nasale, rectale, vaginale, oculaire et orale) offrent des avantages distincts par rapport à l'administration orale pour l'effet systémique.

Des progrès significatifs ont été signalés dans le domaine des microbicides vaginaux [120]. Il existe actuellement plus de 50 produits potentiellement microbicides en cours de développement dans le monde, dont 16 sont en phase d'étude. Parmi ces formulations, nous avons résumé certains dans le tableau ci-dessous (**Tableau IV**)

Tableau IV : Quelques formulations en phase de développement

Formulations	Principes actifs	Voies d'administration	Remarques	Références
F127/F68/Polycar-bophile	Antigène HBS+RANS exprimant un ADN plasmidique	Vaginale	Prolongation du temps de résidence au niveau du vagin et libération prolongée du PA	Oh et al. 2003
F127/F68/Polycar-bophile 15/15/0,2 % ou 15/20/0,2 %	Clotrimazole	Vaginale	Prolongation du temps de résidence au niveau du vagin et libération prolongée du PA	Chang <i>et al</i> , 2002b
F127/HPMC 20/0,2 % m/V F127/Polycarbop hile 20/0,2 % m/V	Clotrimazole solubilisée dans la cyclodextrine (1 :1) ratio molaire	Vaginale	Libération continue et prolongée du PA	Bilensoy <i>et al</i> , 2006
F127*	-	Vaginale	Lubrifiant vaginal (commercialisé)	Rohan <i>et al</i> , 2004

Tableau IV : Quelques formulations en phase de développement (suite)

Formulations	Principes actifs	Voies d'administration	Remarques	références
F127/HPMC	Quinine chlorydrate	rectale	améliorer la délivrance rectale de la Quinine chez les enfants,	Koffi et al, 2006
F127/CMC	<i>Sacoglottis gabonensis</i>	Cutanée	Traitement de l'ulcère de buruli	Guéi et al ,2013

Plusieurs autres hydrogels sont déjà sur le marché (**Tableau V**) [89].

Tableau V: Quelques formes mucoadhésives commercialisées

Produits	Fabricants	Composition	Utilisations
SQZ Gel TM Oral	Macro med (UT, USA)	Chitosan et polyéthylène glycol	Hypertension (voie orale)
Hycore-V TM Et Hycore R	CeNeS Drug Delivery (Irvine, Royaumes unis)	-	Infections vaginales et rectales (voie rectale et vaginale)
Cervidil® Insert vaginal	Forest Pharmaceuticals (MO,USA)	Poly (ethyleneoxide) et uréthane	Détend et adoucit les douleurs cervicales. (voie vaginale)

Tableau V: Quelques formes mucoadhésives commercialisées (suite)

Produits	Fabricant	Composition	Utilisations
Smart Hydrogel™	Med logic Global (Plymouth, Royaume unis)	Poly(acrylic acid)et poly(oxypropylene-cooxythylene) glycol	Affections ophtalmiques, buccales, nasales, vaginales, pulmonaires. (voie ophtalmique, orale, nasale, vaginale et pulmonaire)
Aquamere™	Hydromer(NJ,U SA)	Interpolymères de PVP et PVP greffés copolymères avec uréthane	Soins de la peau, médicaments topiques et oraux (voie cutanée et orale)
Aquatrix™ II	Hydromer(NJ,U SA)	Chitosan-PVP	Blessures et les pansements des brûlures. (voie cutanée)
Hypan ®	Hymedix International (NJ, USA)	Acrylate hydrophile	Fabrication de lentilles de contact souples, gels hydratants et pansements. (voie cutanée)
LORAMYC 50 mg, comprimé mucoadhésif	Bio alliance Pharma	-	Candidoses oropharyngées chez des personnes à risque de développer cette pathologie y compris les personnes immunodéprimées, les patients atteints de cancers ou de maladies chroniques. (voie orale)

IV. MODE DE PREPARATION

Deux méthodes sont utilisées pour la préparation des gels [12]. Ce sont :

- ✓ la méthode à froid (la plus utilisée) décrite par SCHMOLKA [96]: le polymère est dissous dans l'eau froide ($\leq 4^{\circ}\text{C}$), la gélification se produit lorsque la solution est amenée à température ambiante.
- ✓ la dissolution à chaud : le polymère et l'eau sont portés à 90°C jusqu'à dissolution complète, le refroidissement du mélange à température ambiante provoque la gélification.

Ce gel est conservé au réfrigérateur à $4^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$

V. LES ESSAIS

Plusieurs essais sont effectués sur les formulations d'hydrogel. Ce sont :

a) Les évaluations macroscopiques

La clarté, la couleur et la texture des formulations sont évaluées à l'œil nu après réalisation et avant la formation de gel [121].

b) Les évaluations physico chimiques

Cette évaluation est réalisée d'une part, par la détermination du pH des préparations et d'autre part, par Le dosage des substances actives [121].

c) Analyse rhéologique

Les études rhéologiques et viscoélastiques déterminent les interactions entre les poloxamers, les copolymères et les additifs.

Le comportement rhéologique des solutions de poloxamer peut être, soit newtonien (liquide), soit non newtonien (en gel), en se basant sur la température et la concentration en polymère. En dessous de la température de transition sol-gel, les solutions de poloxamer présentent des propriétés newtoniennes alors qu'au-dessus, ils présentent des propriétés non newtoniennes [93].

Les matériaux non newtoniens présentent des propriétés élastiques ainsi que des propriétés visqueuses; cette caractéristique particulière est connue sous le nom de viscoélasticité. Des études viscoélastiques sont réalisées en utilisant une analyse mécanique dynamique, en appliquant une petite contrainte oscillatoire et en mesurant les modules élastiques ou de stockage (G') et les modules visqueux ou de perte (G'') et par conséquent l'angle de perte (δ) et la $\text{Tang } \delta = G''/G'$ [93].

- Si $0^\circ < \delta < 45^\circ$ ($G' > G''$) comportement élastique dominant.
- Si $45^\circ < \delta < 90^\circ$ ($G'' > G'$) comportement visqueux dominant.

L'étude du comportement permet de diviser les changements des comportements rhéologiques en trois phases comme représenté ci-dessous.

Durant la première phase(1), avant le point de gélification, les propriétés élastiques sont négligeables et le comportement de la solution étudiée est celui d'un liquide visqueux. La deuxième phase (2) correspond à la gélification où le comportement élastique prend le dessus sur le comportement visqueux. La dernière phase (3) est une phase de stabilisation où le gel est formé.

Cette étude rhéologique permet également de déterminer la T_{gel} , par balayage de température et en suivant la gélification des préparations. Les modules élastiques et visqueux sont déterminés au cours de ce balayage. Au moment où la courbe logarithmique est droite, la température de gélification est déterminée [12] (figure 4).

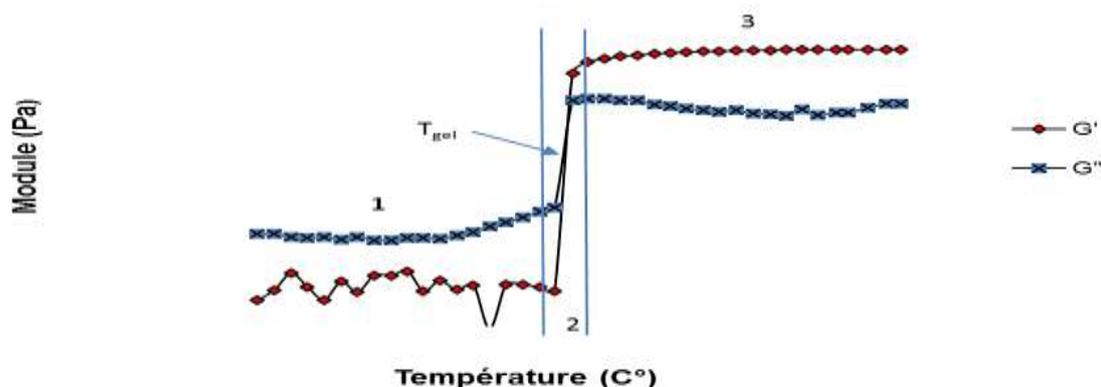


Figure 4 : Courbe d'évolution des modules rhéologiques en fonction de la température

d) Etude de mucoadhésion

- Principe

L'étude de mucoadhésion consiste à évaluer le potentiel de la formulation à interagir avec la surface de la muqueuse. Ceci permet de déterminer les paramètres mucoadhésifs (la force d'adhésion et le travail d'adhésion). Cela aide à développer les formes mucoadhésives pour administration nasale, ophtalmique, vaginale ou rectale [89].

- Méthodologie

Etape 1 : fixation d'une membrane (origine naturelle ou artificielle) à l'extrémité d'une sonde analytique.

Etape 2 : La sonde portant la membrane est maintenue au contact de la surface de l'échantillon (**Figure 5**) [89].

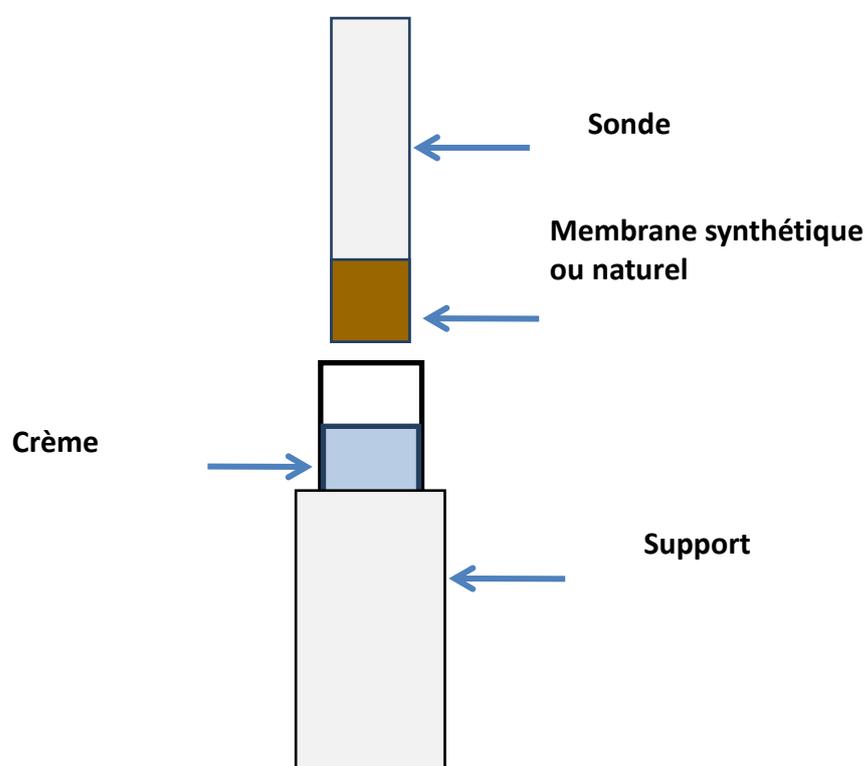


Figure 5 : Schéma représentatif du test de mucoadhésion

Etape 3 : Au bout d'un temps déterminé, la sonde est rétractée à sa position d'origine. Une courbe d'élongation typique est obtenue (**Figure 6**).

Cette courbe représente la force maximale de détachement et le travail d'adhésion. Plus la valeur du travail d'adhésion est élevée, plus la formulation se lie à la surface de la muqueuse, augmentant ainsi le temps de rétention. [90].

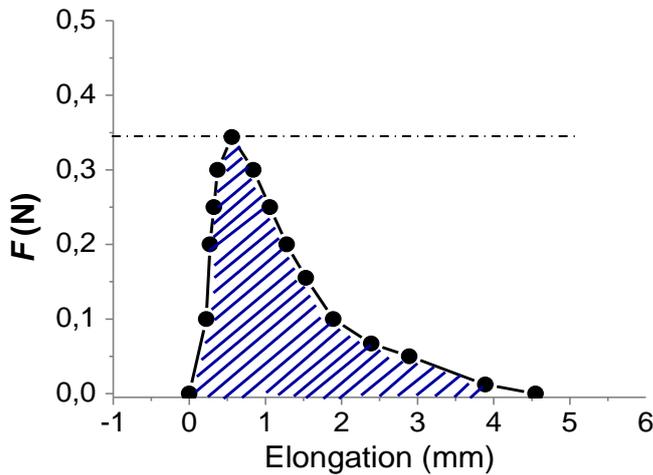


Figure 6: Courbe d'élongation typique

e) Etude de libération [89]

La cinétique de libération *in vitro* des substances actives à partir des formulations de polymères sert d'outil aux processus de développement des formes galéniques. Les formulations à base de polymères libèrent le principe actif dans le milieu récepteur soit par diffusion à partir de la matrice polymère, soit par dissolution du polymère dans le milieu récepteur. Ces profils de libération *in vitro* sont obtenus, soit à l'aide du modèle membranaire ou du modèle non membranaire. Dans le modèle membranaire, la membrane est utilisée comme séparateur entre la chambre donneuse (contenant l'échantillon formulation) et la chambre du récepteur (contenant le tampon). La libération du PA dans le récepteur s'effectue principalement par diffusion.

Alors que, dans le modèle non membranaire, le polymère ou matrice se dissout lentement dans le milieu récepteur favorisant la libération contrôlée.

Pour les analyses, en vue de détecter le PA, des aliquotes d'échantillons sont prélevés à intervalles réguliers et analysés par des méthodes spectrophotométriques, par l'utilisation d'un spectrophotomètre UV-V, ou par Chromatographie liquide haute performance (HPLC).

La température du milieu utilisé pour l'expérimentation est choisie sur la base des formulations pharmaceutiques utilisées, c'est-à-dire; 37 ± 1 ° C pour les formulations injectables, ophtalmiques, et rectales. L'expérimentation est généralement effectuée au-dessus du point de transition sol-gel de la formulation pour éviter une dissolution rapide du polymère dans le milieu récepteur.

Le pH du milieu récepteur est choisi sur la base de la voie de libération. Il existe aussi des cas où le changement de pH produit des caractéristiques particulières de libération du PA [122]. Un tampon phosphate isotonique ou un tampon HEPES est généralement utilisé comme milieu récepteur.

Ces caractéristiques de libération du PA *in vitro* à partir des formulations décident du sort du système [120].

VI. LES APPLICATIONS

Les hydrogels sont très représentés parmi les formes topiques et les formes injectables.

1) Formes topiques

Les hydrogels à base de poloxamer sont bien tolérés par la peau et sont utilisés dans le traitement des brûlures dermiques et de la guérison des blessures [89] [123] [124] [125]. Le Poloxamer407 est utilisé dans la formulation de nombreux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des médicaments antifongiques et des antibactériens.

a) Formes ophtalmiques

Les poloxamers ont montré des caractéristiques prometteuses, en se comportant comme des liquides au moment de l'application suivie d'une gélification en contact avec la surface de l'œil.

Idéalement, les produits finaux des préparations ophtalmiques doivent être stérilisés. Les formulations de poloxamer peuvent résister à l'autoclavage sans altérer la viscosité du produit, favorisant son utilisation dans les préparations ophtalmiques [89].

De plus, le poloxamer montre une bonne tolérance sur la muqueuse ophtalmique, minimisant ainsi l'irritation des muqueuses et les réactions allergiques.

b) Formes rectales et vaginales

[14; 13]

Dans les formulations thermosensibles, le poloxamer se comporte comme un liquide à température ambiante mais devient un gel à la température rectale ou vaginale. Le poloxamer est bien toléré par la muqueuse rectale [110].

L'inclusion d'un mucoadhésif avec le poloxamer augmente de manière synergique la rétention sur le site du médicament. Les amplificateurs mucoadhésifs couramment utilisés sont le carbopol, le polycarbophile, l'hydroxypropylcellulose ou l'alginate de sodium [126].

Les mucoadhésifs contenant des groupes OH hydrophiles augmentent le caractère mucoadhésif par liaison aux oligosaccharides, qui sont présents dans la muqueuse rectale [127]. Le poloxamer 407 et le poloxamer 188 sont très étudiés par les chercheurs; le poloxamer 188 diminue la température de transition sol-gel tout en augmentant la viscosité des formulations [94] [128]. Ainsi, il augmente le temps de séjour de l'ingrédient actif au site d'administration.

2) Formes parentérales

[89]

Des hydrogels avec des propriétés sensibles à la température sont étudiés de manière approfondie.

Ces hydrogels s'écoulent sous forme de liquide en dessous de la température de transition sol-gel, permettant l'injection de la formulation par des seringues.

En contact avec des fluides physiologiques, il forme un gel semi-solide ("dépôt") qui permet une libération prolongée ou contrôlée du médicament.

Ces systèmes représentent une alternative intéressante. Ils sont moins invasifs et douloureux par rapport aux implants, qui nécessitent une anesthésie locale et une petite intervention chirurgicale. De plus, la libération des principes actifs localisés ou systémiques peut être obtenue pendant des périodes prolongées, généralement allant d'un jour à plusieurs mois [94]. Les gels de poloxamer *in situ* présentent une bonne biocompatibilité et pas d'irritation lors de l'injection dans le corps [94].



**DEUXIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIMENTALE**

CHAPITRE I : LE MATERIELS ET LES METHODES

Nos travaux ont été effectués au laboratoire de pharmacie galénique de l'UFR Sciences pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan (Université Félix Houphouët Boigny) et au service de contrôle des médicaments du Laboratoire National de Santé Publique de Côte d'Ivoire. Elle s'est déroulée du 29/04/2014 au 03/08/2016.

I. MATERIELS

1) Matières premières

- ✓ Eau distillée et l'eau ultra pure
- ✓ **Poloxamer 407(LUTROL F127)** fourni par BASF Corporation, lot : WPYF562C et lot : WPHB615B

La poudre de poloxamer 407 (**Figure 7**) est un copolymère synthétique composé d'une chaîne centrale hydrophobe de polyoxypropylène (POP) et de deux chaînes latérales hydrophiles de polyoxyéthylène (POE). Sa masse molaire est d'environ 12000 g/mol (données BASF corporation, Ledgewood, New jersey). Il se présente sous forme de microbilles blanches. Son point de fusion se situe entre 50°C et 56°C. Il est soluble dans l'eau et dans les alcools.

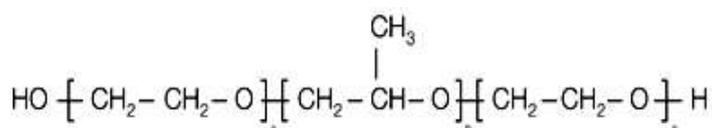


Figure 7 : Poudre de poloxamer 407 et structure chimique

- ✓ **Carboxyméthylcellulose (CMC)** Lot N° 0648 3098 /Akzonobel
chemicals, viale gherzi, 25, 28100 novara,italy

La poudre de carboxyméthylcellulose sodique (**Figure 8**) est un polymère anionique hydrosoluble, constitué d'une chaîne moléculaire et dérivant de la cellulose.

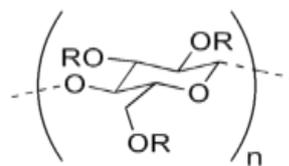


Figure 8: Poudre de carboxyméthylcellulose (CMC) sodique et structure chimique

- ✓ **Artémether** : Lot : N°SWX 20120903/ LIC pharma

C'est une poudre cristalline de couleur blanche de pureté égale à 99,98% (figure 9) ; sa masse molaire est de 298,3746 g/mol [129]. C'est un éther méthylique liposoluble de la dihydroartémisinine qui possède une activité schizontocide [130]. Sa température de fusion est comprise entre 152°C-157°C.

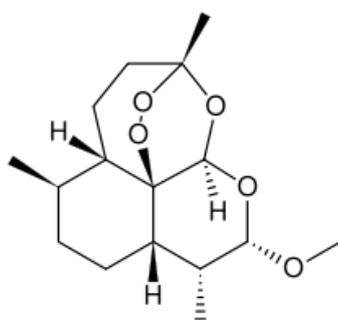


Figure 9: Poudre d'Artémether et structure chimique

✓ **La luméfantrine** : lot : n° SWX 2012 0802/ LIC pharma

C'est une substance se présentant comme une poudre cristalline jaune de pureté égale à 99,16% (**Figure 10**). Son nom chimique est 2-(dibutylamino)-1-[(9Z)-2,7-dichloro-9-(4-chlorobenzylidène)-9H-fluorén-4-yl]. Il est aussi appelé benflumetol et sa masse moléculaire est de 528,94 g/mol [129]. C'est un antipaludique synthétique dérivé de l'halofantrine [130]. La luméfantrine est une substance lipophile destinée à traiter le paludisme à *plasmodium falciparum* non compliqué ; il est utilisé en association avec l'artémether, dans un rapport artémether/luméfantrine de 1 : 6 [131]. Son absorption est favorisée par la prise de repas riche en graisse et son point de fusion est compris entre 128°C-132°C.

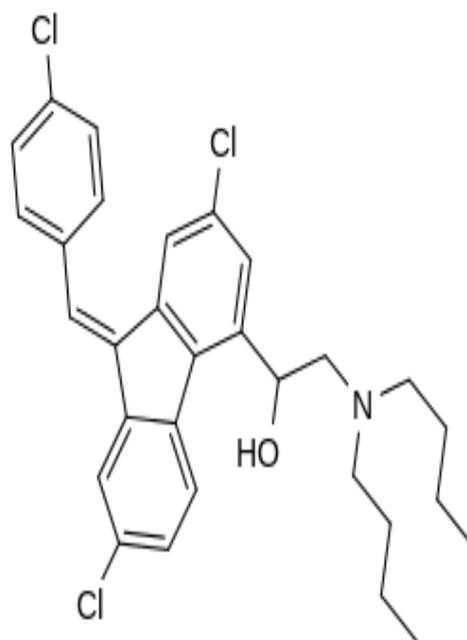


Figure 10: Poudre de luméfantrine et structure chimique

✓ **Beurre de karité** [156]

Le beurre de karité (**Figure 11**) utilisé lors de notre étude provient du nord de la Côte d'Ivoire (Katiola). Ce beurre est de couleur jaune-clair, d'odeur légère, solide à température ambiante et huileux au delà de 35°C.



Figure 11 : Beurre de karité

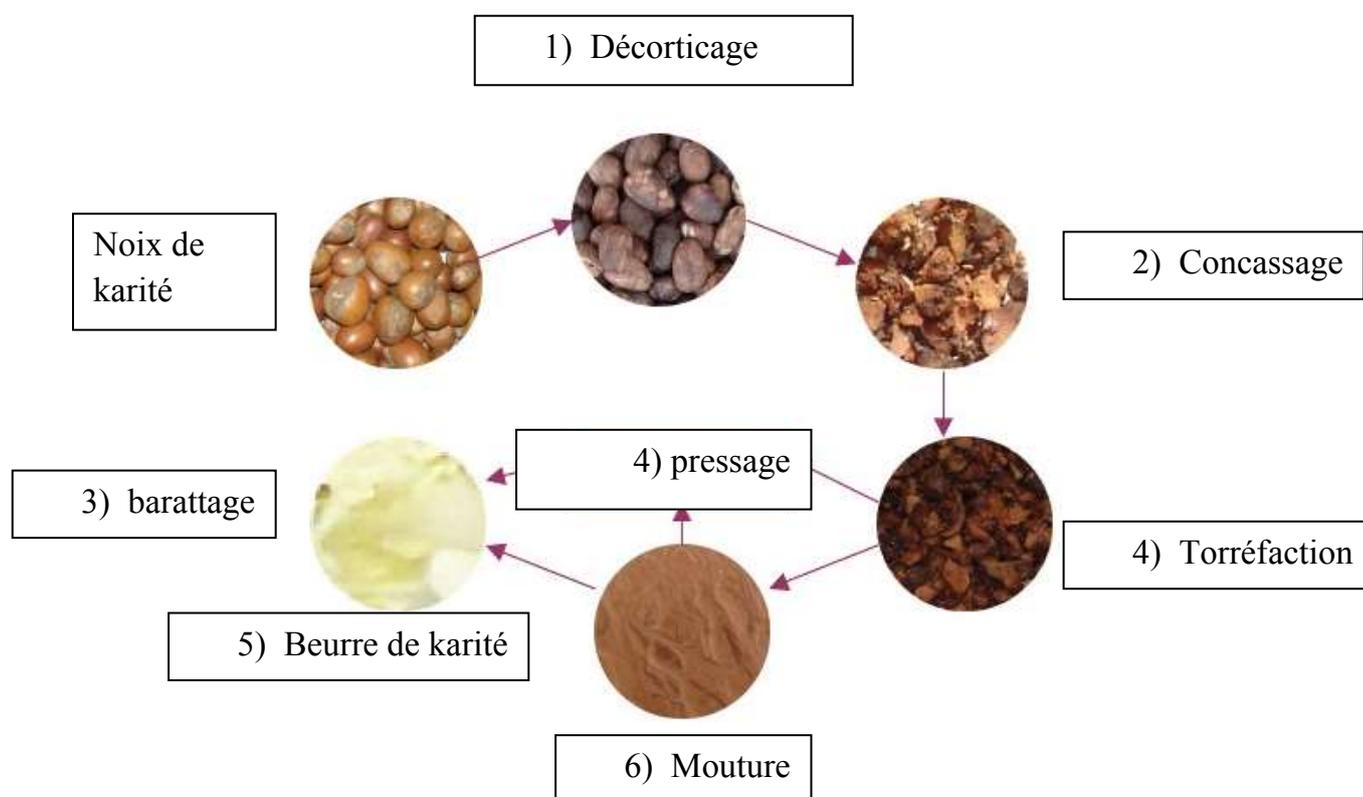
Le beurre de karité a été obtenu de manière artisanale par les femmes. Traditionnellement, l'extraction de ce beurre est essentiellement manuelle et utilise des équipements domestiques (le pilon, le mortier, la marmite ...) [132].

Les fruits du karité (arbre poussant uniquement à l'état **sauvage** dans les savanes arborées de l'**Afrique de l'Ouest**) [132] qui sont ramassés, sont débarrassés de la pulpe qu'ils contiennent par des opérations de nettoyage. Les noix sont ensuite décortiquées et l'amande recueillie est concassée, torréfiée puis barattée afin d'obtenir une pâte, qui immergée dans l'eau bouillante (température allant jusqu'à 120°C) va donner le beurre de karité. Il est également possible de presser l'amande [132].

L'immersion dans l'eau bouillante va permettre de séparer le beurre de karité des autres composants de l'amande, notamment les impuretés qui se déposent au fond du récipient. Une fois, retiré le beurre qui était en surface est malaxé sous la forme d'une boule dont la couleur peut aller du blanc cassé au jaune [132].

Le beurre obtenu est ensuite homogénéisé dans une cuve chaude, partiellement raffiné (désodorisation et décoloration) puis filtré et stabilisé, ce qui permet de le rendre vierge d'un maximum d'impureté et d'assurer sa conservation pendant une longue durée [132].

L'extraction peut être schématisée comme suit :



Le beurre de karité est caractérisé par sa couleur jaunâtre, avec une quantité d'eau et de substance volatile inférieure ou égale à 0,10%, sa densité varie entre 0,9 et 0,93 g/cm³ [132]. Sur le plan chimique [132], l'acidité oléique est comprise entre 6% et 10% et les insaponifiables varient entre 2,5% et 17%. Le beurre de karité est composé de plusieurs acides gras : l'acide palmitique (3,5% -8%) ; acide stéarique (36%- 50%) ; acide oléique (40%-50%) ; acide linoléique ; acide linoléique ; acide arachidique ; acide gadoléique.

Le beurre de karité est utilisé de nos jours pour l'hydratation de la peau grâce à son action anti vieillissement, comme désinfectant, pour le soulagement des courbatures et du rhumatisme par son effet anti inflammatoire et pour la nutrition des cheveux secs et cassants [132].

C'est ce beurre très riche qui est utilisé dans la présente formulation comme solubilisant de l'artémether et de la luméfantine en vue d'obtenir un gel.

- Animaux

Nous avons utilisé pour nos travaux des lapins blancs aux yeux rouges, type Néozélandais (**Figure 12**), de poids compris entre 2kg et 3kg.



Figure 12: Lapins type néo-zélandais

- ✓ Tous les autres produits utilisés (chloroforme, méthanol, acétonitrile) étaient de qualité analytique et conforme aux normes en vigueur.

2) Appareils

- ✓ Balance de précision de marque SHIMADZU AUX 320
- ✓ Bain marie de type FUNGILAB EAGLE
- ✓ pH mètre type EUTECH
- ✓ Etuve type MEMMERT
- ✓ Centrifugeuse JUAN E 82
- ✓ Ultrason type P SELECTA
- ✓ Agitateur Micro vortex HERDOLPH RZR1 (**Annexe I**)
- ✓ Rhéomètre ARG2 (**Annexe III**)
- ✓ Texturomètre TA 1 AMETEK (**Annexe II**)
- ✓ Viscosimètre rotatif à géométrie type couette (**Annexe IV**)
- ✓ HPLC type WATERS 2695 (**Annexe V**)
- ✓ Spectrophotomètre UV- visible type SPECORD PLUS (**Annexe VI**)

II- METHODES

1) Détermination de la solubilité de l'artémether et de la luméfantine dans le beurre de karité

La solubilisation de l'artémether et de la luméfantine a été réalisée selon la méthode OCDE modifiée, par ajout successif de 0,1ml de beurre de karité (s/f huileux) à une prise d'essai de PA, sous agitation à différentes température (20°C à 70°C) jusqu'à obtenir un mélange homogène et limpide [133].

2) Formulations des gels

a) Gels de poloxamer 407

La préparation des gels a été réalisée à froid selon la méthode de Schmolka décrite en 1972 [100]. Le bécher était placé dans un cristalliseur contenant de la glace pilée (4°C± 2°C). Puis, la dispersion de la poudre de poloxamer 407 dans de l'eau distillée a été réalisée par ajout successif, sous agitation à 2000tr/mn à l'aide d'un micro vortex HERDOLPH RZR1 jusqu'à dissolution complète du poloxamer 407. Des gels de poloxamer 407 à 16% (concentration massique (m/m)), soit 16 g de poloxamer 407 pour 100 g de gel), 18%, 20%, et 22% ont été préparés par cette méthode.

b) Gels de carboxyméthylcellulose sodique

Des gels de carboxyméthylcellulose sodique à 0,5%, 1% et 1,5% (concentration massique (m/m)) ont été préparés par dispersion de la poudre de carboxyméthylcellulose sodique dans de l'eau, à température ambiante (25°C±2°C), sous agitation à 2000trs/mn jusqu'à dissolution complète de la poudre.

c) Gels de poloxamer 407/ Carboxyméthylcellulose sodique

Ces gels ont été préparés à froid (4°C±2°C) par ajout de poloxamer 407 dans le bécher contenant de l'eau distillée et la carboxyméthylcellulose sodique préalablement dissoute à température ambiante (25°C±2°C). Le mélange a été maintenu sous agitation à 2000trs/mn jusqu'à dissolution complète du poloxamer 407

**d) Gels de poloxamer 407/ Carboxyméthylcellulose sodique/
artémether- luméfantrine**

Le gel contenant 0,7% d'artémether et 4% de luméfantrine a été préparé suivant le même principe décrit précédemment. L'artémether et la luméfantrine ont d'abord été dissouts dans le beurre de karité.

Le mélange obtenu, a été incorporé dans le gel P407/CMC préalablement préparé à température ambiante ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Nous avons obtenu un gel à base de P407/BK/CMC/AL à 20%/12%/0,5%/0,7%-4%.

Le gel préparé a été conservé à 4°C pendant une durée de 48 heures, avant toutes caractérisations, de façon à permettre une parfaite hydratation des chaînes de polymères et à éliminer les bulles d'air.

3) Caractérisation des gels

a) Contrôle macroscopique

➤ **Contrôle organoleptique**

Immédiatement après la préparation et après 48 heures de conservation, les paramètres étudiés étaient l'odeur, la couleur, l'aspect du gel [134].

➤ **Contrôle de l'homogénéité**

Il a été réalisé par étalement du gel en vue de vérifier la présence ou l'absence de grumeaux et de bulles d'air. [134].

b) Contrôles physico-chimiques

➤ **Stabilité à la centrifugation**

Le gel a été centrifugé à 1000trs/mn, 3000trs/mn et 5000 trs/mn pendant 5 mn. Puis, l'observation de l'aspect du gel a été effectuée à l'œil nu.

➤ **Stabilité aux cycles de température**

Le gel était placé pendant 16h au congélateur, puis pendant 8h à $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ à la température du laboratoire pendant 5 mn [134].

➤ **Détermination du pH**

Le principe repose sur la détermination de la quantité des ions hydronium (H^+) dans une solution. Le pH a été mesuré électroniquement au moyen d'un pH-mètre à lecture directe de type EUTEK, en utilisant une électrode de verre. Après étalonnage, l'électrode a été séchée et plongée dans un bécher contenant une solution à 10% du gel. L'essai a été effectué trois fois.

➤ **Dosage de l'artémether et de la luméfantrine**

Méthode de Dosage de l'artémether

Le dosage de l'artémether a été effectué par chromatographie liquide haute performance (CLHP) en phase inverse avec détection dans l'ultraviolet (216 nm), selon la méthode GOPALDAS VISRAM en 2013.

Peser des quantités de gel et de poudre d'artémether (témoin) équivalentes à 20 mg d'artémether dans une fiole jaugée de 100ml. Et dissoudre ces échantillons et le témoin avec la phase mobile (acétonitrile/eau 70:30v/v).

La solution de concentration 0,2mg/ml obtenue, est filtrée. Le filtrat a servi au dosage de l'artémether à 216 nm. Les résultats ont été exprimés en mg/3g de gel.

La phase stationnaire C18 (150*4,6 mm) 5 μ de type waters symmetry a été utilisée. La phase mobile était constituée par un mélange acétonitrile / eau (70 : 30 v/v).

Le débit était de 1,5ml /mn. L'analyse chromatographique s'est effectuée à la longueur d'onde de 216 nm.

Dosage de la luméfantrine

Le dosage de la luméfantrine a été effectué par spectrophotométrie UV-visible selon le protocole décrit par SAGA LABORATORIES. L'analyse spectrale a été effectuée à la longueur d'onde de 335 nm.

Peser des quantités de gel et de poudre de luméfantrine (témoin) équivalentes à 50 mg de luméfantrine dans une fiole de jauge de 100 ml et dissoudre avec le chloroforme. Ensuite prélever 2ml de cette solution dans une fiole jaugée de 50ml. La solution

obtenue a été filtrée et le filtrat a permis de quantifier la luméfantine dans le gel. Trois mesures des densités optiques ont été effectuées à la longueur d'onde de 335nm. Les résultats ont été exprimés en mg /g de gel.

Validation des méthodes de dosage

La validation d'une procédure se définit comme étant le processus par lequel l'on établit que les caractéristiques de la méthode correspondent à l'usage pour lequel elle est prévue. Les critères de validation des méthodes étaient :

- ✓ La linéarité ;
- ✓ L'exactitude ;
- ✓ La répétabilité ;

Les poudres d'artémether et de luméfantine ont été utilisées pour étudier la linéarité des méthodes. Les gammes de dilution ont été obtenues selon chaque protocole.

Les échantillons correspondaient à 60%, 80%, 100%, 120% ,140% de la quantité nominale de principe actif.

Pour l'artémether, une solution mère (2mg/ml) a permis de réaliser la gamme de dilution de 0,12 mg/ml ; 0,16 mg/ml ; 0,2 mg/ml ; 0,24 mg/ml et 0,28 mg/ml correspondant respectivement à 60%, 80% ,100%, 120% ,140% de la quantité nominale de principe actif. Pour chaque dosage, les témoins et les échantillons ont été traités simultanément selon le protocole. Deux lectures ont été effectuées par échantillon.

Pour la luméfantine, une solution mère (5mg/ml) a permis de réaliser une gamme de dilution de 0,012 mg/ml ; 0,016mg/ml ; 0,020mg /ml ; 0,024mg/ml et 0,028 mg/ml correspondant respectivement à 60%, 80% ,100%, 120% ,140% de la quantité nominale de principe actif.

Pour chaque dosage, les témoins et les échantillons ont été traités simultanément selon le protocole. Trois lectures ont été effectuées par échantillon.

Le point 100% correspondait à la concentration nominale obtenue selon les protocoles d'analyse. A partir des résultats les paramètres suivants, ont été calculés :

- ✓ Le coefficient de détermination r^2
- ✓ Le coefficient de corrélation r
- ✓ L'équation de la droite $y=aX+b$

Avec

Y: la surface des pics chromatographique (U.A.) ou la densité optique

X : la concentration en Artémether ou en luméfantrine (mg /ml)

La répétabilité de la méthode

Six essais de gel d'artémether / luméfantrine ont été réalisés. La répétabilité s'est réalisée sur l'échantillon de gel artémether/ luméfantrine et à la concentration nominale (100%). Ce point nominal correspond à une concentration de 0,2mg/ml pour l'artémether et 0,020mg / ml pour la luméfantrine. Chaque échantillon a été analysé selon les conditions chromatographiques et spectrales retenues.

Le coefficient de variation (CV) a été calculé sur l'ensemble des résultats obtenus selon la formule suivante :

$$CV = (\delta / M) \times 100$$

Avec CV : coefficient de variation ; δ : écart type ; M : moyenne

L'exactitude de la méthode

Quatre échantillons de gel à base d'artémether / luméfantrine ont été pesés. L'un ne contenait pas de poudre de PA, et les trois autres en contenaient (18 mg, 22mg, 26mg d'artémether poudre et 35 mg, 45 mg, 55 mg de luméfantrine poudre). Ces échantillons avec et sans PA ont été dosés à J1 et J2. Les pourcentages de recouvrement évaluant l'exactitude ont été calculés. Cette analyse nous a permis d'obtenir le pourcentage de recouvrement qui est le rapport entre la quantité de principe actif obtenue après dosage et la quantité théoriquement ajouté au gel.

$$R(\%) = (Q_{\text{obtenue}} / Q_{\text{Théorique}}) \times 100$$

R=pourcentage de recouvrement, Q_{obtenue} = Quantité Obtenue de PA,
 $Q_{\text{Théorique}}$ =Quantité théorique de PA

c) Caractérisation rhéologique du gel

❖ Détermination de la température de gélification

Le rhéomètre AR-G2 (**Annexe III**) est un rhéomètre rotatif qui possède un capteur de forces normales pour l'étude des propriétés viscoélastiques des matériaux en écoulement. En outre, l'AR-G2 est équipé d'une cellule interfaciale (le DWR: Double Wall Ring, ou anneau à double entrefer) permettant la mesure en cisaillement des propriétés d'une interface liquide-liquide ou liquide-gaz (modules élastiques et visqueux à l'interface). Le rhéomètre AR-G2 est utilisé d'une part en mode oscillatoire sous une contrainte choisie dans le régime linéaire et d'autre part en mode rotatif pour étudier la viscosité d'un système.

Il porte un plateau muni de diodes Peltier et qui est relié à un système informatisé qui permet de réaliser un balayage en température de 0 à 115°C avec une précision de 0,1°C et d'un système permettant de réguler la température.

Dans le cadre de nos travaux, Le rhéomètre a été utilisé en mode oscillatoire et à une fréquence de 1Hz sous une contrainte de cisaillement (τ) égale à 5N/m² choisie dans le régime linéaire. La vitesse de chauffage a été fixée à 1°C par minute et le balayage en température variait entre 5° et 45°C. Nous avons utilisé une géométrie cône-plan de diamètre 40 mm et d'angle 1° avec une troncature de 53 μ m.

L'échantillon a été placé sur le plateau inférieur à l'aide d'une spatule afin d'assurer sa bonne répartition. Les essais ont été répétés trois fois pour chaque échantillon.

Les résultats ont permis d'obtenir l'évolution des modules visqueux (G'') et élastiques en fonction de la température (**figure 13**).

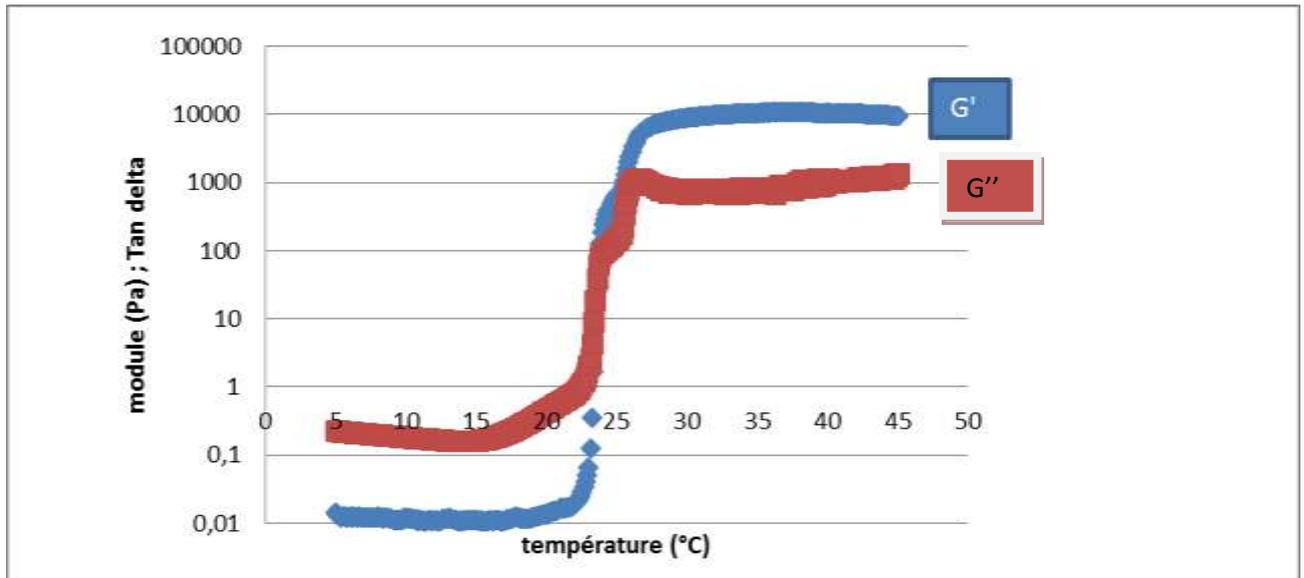


Figure 13 : Evolution des modules visqueux (G'') et des modules élastiques (G') d'un système en fonction de la température

La température de gélification a été déterminée sur la ligne droite, et est la température à partir de laquelle le module élastique (G') est supérieure au module visqueux (G'').

A partir de ces deux paramètres visqueux et élastiques, $\tan(\delta)$ a été obtenue, δ étant l'angle de perte qui est le déphasage observé entre la contrainte et la déformation. Il varie entre 0° (comportement élastique parfait) et 90° (comportement visqueux parfait).

Si $0^\circ < \delta < 45^\circ$ ($G' > G''$) l'échantillon a un comportement élastique dominant.

Si $45^\circ < \delta < 90^\circ$ ($G'' > G'$) l'échantillon a un comportement visqueux dominant.

$\tan \delta = G''/G'$ relie donc le déphasage et ces deux modules.

Ainsi, $G' = G^* \cos \delta$ et $G'' = G^* \sin \delta$

G^* = module de cisaillement ou de rigidité

G' est proportionnel à l'énergie élastique emmagasinée et restituée au cours d'une période. On parle de module de conservation.

G'' est proportionnel à l'énergie dissipée par frottement au cours de cette même période. On parle de module de perte.

❖ Détermination de la Viscosité

Le viscosimètre rotatif type couette VISCOTESTER 550(Annexe IV) a été utilisé pour étudier l'écoulement du gel. Nous avons imposé des vitesses de cisaillement (2trs/mn, 4 trs/mn, 5trs/mn, 10trs/mn, 20trs/mn, 50trs/mn) à différentes températures (5°C, 10°C, 15°C, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 37°C 40°C). L'échantillon était placé dans un bécher type SVDIN 807-0792 dans lequel tournait un rotor de type SDIN 222-0505.

A partir d'un tableau de bord, la vitesse de cisaillement (trs/mn) et la température (°C) étaient fixées. Il était alors possible de lire la viscosité (mPa.s) et la force de cisaillement(Pa) au cours de la mesure. L'évolution de ces deux paramètres nous ont permis d'apprécier le caractère viscoélastique, rhéofluidifiant et thixotrope de nos préparations.

❖ Analyse de texture : étude d'adhésion

Nous avons effectué les études d'adhésion sur deux types de membrane modèle :

- Un film synthétique de type polypropylène
- Une muqueuse rectale de lapin (type néozélandais)

Des études comparatives effectuées sur le lapin et l'homme ont montré une similarité entre la physiologie du lapin et celle de l'homme [135].

Ces études ont montré aussi que les lapins succombent à certaines maladies semblables à celles des hommes [135]. Par conséquent, les lapins sont utilisés comme modèles pour nous permettre de mieux comprendre ces maladies et certains phénomènes physiologiques.

Immédiatement après le sacrifice de l'animal par injection intraveineuse de 7ml de phénobarbital (gardéнал® 40mg/ml), La muqueuse a été prélevée et conservée

à -20°C. L'échantillon a été décongelé au moment de son utilisation dans une solution de NaCl à 0,9%, à température ambiante ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

L'appareil utilisé était un analyseur de texture de marque TA1 AMETEK. Les échantillons de 3g de gel ont été conservés au réfrigérateur ($6^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) pendant 24h. Le jour de la réalisation de l'essai, les échantillons étaient disposés à la température ambiante ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) pendant 1 heure 30 mn.

Le fragment de muqueuse rectale ou le film synthétique de type polypropylène a été fixé sur une sonde à l'aide d'une colle cyanoacrylate.

Après un temps de contact de 120 s entre l'échantillon et la muqueuse, les deux surfaces ont été séparées par traction à une vitesse de 1mm/s.

La résistance a été enregistrée en fonction du déplacement, et a permis de déterminer la force maximale de détachement F_{max} (N), ainsi que le travail d'adhésion (mJ) qui est assimilé à l'aire sous la courbe.

Les essais ont été répétés cinq (5) fois pour chaque échantillon. Les résultats obtenus ont été exprimés de la façon suivante : **moyenne \pm écart type.**

d) Essais de stabilité sur 28 jours

L'étude de stabilité a été réalisée sur 28 jours (J1, J2, J3, J7, J14, J21, J28), sur des gels conservés dans des récipients en verre transparent à 6°C , 25°C et 40°C . Plusieurs essais ont été réalisés afin de vérifier la stabilité des formulations :

- L'analyse macroscopique a consisté à observer la présence éventuelle de particules ou un changement de coloration du gel. Elle s'est faite à l'œil nu.
- La mesure du pH
- Les essais rhéologiques devraient permettre de détecter d'éventuelles modifications des paramètres rhéologiques.

- Etude de la mucoadhésion au 28^{ème} jour devrait nous permettre d'évaluer le maintien des propriétés d'adhésion
- Analyse chromatographique liquide (HPLC) avait pour but d'évaluer la teneur de l'artémether au cours du temps dans le système.
- Analyse spectrale par spectrophotométrie UV visible avait pour but d'évaluer la teneur de la luméfantrine au cours du temps dans le gel.

CHAPITRE II : LES RESULTATS

I. DETERMINATION DE LA SOLUBILITE DES PRINCIPES ACTIFS DANS LE BEURRE DE KARITE

La solubilité de l'artémether était de 500g/l à 25°C ± 2°C et celle de la luméfantrine était de 333,3g/l à 70°C ± 2°C.

II. FORMULATION DES GELS

1) Pré formulation

a) Aspects macroscopiques des gels formulés

Tous les gels préparés sont résumés dans le tableau VI. Tous les gels à base de P407, CMC et P407/CMC étaient homogènes, sans grumeaux, ni bulles d'air et onctueux au toucher. Les gels à une proportion de 16 et 18% (m/m) de P407 n'étaient pas homogènes en présence de beurre de karité. Ceux à 20 et 22% (m/m) de P407 étaient homogènes à l'ajout du beurre de karité. L'ajout d'artémether/luméfantrine au gel de P407/BK/CMC n'a pas modifié l'homogénéité du gel.

Tableau VI: Aspect macroscopique des gels formulés

Composition (%) P407/BK/CMC/ A-L	P407 (g)	BK (g)	CMC (g)	A-L (g)	Aspects macroscopiques
16/0/0/0	8				Homogène, translucide, visqueux
18/0/0/0	9				Homogène, translucide, visqueux
20/0/0/0	10				Homogène, translucide, visqueux
22/0/0/0	11				Homogène, translucide, visqueux
0/0 /0,5/0			0,25		Homogène, translucide, liquide

Tableau VI: Aspects macroscopiques des gels formulés (suite)

Composition (%) P407/BK/CMC/ A-L	P407 (g)	BK (g)	CMC (g)	AL (g)	Aspects macroscopiques
0/0/1/0			0,50		Homogène, translucide, liquide
0/0/1,5/0			0,75		Homogène, translucide, liquide
16/0/0,5/0	8		0,25		Homogène, translucide, visqueux
16/0/1/0	8		0,50		Translucide, bulles d'air, visqueux
16/0/1,5/0	8		0,75		Homogène, Translucide, visqueux
18/0/0,5/0	9		0,25		Homogène, translucide, visqueux
18/0/1/0	9		0,50		Homogène, translucide, visqueux
18 /0/1,5/0	9		0,75		Homogène, translucide, visqueux
16 /6/0,5 /0	8	3	0,25		Non homogène*
16/12/0,5/0	8	6	0,25		Non homogène*
18/6/0,5/0	9	3	0,25		Non homogène*
18/12/0,5/0	9	6	0,25		Non homogène*
20/6/0,5/0	10	3	0,25		Homogène, translucide, visqueux (Homogénéité instable)
20/12/0,5/0	10	6	0,25		Homogène, Beige, visqueux
22/6/0,5/0	11	3	0,25		Homogène, beige, visqueux
22/12/0,5/0	11	6	0,25		Homogène, beige, visqueux
20/12/0,5/(0,7- 4)	10	6	0,25	0,35-2	Homogène, jaunâtre, visqueux

Légende : P407 : Poloxamer 407 ; CMC : Carboxyméthylcellulose ;

AL : Artémether-Luméfantine ; BK : Beurre de karité

a) **Etude rhéologique des gels**

Les études rhéologiques ont porté uniquement sur des gels homogènes présentant une viscosité acceptable.

Les tests rhéologiques ont permis de déterminer la température de gélification (T_{gel}) et d'apprécier le comportement rhéofluidifiant de nos hydrogels.

Les résultats de ces tests sont rapportés dans les tableaux ci-dessous (**Tableau VII et Tableau VIII**). Les valeurs rapportées sont les moyennes de trois essais plus ou moins l'écart maximal observé.

Nous avons noté une diminution de la température de gélification lorsqu'il y a augmentation de la concentration de poloxamer 407 (**Tableau VII**). En effet, Le gel à 16% de P407 avait une Tgel de $28^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$, tandis que celle du gel à 18% était de $24^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ (**Figure 14**). L'augmentation de la concentration en poloxamer a entraîné une baisse de la Tgel de 4°C . Les gels à 16% de P407 étaient à prédominance visqueux sauf celui comportant 0,5% de carboxyméthylcellulose, tandis que ceux à 18% de P407 étaient tous à prédominance élastique (**Tableau VII**)

Tous les gels étaient à prédominance élastique à 37°C . Les modules viscoélastiques des gels à base de P407/CMC étaient généralement plus élevés à $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Cependant les gels à base de beurre de karité avaient des modules viscoélastiques diminués à $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ (**figure15**). Néanmoins ces gels à base de beurre de karité sont restés élastiques à 37°C (**Tableau VIII**).

Les gels à base de CMC uniquement n'ont pas gélifié à 37°C , mais ont montré un module élastique supérieur au module visqueux (**figure 16**).

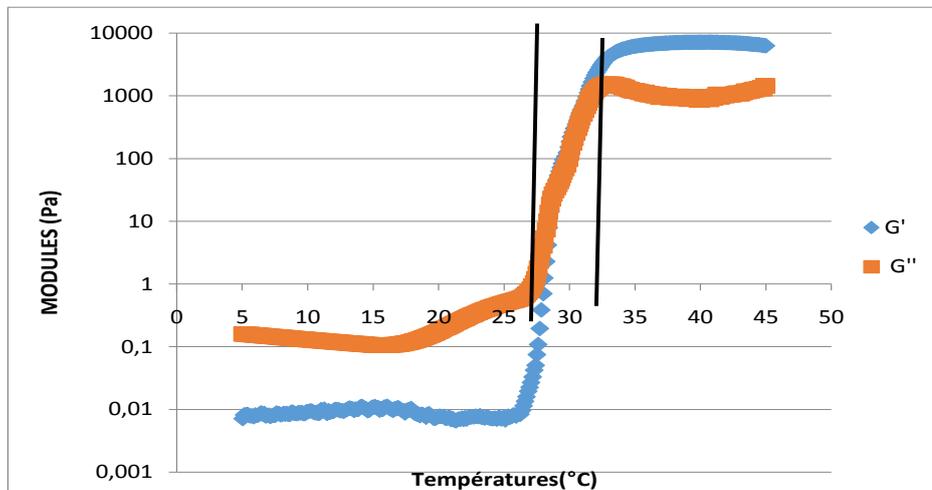


Figure 14: Courbe d'évolution des modules rhéologiques d'un gel sans beurre de karité

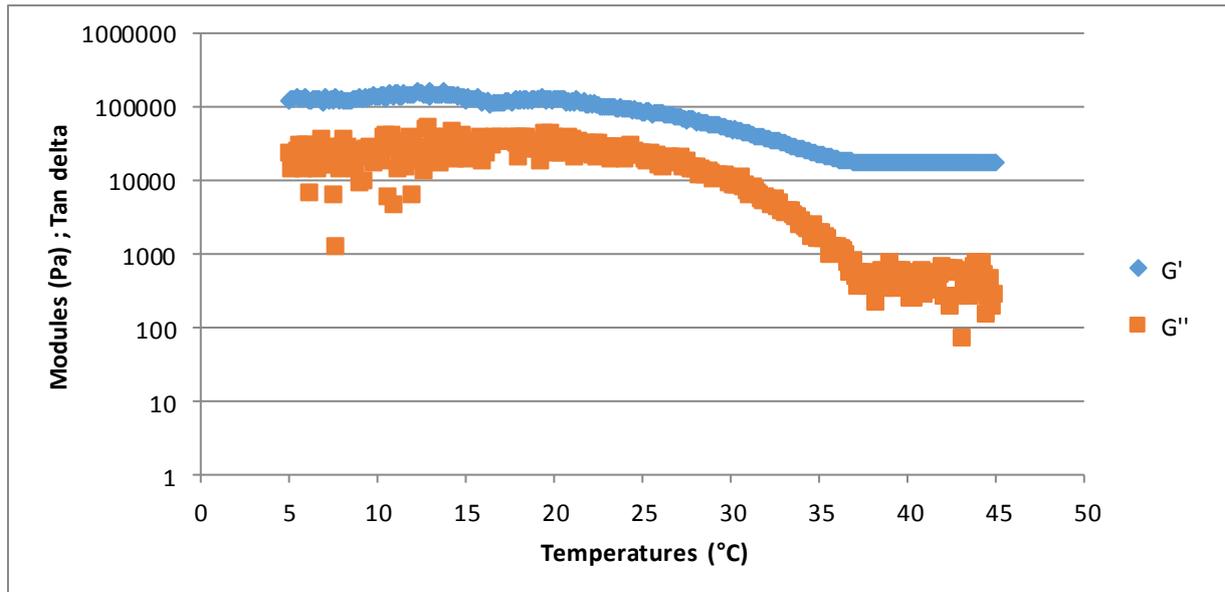


Figure 15: courbe d'évolution des modules rhéologiques d'un gel contenant le beurre de karité

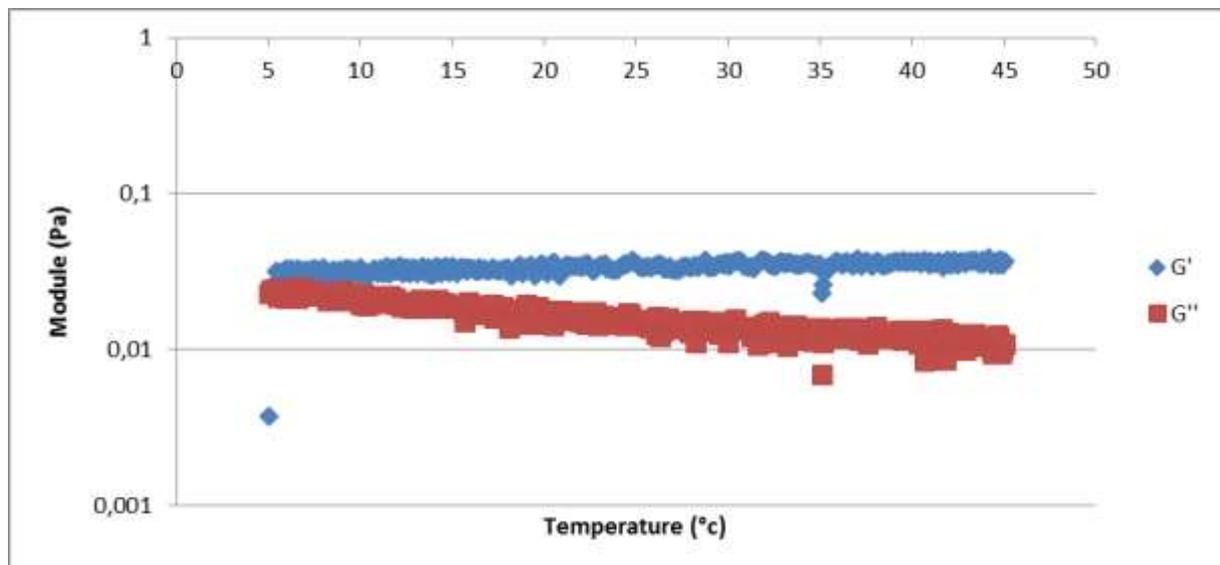


Figure 16: Courbe d'évolution des modules rhéologiques d'un gel à CMC sodique uniquement

Tableau VII : Paramètres rhéologiques des préparations homogènes réalisées (n=3)

Préparations N°	Compositions (%) P407/BK/CMC/ A-L	T° Gel (°C)	G' (Pa)	G'' (Pa)	δ	Observations
1	16/0/0	28°C	21,4±17,5	23,0±17,5	46,39	visqueux
2	16/0/0,5/0	28°C	90,28±0,01	45,5±0,4	26,74	Elastique
3	16/0/1/0	34°C	37,3±8,2	54,7±18,2	55,31	Visqueux
4	16/0/1,5/0	34°C	3,9±0,8	13,2±1,9	73,24	Visqueux
5	18/0/0/0	24°C	101,8±59,5	62,8±34,1	31,63	Elastique
6	18/0/0,5/0	24°C	615,4±278,0	142,1±60,5	12,95	Elastique
7	18/0/1/0	24°C	6535,4±126,4	860,7±105,6	7,46	Elastique
8	18/0/1,5/0	24°C	903,8±189,9	325,9±80,8	19,79	Elastique

Les résultats de l'étude du comportement du gel à $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ont été résumés dans le tableau VIII.

Tableau VIII: Paramètres rhéologiques des préparations en fonction de la température

Composition (%) P407/BK/CMC/ AL	T _{gel}	Valeur G'	Valeur G'	Valeur G''	Valeur G''	Caractères Visqueux/ élastique à 37°C
	(°C)	25°C (Pa)	37°C (Pa)	25°C (Pa)	37°C (Pa)	
16/0/0/0	28	0,007±0,0005	6852,5±296,7	0,50±0,01	991,9±134,6	Elastique
16/0/ 0,5/0	28	0,02±0,01	357,9±49,5	0,7±0,2	307,5±35,7	Elastique
16/0/1/0	34	0,011±0,0005	47,7±29,4	0,700±0,001	34,7±15,8	Elastique
16/0/1,5/0	34	0,045±0,003	15,9±1,2	1,14±0,02	5,4±0,6	Elastique
18 /0/0/0	24	7091,3±148,1	13624,6±46,6	765,4±47,8	346,1±165,5	Elastique
18 /0/0,5/0	24	668,5±489,2	10630,7±230,9	159,0±105,7	789,7±90,4	Elastique
18/0/1/0	24	8695,4±795,3	12939,6±718,2	691,6±120,8	529,5±91,6	Elastique
18 /0/1,5/0	24	4790,4±598,7	9950,9±289,4	975,6±40,4	393,3±53,7	Elastique
20 /0/ 0/ 0	21	7890,8 ±170,5	21540,7± 903,1	610,3±110,0	395,±67,3	Elastique
20/0/0,5/0	21	7130,1±634,7	19671,6± 670,5	680,5 ± 100	413,7± 97,3	Elastique
20/12/0,5/0	20	8705±1971	521,9±361,0	0,19±0,01	0,02±0,01	Elastique
20/12/0,5/0,7-4	20	9132,6±186,2	580,6±143,0	0,15± 0,01	0,019±0,01	Elastique

1) Choix de la formulation et caractérisation

Au vu de tout ce qui précède, nous avons choisi comme formulation finale le gel à base de :

- ✓ artémether (0,7%) et de luméfantine (4%), comme substances actives
- ✓ poloxamer 407, comme agent gélifiant (20%),
- ✓ Carboxyméthylcellulose, comme agent adhésif (0,5%),
- ✓ beurre de karité, comme agent solubilisant des principes actifs (12%)

La température de gélification (T_{gel}) de ce gel obtenu était de $20^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$

a) Analyse macroscopique

D'un point de vue macroscopique, notre gel était de couleur jaunâtre, inodore, onctueux au toucher, sans grumeaux ni bulles d'air après conservation à $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ pendant 48 heures.

b) Analyse physico-chimique

✓ Stabilité à la centrifugation

Notre gel était stable après centrifugation à 1000, 3000 et 5000 trs /mn pendant 5mn.

✓ Stabilité aux cycles de température

Notre gel est resté stable cinq jours après la fin des essais.

✓ pH du gel

Le pH était de 6,34 au pH-mètre à $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. A la température rectale (37°C), le pH était de 6,29.

✓ Dosage de l'Artémether et de la luméfantrine

○ Dosage de l'Artémether

▪ Validation de la méthode de dosage

Linéarité de la méthode

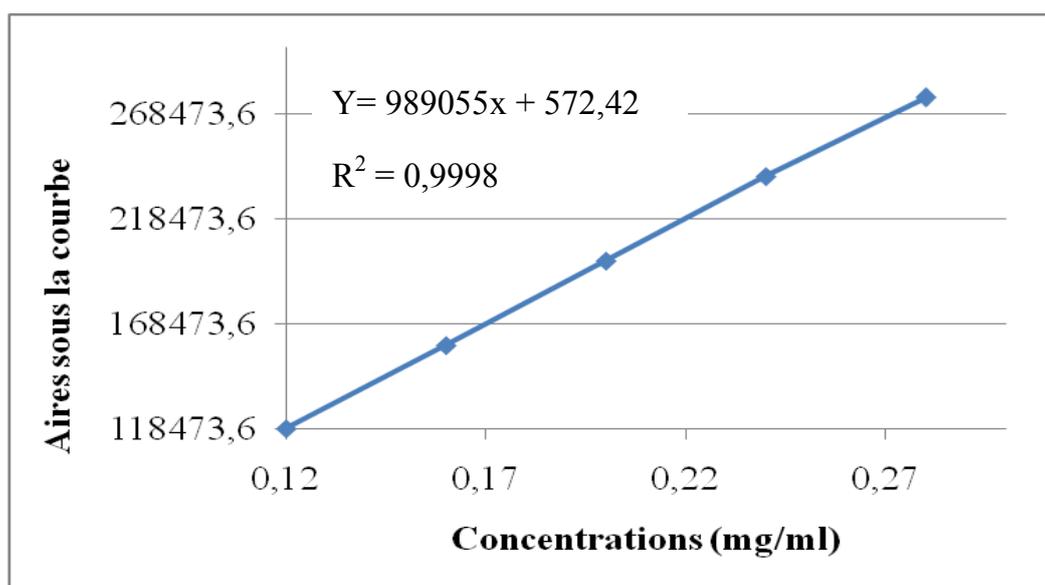


Figure 17 : droite d'étalonnage de l'artémether (n=3)

Nous avons obtenu une droite d'équation :

Surface (UA) = 989055*(concentration) + 572,42.

Avec un coefficient de détermination R^2 égale à **0,9998**, et un coefficient de corrélation r à une valeur de **0,9998**

Il existe donc une relation de proportionnalité entre la surface et la concentration en artémether définissant le domaine de linéarité de **0,12 mg/ml à 0,28 mg/ml**. Notre méthode est donc linéaire.

L'exactitude de la méthode

L'exactitude de la méthode a été appréciée par la détermination des pourcentages moyens de PA (**Tableau IX**).

Tableau IX : Exactitude de la méthode de dosage de l'artémether (n=3)

	Concentrations retrouvées (mg/ml)	Quantités introduites (mg)	Quantités retrouvées (mg)	% moyen de PA
JOUR 1	0,1854	18	18,54	103
	0,2378	22	23,78	108
	0,2548	26	25,48	98
JOUR 2	0,1901	18	19,01	105,65
	0,2261	22	22,61	102,77
	0,2527	26	25,27	97,7

Les pourcentages moyens obtenus durant ces deux jours étaient situés entre 97,7% et 108%. Les valeurs étaient comprises entre 90 et 110%. La méthode était donc exacte.

La répétabilité de la méthode d'analyse

La répétabilité de la méthode était évaluée à partir du coefficient de variation calculé (**Tableau X**)

Tableau X : Répétabilité de la méthode d'analyse de l'artémether (n=6)

ESSAIS	ASC
1	198681
2	198680
3	199719
4	198761
5	199519
6	199410
Moyennes	199128,33
Ecart type	431,44
Coefficient de variation (CV)	0,22%

Le coefficient de variation de la méthode était de 0,22% et inférieur à la norme de 2%.

Donc la méthode est répétable.

▪ Détermination de la teneur en artémether dans le gel de P407/BK/CMC/AL (n=3)

Tableau XI : Teneur de l'artémether dans le gel

	ASC TEMOIN	ASC ECHANTILLON
Essai 1	193406	190154
Essai 2	193266	194364
Essai 3	193320	193860
Moyenne	193330	192792
Ecart type	938,56	
CV(%)	0,97	
Quantité retrouvée (mg)	19,82	
% moyen obtenu	99,12	
Intervalle de conformité	90% - 110%	

Le pourcentage moyen obtenu était compris entre 90% et 110%, avec un coefficient de variation de 0,97%. Notre gel a présenté une uniformité de teneur.

- Dosage de la luméfantine
 - Validation de la méthode de dosage

Etude de la linéarité

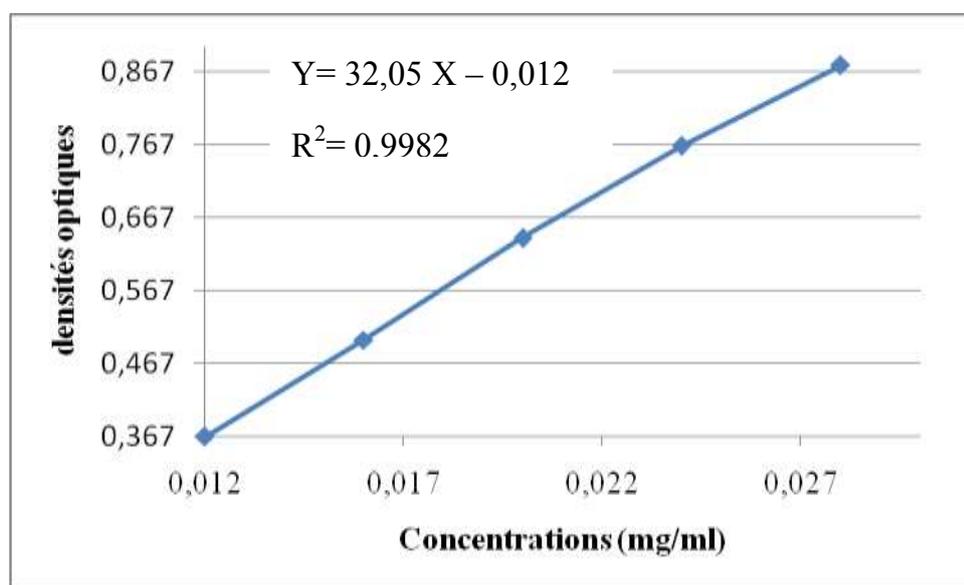


Figure 18: Droite d'étalonnage de la luméfantine (n=3)

Nous avons obtenu une droite d'équation:

$$\text{Densité optique} = 32,05 * (\text{concentration}) - 0,012.$$

Le Coefficient de détermination R^2 est égal à **0,9982** et le coefficient de corrélation r est égal à **0,9982**. Il existe une relation de proportionnalité entre la surface et la concentration en artémether définissant le domaine de linéarité de **0,012 mg/ml** à **0,028 mg/ml**. Notre méthode était linéaire.

Etude de l'exactitude

L'exactitude de la méthode a été appréciée par la détermination des pourcentages moyens de récupération (**Tableau XII**).

Tableau XII : Exactitude de la méthode de dosage de la luméfántrine (n=3)

	Concentration retrouvée (mg/ml)	Quantité introduite (mg)	Quantité retrouvée (mg)	% moyen obtenu
Jour1	0,138	35	34,5	98,6
	0,0175	45	43,75	97,3
	0,0212	55	53	96,4
Jour 2	0,134	35	33,25	95
	0,172	45	43	95,6
	0,0210	55	52,5	95,5

Les pourcentages moyens obtenus durant ces deux jours sont situés entre 95% et 98,6%. Les valeurs sont comprises dans l'intervalle de conformité (90 et 110%). La méthode était donc exacte

Etude de la répétabilité de la méthode

La répétabilité de la méthode était évaluée à partir des coefficients de variation calculés (**Tableau XIII**).

Tableau XIII : Répétabilité de la méthode d'analyse de la luméfantrine (n=6)

Essais	Densités optiques
1	0,681
2	0,684
3	0,682
4	0,689
5	0,679
6	0.684
Moyennes	0,683
Ecart type	0,00314
Coefficient de variation (CV)	0,46%

Le coefficient de variation de la méthode est de 0,46 % et inférieur à la norme de 2%.

Donc la méthode était répétable.

▪ **Détermination de la teneur en luméfantrine dans le gel de
P407/BK/CMC/AL**

Tableau XIV : Teneur en luméfantrine dans le gel

	DO témoin	Moyennes	DO échantillon	Moyennes	Ecart type	Coefficient de variation	Quantité obtenue	% obtenu
Essai 1	0,664	0,666	0,708	0,708	0,0565	0,04%	126,4	105,3
	0,667		0,708					
	0,668		0,709					
Essai 2	0,664	0,666	0,708	0,709	0,1697	0,13%	126,5	105,4
	0,667		0,711					
	0,668		0,709					
Essai 3	0,665	0,665	0,710	0,709	0,1697	0,13%	126,5	105,4
	0,665		0,709					
	0,666		0,709					

Les pourcentages obtenus étaient de 105,3% et de 105,4%. Ces valeurs sont comprises dans l'intervalle de conformité (90% et 110%). Notre gel a présenté une uniformité de teneur.

c) Etude rhéologique du gel P407/BK/CMC/AL

✓ Viscosité

- ❖ Etude de la viscosité en fonction de la température à différents taux de cisaillement(**Figure19**)

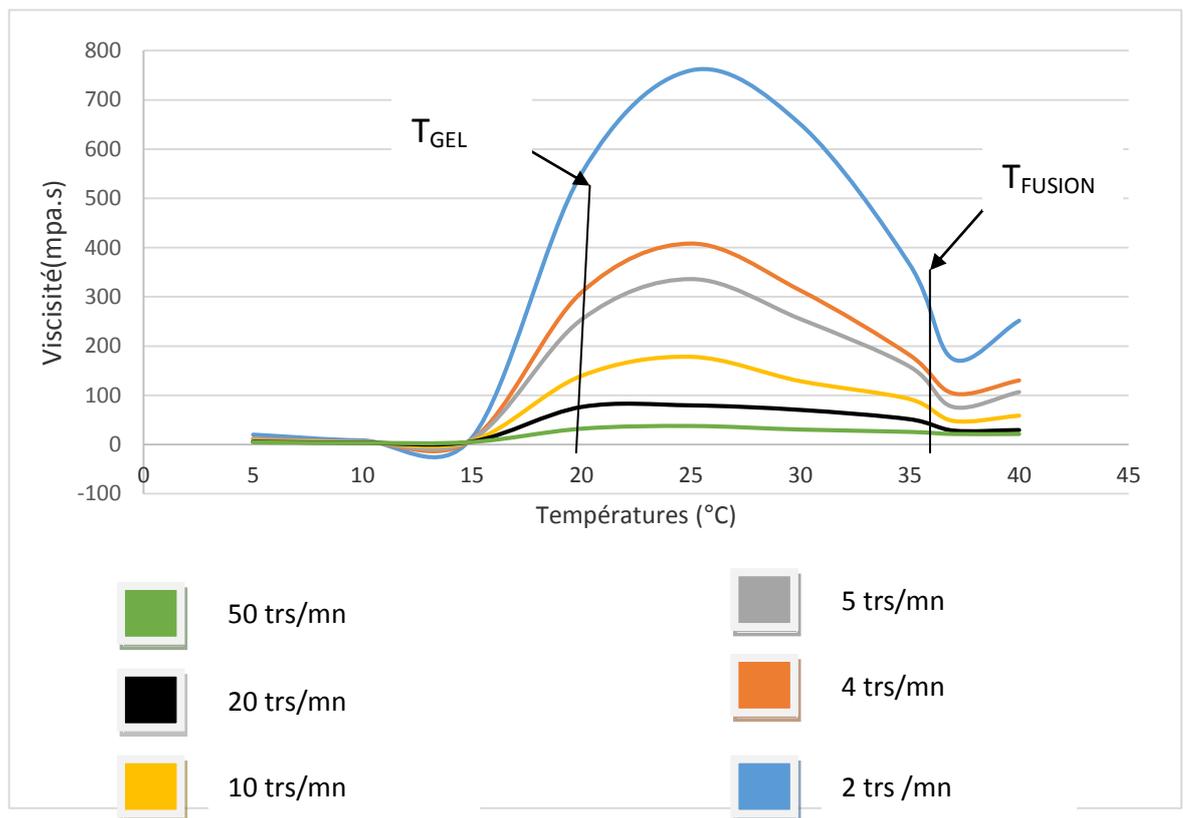


Figure 19: Evolution de la viscosité du gel en fonction de la température (n=3)

Le gel avait un comportement viscoélastique quelles que soient les vitesses de cisaillement. La température de gélification n'a pas varié ($T_{gel}=20^{\circ}C\pm 2^{\circ}C$).

- ✓ aux températures inférieures à la T_{gel} le gel avait un caractère visqueux dominant
- ✓ aux températures comprises entre la T_{gel} ($20^{\circ}C\pm 2^{\circ}C$) et T_{fusion} ($35^{\circ}C\pm 2^{\circ}C$) le gel avait un comportement élastique
- ✓ aux températures supérieures à la T_{fusion} ($35^{\circ}C$), le gel était à prédominance visqueux

Le gel présentait également un caractère rhéofluidifiant car la viscosité diminuait lorsque la vitesse de cisaillement augmentait sur la plage de température étudiée (5°C à 40°C).

❖ Etude de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement à différentes températures (Figure 20):

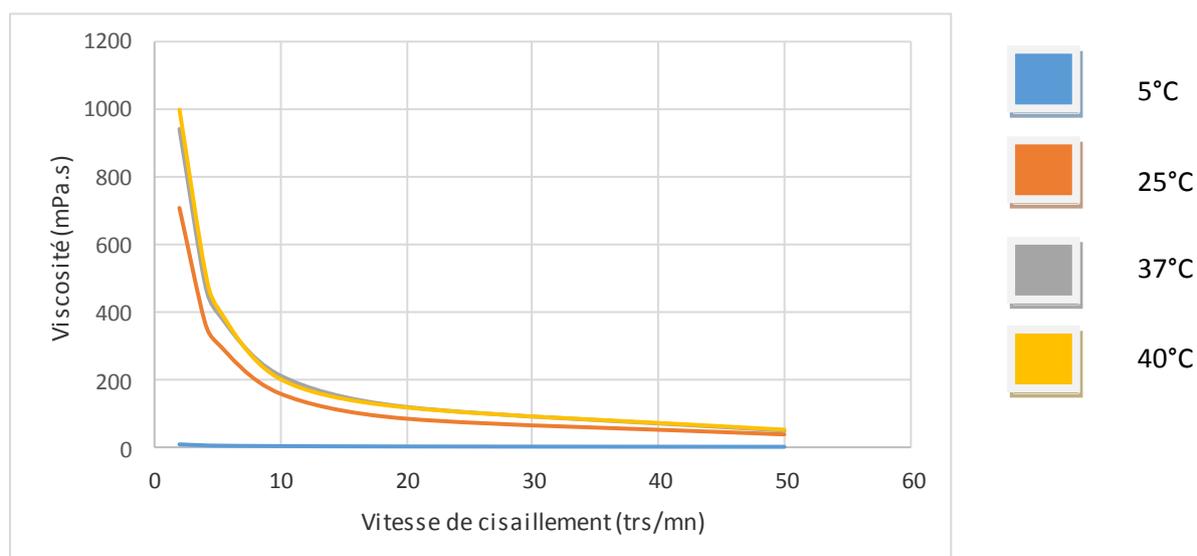


Figure 20 : Evolution de la viscosité du gel en fonction de la vitesse de cisaillement

La viscosité diminuait lorsque la vitesse de cisaillement augmentait pour les tests réalisés à 25°C, 37°C et 40°C. Donc le gel avait un comportement rhéofluidifiant. Par contre, en dessous de la température de gélification (20°C), la viscosité n'était pas significativement modifiée par la vitesse de cisaillement.

❖ Etude de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement à différentes températures (Figure 21):

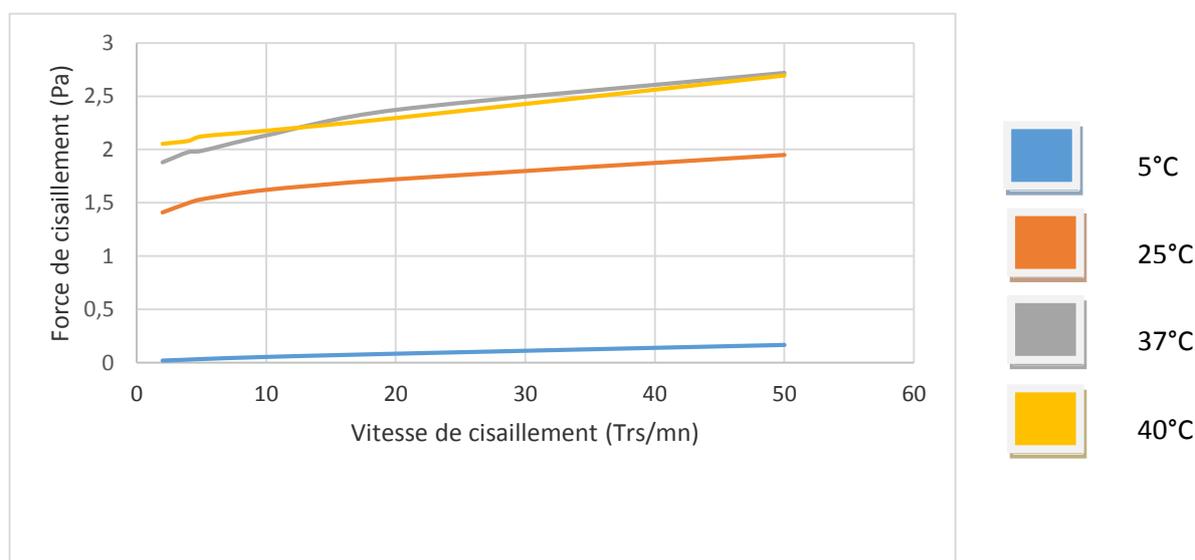


Figure 21: Evolution de la force de cisaillement du gel en fonction de la vitesse de cisaillement.

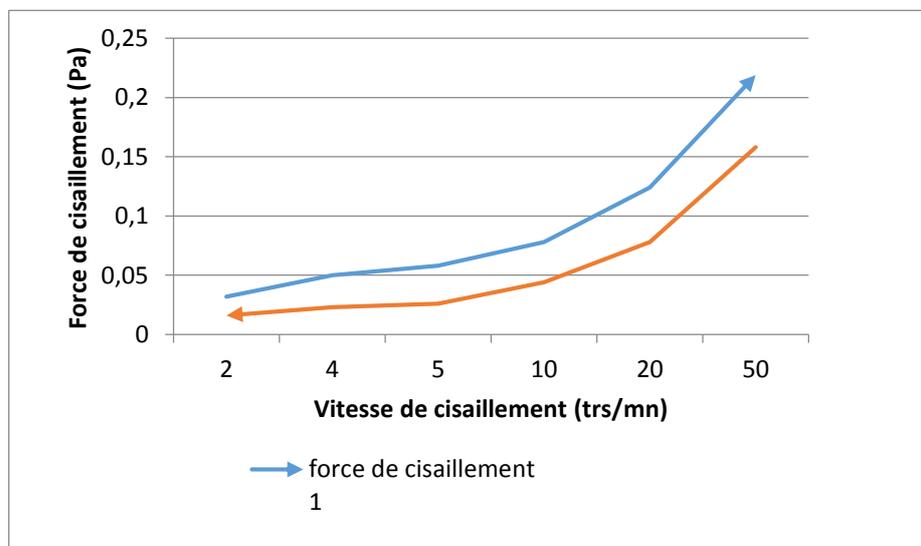
La force de cisaillement augmentait avec la vitesse de cisaillement quelle que soit la température de travail. Donc le gel avait un comportement rhéofluidifiant.

❖ Etude du caractère thixotrope du gel

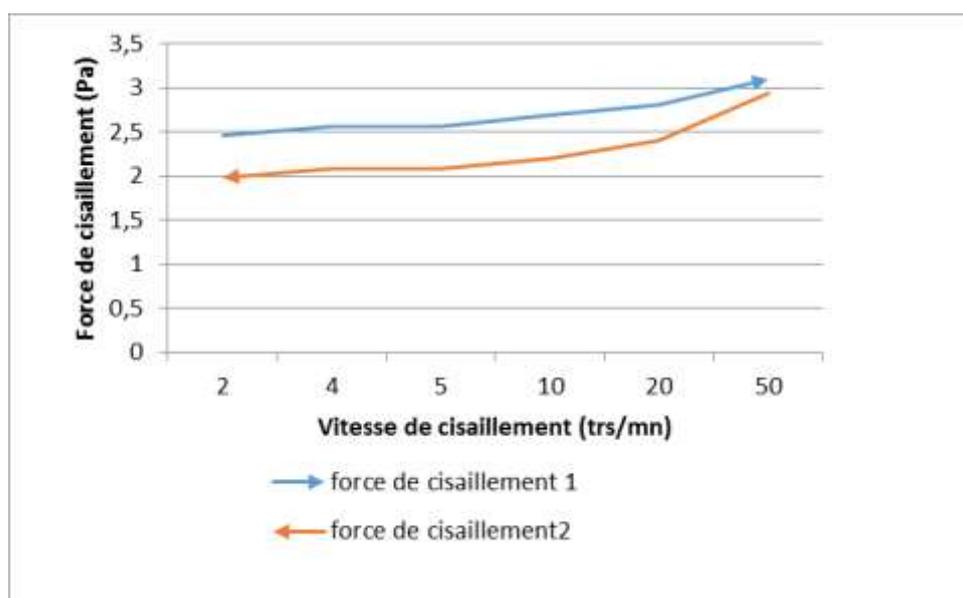
L'étude du caractère thixotrope a été évaluée à partir des tracés représentant la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement en charge et décharge.

Nous avons remarqué que les courbes ascendante et descendante ne coïncident pas (**figure 22^{a,b}**). Cette variation entre les courbes ascendante et descendante correspondait à l'augmentation de la viscosité après un temps de repos. Le gel avait donc un caractère thixotrope quelle que soit la température de travail.

a-



b-



Figures 22^{a, b} : Variation de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement du gel à 25°C(**a**) et à 37°C(**b**)

d) Analyse texturale : mucoadhésion

En général, le travail d'adhésion était plus important sur film de polypropylène que sur muqueuse rectale de lapin.

L'ajout du carboxyméthylcellulose, a augmenté le travail d'adhésion sur la muqueuse rectale de lapin. En effet, le travail d'adhésion du gel à base de P407 uniquement était de $4,08.10^{-2}$ mJ, et celui du gel à base de P407/CMC était de $30,25.10^{-2}$ mJ. L'ajout du beurre de karité a augmenté le travail d'adhésion sur le film de polypropylène. Celui du gel à base de P407/CMC était de $108,15.10^{-2}$ mJ et celui du gel à base P407/BK/CMC était de $274,94.10^{-2}$ mJ

L'ajout de l'artémether/luméfántrine a augmenté considérablement le travail d'adhésion sur la muqueuse rectale de lapin et sur le film de polypropylène. En effet, le travail d'adhésion sur film de polypropylène du gel à base de P407/BK/CMC était de $274,94.10^{-2}$ mJ contre $281,65.10^{-2}$ mJ pour le gel contenant les principes actifs (P407/BK/CMC/A-L). Sur muqueuse rectale de lapin, le travail d'adhésion du gel à base P407/BK/CMC était de $7,80.10^{-2}$ mJ, alors que celui du gel à base de P407/BK/CMC/A-L était de $85,65.10^{-2}$ mJ. (figure 23).

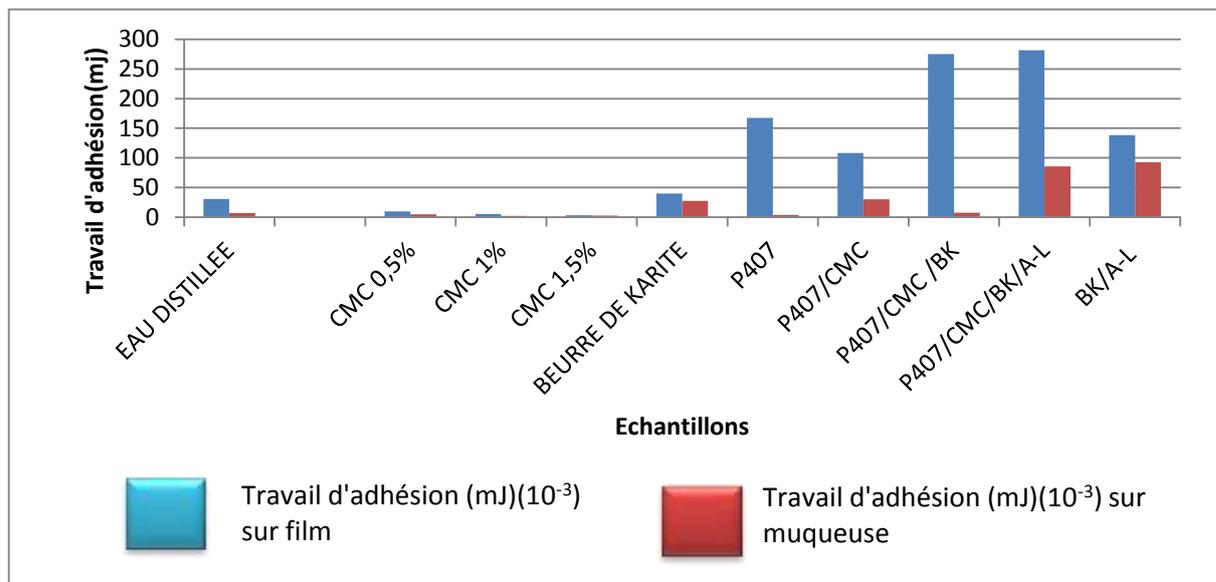


Figure 23: courbe d'évolution du travail d'adhésion du gel sur muqueuse rectale de lapin et sur film de polypropylène

2) Essais de stabilité sur 28 jours

- **Observation macroscopique**

Le gel n'a pas été modifié, il n'y avait aucun changement de coloration, ni bulles d'air, ni grumeaux.

- **Pendant les 28 jours**, le pH était compris entre 6 et 7. Le gel n'a pas présenté de changement significatif de pH (**figure 24**)

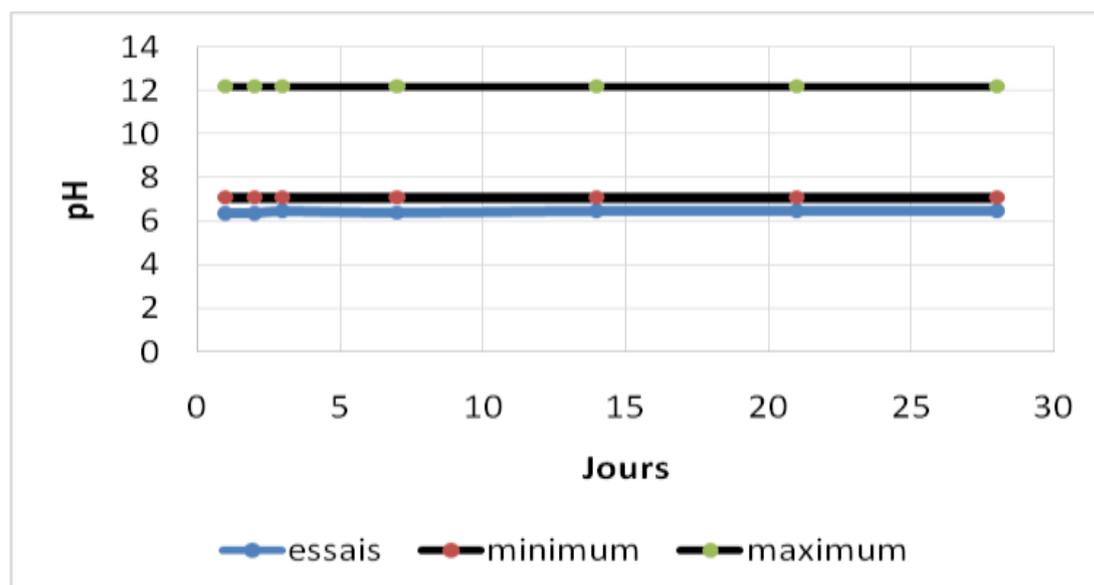


Figure 24: Evolution du pH dans le temps

- Le dosage de l'artémether et de la luméfantrine pendant 28 jours, a montré des concentrations stables quelle que soit la température de conservation du gel (6°C, 25°C, 40°C).

Ces résultats ont été résumés par des graphiques représentant les pourcentages de principes actifs obtenus au cours du temps en fonction de la température de conservation (6°C, 25°C, 40°C) (**Figure 25 et Figure 26**)

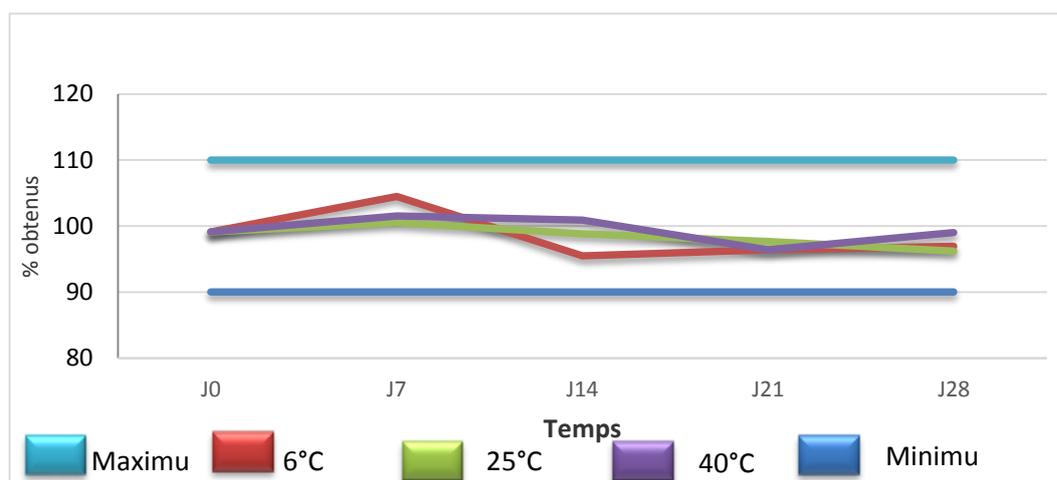


Figure 25: Evolution des pourcentages d'artémether obtenus dans les gels à différentes température de conservation

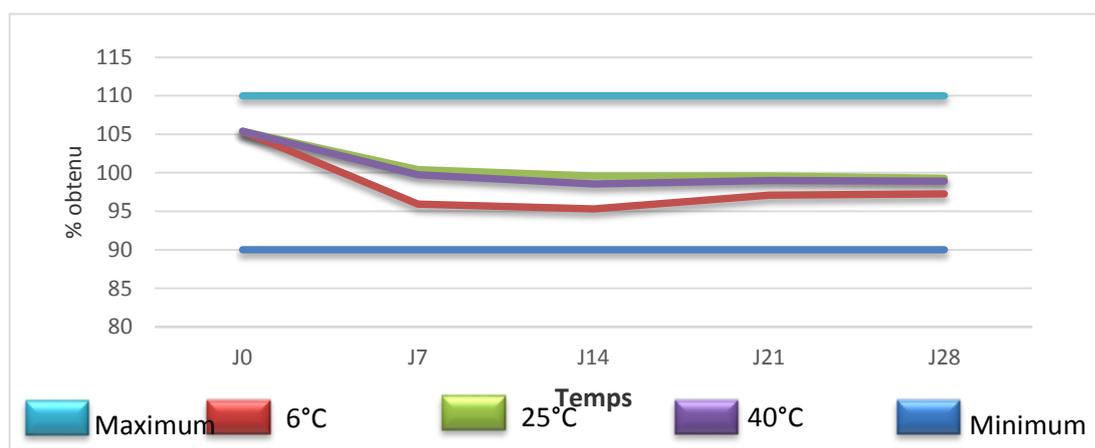


Figure 26 : Evolution des pourcentages de luméfanantrine obtenus dans les gels à différentes températures de conservation

- **Etude rhéologique sur 28 jours**

L'étude de la viscosité au cours du temps à 25°C et à 37°C a montré que celle-ci augmentait globalement quelle que soit la température de conservation du gel (**figure 27 et Figure 28**). Lorsque les mesures étaient effectuées sur les gels conservés à des températures supérieures à la température de fusion de beurre de karité la viscosité

était instable. Ceci montre une influence du beurre de karité sur le système. A 37°C, au septième jour nous remarquons une importante diminution de la viscosité.

Toutefois, quelle que soit la température de mesure, la viscosité était plus élevée pour les gels conservés à 40°C et moins élevée pour les gels conservés à 6°C.

A 25°C

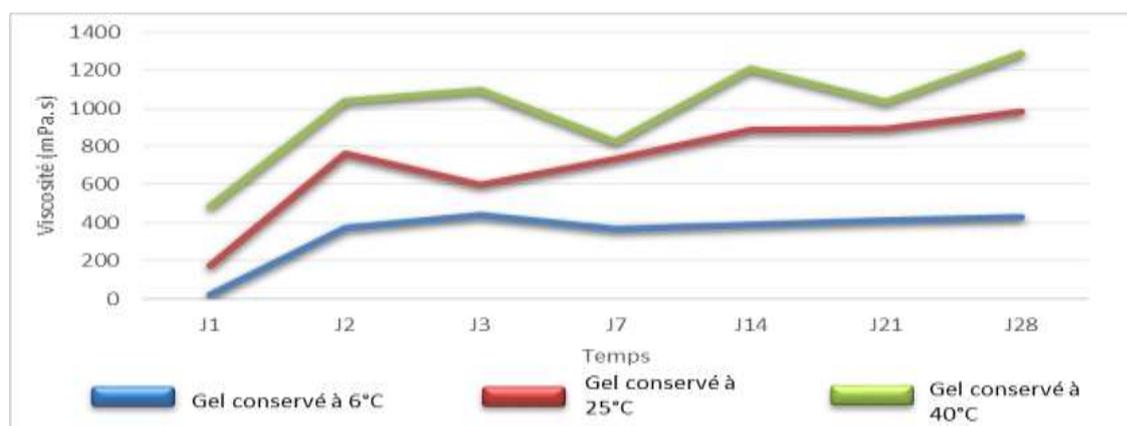


Figure 27 : Evolution de la viscosité au cours du temps à 25°C

A 37°C

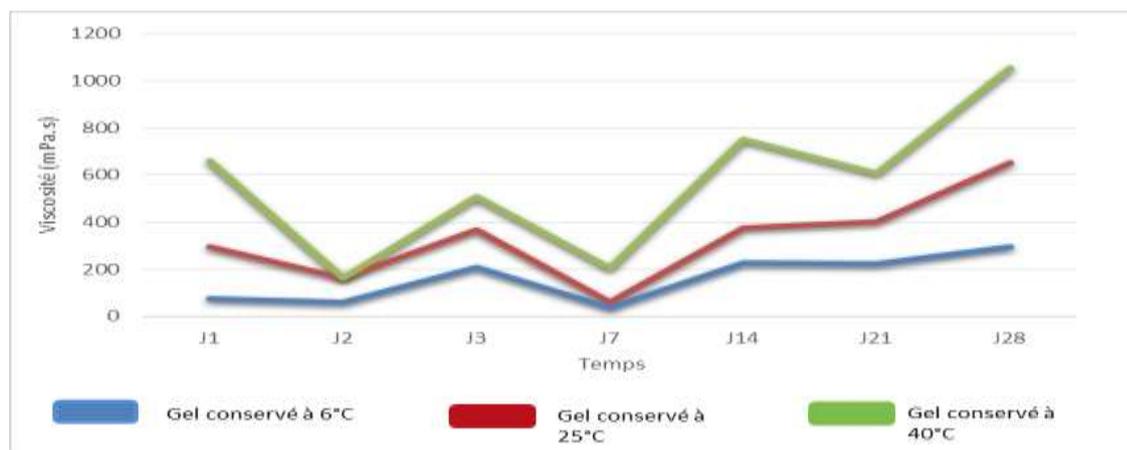
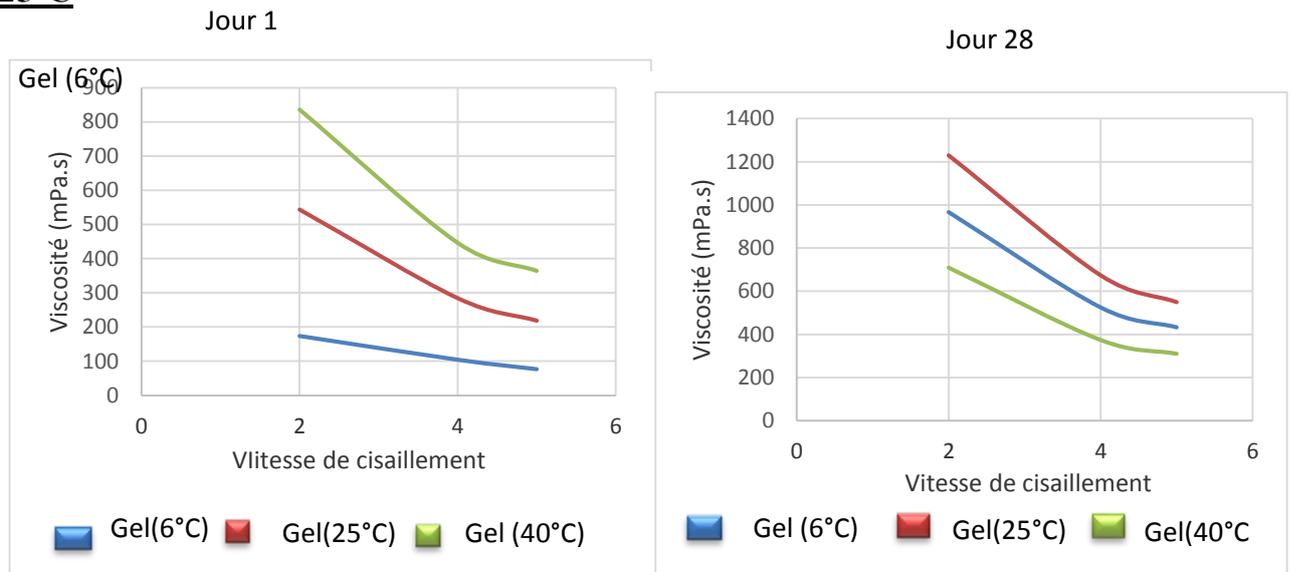


Figure 28 : Evolution de la viscosité au cours du temps à 37°C

Quelle que soit la température de conservation du gel du jour 1 au jour 28, la viscosité réalisée à 25°C et 37°C diminue lorsque la vitesse de cisaillement augmente (**Figure 29**). Le gel a donc conservé son caractère rhéofluidifiant. La viscosité des gels conservés à 25°C était plus importante après 28 jours de conservation quelle que soit la vitesse de cisaillement contrairement au jour 1 (**Figure 29**).

25°C



37°C

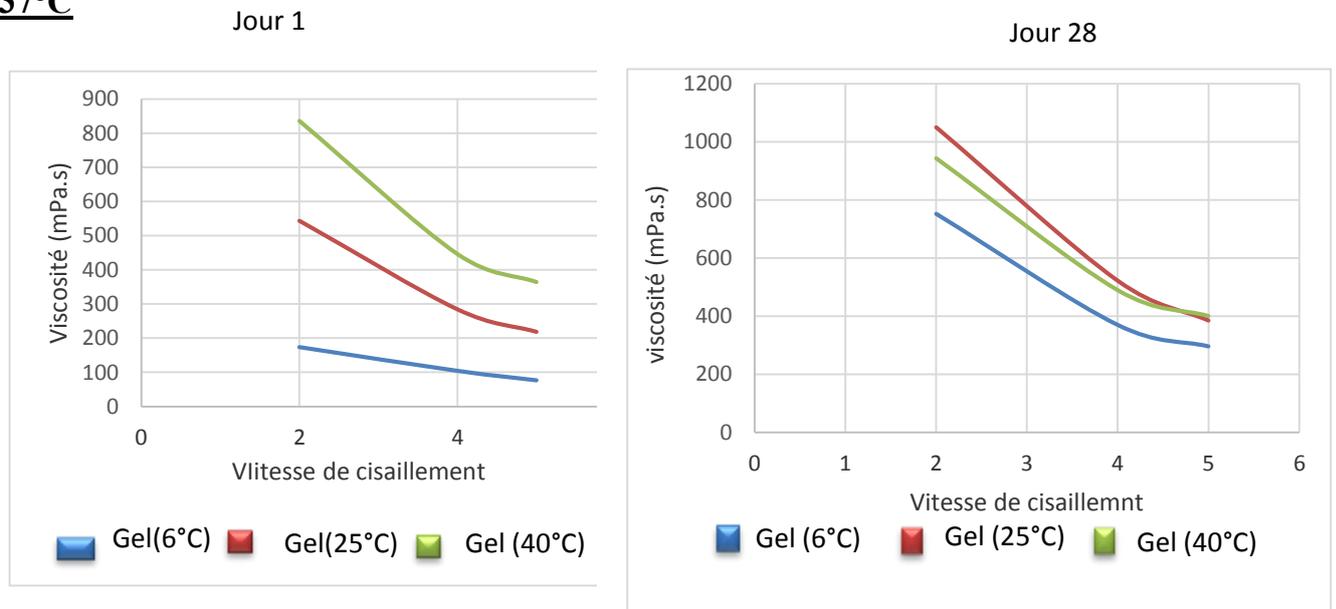


Figure 29 : Evolution de la force de cisaillement du gel en fonction de la vitesse de cisaillement à 25°C et à 37°C

- **Analyse texturale**

Comparativement au jour 1, le travail d'adhésion a diminué sur le film de polypropylène (**Figure 30**) et augmenté sur la muqueuse rectale. (**Figure 31**) après 28 jours de conservation.

Par ailleurs, plus la température de conservation est élevée, plus le travail d'adhésion a augmenté sur film de polypropylène et sur muqueuse rectale du lapin (**Figure 30 et figure 31**).

sur film

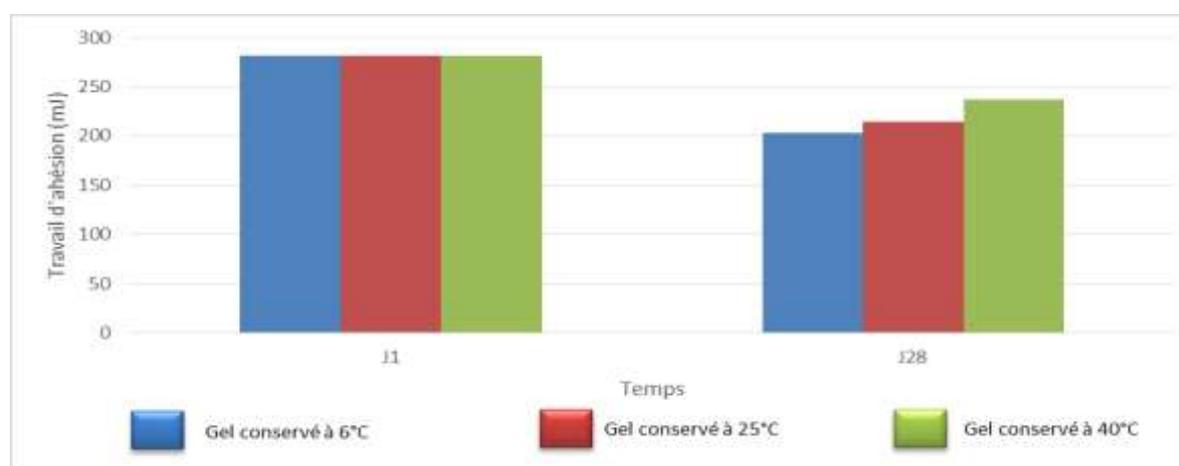


Figure 30 : Evolution du travail d'adhésion au cours du temps sur film de polypropylène

Sur muqueuse

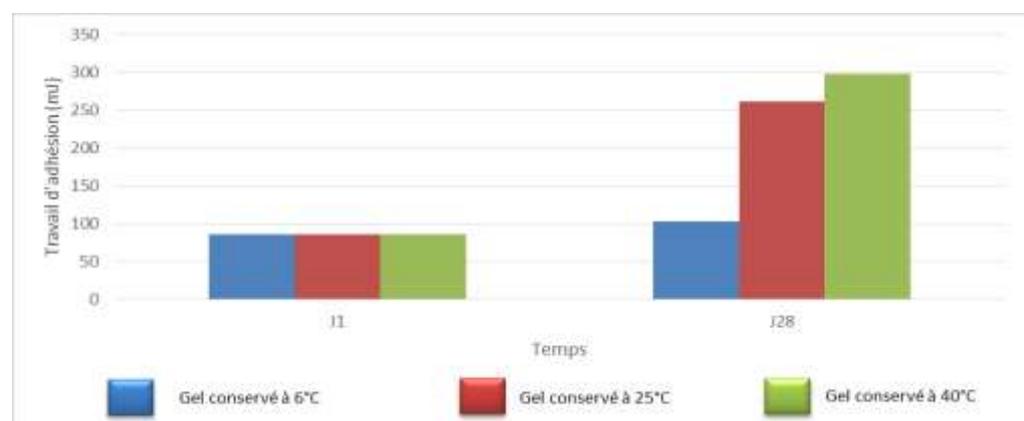


Figure 31 : Evolution du travail d'adhésion au cours du temps sur muqueuse rectale

Résumé des résultats de stabilité

Le gel à base de P407/BK/CMC/AL à 20%/12%/0,5%/0,4%-7% a présenté un aspect homogène durant la durée de conservation et quelle que soit la température de conservation. Le pH de la préparation n'a pas varié et est resté compatible à la muqueuse rectale. Le dosage de l'artémether et de la luméfantrine était stable durant toute la période. Les caractères rhéologiques du gel étaient conservés. Enfin l'adhésion du gel était améliorée au cours du temps et avec l'augmentation de la température de conservation.

	J1	J2	J3	J7	J14	J21	J28
Aspect du gel	Homogène, jaunâtre, onctueux au toucher						
Dosage du PA	Stable						
pH	6 -7						
Caractères rhéologiques	V et R						
Analyse Texturale **	Bonne adhésion						

V et R : Viscoélastique et rhéofluidifiant

**Bonne adhésion des gels conservés à toutes les températures, surtout ceux conservés à 25°C et 40°C

CHAPITRE III : DISCUSSION

L'objectif de ce travail a consisté en la mise au point d'un système mucoadhésif et thermogélifiant pour le traitement du paludisme chez l'enfant. A cet effet, nous avons formulé des systèmes associant poloxamer 407 (agent gélifiant), carboxyméthylcellulose sodique (agent mucoadhésif), beurre de karité (solubilisant des PA) et artémether/luméfantine (substances actives). Leurs caractéristiques sur le plan macroscopique, physico chimique (dosage des principes actifs), rhéologique et textural ont été évaluées. Enfin, la stabilité du gel à base de P407/BK/CMC/AL a été évaluée sur 28 jours.

I. FORMULATION ET CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE DU GEL A BASE DE P407/BK/CMC/A-L

1) Solubilité de l'artémether et la luméfantine dans le beurre de karité

La solubilité de l'artémether et de la luméfantine dans le beurre de karité a été déterminée selon la méthode OCDE modifiée [133]. L'artémether et la luméfantine étaient soluble dans le beurre de karité sous différentes conditions. En effet tandis que l'artémether se solubilisait à 25°C, la luméfantine a nécessité un chauffage à 70°C.

Ceci est en conformité avec la littérature. En effet ces deux PA lipophiles sont solubles dans les huiles riches en acide gras insaturés tel que le beurre de karité [136]. De plus, l'absorption de l'artémether et de la luméfantine serait augmentée en présence d'aliments riche en graisse [137].

Parmi ces huiles riches en acide gras, nous avons opté pour l'huile de beurre de karité qui est facilement accessible et à moindre coût. De plus, le beurre de karité a été depuis longtemps utilisé dans de nombreuses formulations, en l'occurrence celles de produits cosmétiques (émulsion, les baumes, les masques et baumes capillaires) et est aussi utilisé dans l'alimentation [137].

2) Choix de la formule du gel

Au cours des deux dernières décennies, les polymères thermosensibles et leurs hydrogels ont suscité un intérêt croissant.

De ce fait, selon leur composition, la température de gélification des préparations peut être ajustée autour de 37°C pour des applications pharmaceutiques [14].

Un certain nombre d'excipients couramment utilisés dans les laboratoires ont été choisis pour la formulation de nos systèmes. Nos gels combinent le Poloxamer 407, dont les propriétés thermosensibles favorisent la gélification à la température corporelle, la carboxyméthylcellulose sodique, dont les propriétés mucoadhésives permettent d'accroître le temps de résidence de la formulation au site d'application, prolongeant ainsi la libération des principes actifs.

A partir de ces polymères, des solutions aqueuses de poloxamer 407, des préparations binaires et des mélanges ont été préparés en y ajoutant du beurre de karité et de l'artémether / luméfantrine.

Toutes les préparations à base de P407 ont présenté un comportement viscoélastique. Leurs propriétés élastiques ont été plus prononcées que les propriétés visqueuses ($G' > G''$) à 37°C±2°C, et à 25°C±2°C, sauf pour les préparations de P407 à 16% qui ont présenté un comportement à prédominance visqueux à 25°C±2°C car leur Tgel était supérieure à 25°C. Des résultats similaires ont été obtenus par Chang et al. (2002). Nos résultats étaient proches de ceux de **Guei et al(2012)** et **Aka et al (2011)**. Guei et al ont travaillé sur la formulation d'un gel mucoadhésif à base de plante pour le traitement de l'ulcère de buruli (P407/CMC/*Sacoglottis gabonensis*). Aka et al ont formulé des gels à base de P407/HPMC pour application vaginale.

Les propriétés viscoélastiques des préparations de poloxamer 407 ont été améliorées avec l'augmentation de la concentration en poloxamer, tandis que la température de gélification s'en trouvait diminuée. Ce résultat est comparable à celui de **GUEI et al (2012)**

Cette diminution, selon **Sagrado et al. (1994)**, serait liée à une étape de micellisation plus rapide, due à une plus grande proximité des molécules de poloxamer 407. Lorsque la concentration augmente, les micelles qui se forment sont plus proches et peuvent cristalliser à des températures plus basses.

En outre, la présence de CMC aux proportions de 0,5% à 1,5% dans les solutions binaires n'a pas influencé la Tgel. En effet la température de gélification est restée la même. Ces résultats sont contraires de ceux de **Guei et al, (2012) [59]**.

En effet ses travaux antérieurs ont montré que l'ajout de CMC diminuait la Tgel. Toutefois dans cette étude la diminution de la Tgel n'était pas significative.

Lorsque la température augmente, les polymères mucoadhésifs se lient aux micelles de Poloxamer 407 par des ponts hydrogènes, augmentant ainsi la taille des micelles et stabilisant ces structures. Ceci a pour effet de diminuer la température de gélification contrairement au Poloxamer 407 utilisé seul **[12] [13]**. Dans tous les cas, les solutions binaires sont restées viscoélastiques.

De plus, les gels à base de beurre de karité avaient des modules viscoélastiques diminués à $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Néanmoins ces gels à base de beurre de karité sont restés élastiques à 37°C . Cette diminution des modules viscoélastique serait due à la fusion du beurre de karité aux températures supérieures à la température de fusion (35°C)

Les préparations de poloxamer à 18% de P407 contenant le beurre de karité aux proportions de 3%,6% ,12% ont présenté une grande instabilité (séparation de phase).

Les préparations à base de poloxamer à 20% de P407 contenant 3% et 6% de beurre de karité étaient instables, tandis que celles à 12% de beurre de karité sont restées homogènes à l'œil nu, et sont demeurées stables en présence de CMC à 0,5%.

Parmi toutes les préparations réalisées, et après avoir effectué une analyse macroscopique et rhéologique, la formulation finale retenue était donc 20%P407 ; 12% BK ; 0,5%CMC ; 0,7% d'artémether et 4% de Luméfantine.

Cet hydrogel s'est présenté sous la forme d'un gel homogène, jaunâtre, inodore et onctueux au toucher. Il était stable à la centrifugation et à des variations de température. Il a présenté de bonnes caractéristiques physico-chimiques (pH, viscosité). Le dosage des principes actifs dans le gel par HPLC et spectrophotométrie UV-visible a permis à la fois de confirmer la présence des PA, et de les quantifier également.

Notons que la validation des méthodes chromatographiques et spectrales sur notre formulation était comparable aux résultats de GOLPADAS VISRAM et CO.LTD et SAGA LABORATORIES obtenus lors de la validation de ces méthodes sur les comprimés d'artémether / luméfantine.

3g de ce gel contenait une dose de 20/120 mg de luméfantine. Partant du fait que la densité du gel est supérieure à 1 et qu'un volume de 3ml de gel est suffisant pour être administré dans l'ampoule rectale de l'enfant, nos 3g de gel peuvent être suffisants pour une dose à administrer, dosage qui est conforme au protocole de l'OMS. Son pH était de 6,34 compatible avec celui de la muqueuse rectale. Ce paramètre est très important pour l'innocuité et la tolérance de notre hydrogel. En effet, le pH du rectum varie entre 7,1 et 12,2 chez l'enfant [138]

II. RHEOLOGIE

La température de gélification du gel de P407/CMC à 16%/0,5% était de $28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, celle du gel à base de P407/CMC à 18%/0,5% était de $24^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. La température de gélification de notre formulation à base de P407/CMC (20%/0,5%) était de $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Ces résultats sont semblables à ceux de Guéi love, qui a obtenu respectivement, comme température de gélification $28^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ pour le gel à base de P407/CMC à 16%/0,5%, $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, pour le gel à base P407/CMC 18%/0,5% et $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ pour le gel à base de P407/CMC à 20%/0,5%. [12]

L'ajout du beurre de karité et de l'artémether luméfantine a entraîné une diminution de la température de gélification à $20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Les gels formulés à base de P407/CMC/BK/AL avaient un caractère viscoélastique et rhéofluidifiant.

De plus, à des températures inférieures à la Tgel, le gel avait un comportement visqueux qui devenait élastique après la Tgel (20°C). Ce comportement du gel semble être dominé par le P407. Après 35°C (température de fusion du beurre de karité) les propriétés élastiques du gel étaient maintenues mais abaissées.

Ceci montre l'influence du beurre de karité qui, comme la littérature l'indique, a un comportement pseudo-plastique avant sa température de fusion puis visqueux après sa température de fusion.

La viscoélasticité permet à notre forme rectale d'avoir à la fois un comportement visqueux lors de la conservation et élastique aux températures supérieures à 20°C, ce qui faciliterait son maintien sur la muqueuse rectale lors de son administration.

Le comportement rhéofluidifiant faciliterait l'écoulement de la forme sur la muqueuse rectale. Ce qui permettrait l'étalement de la forme lors de l'administration et de ce fait le maintien du contact entre le principe actif et la muqueuse. L'absorption du principe actif pourrait ainsi s'améliorer.

Des résultats similaires ont été obtenus par de nombreux auteurs sur des gels à base de poloxamer 407 associé ou non à des polymères mucoadhésifs. [12] [13] [14]

Le caractère thixotrope de notre préparation a été également constaté. En effet la viscosité a augmenté après un temps de repos. [108]. Donc, à de faibles contraintes au niveau rectal, il y a une augmentation de la viscosité, ce qui empêche l'écoulement du gel vers l'extérieur. **Coussot et al. (2002a), (2002b)** explique ce phénomène par le fait de l'existence de deux effets antagonistes : la structuration et la déstructuration du système.

III. ETUDE D'ADHESION

L'étude d'adhésion a été réalisée sur des préparations déjà gélifiées dans le but de mimer les conditions réelles d'utilisation. En effet, celles-ci gélifiaient à température ambiante ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$). Cette température est inférieure à la température corporelle ($37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$) permettant une plus grande résistance des gels à la dilution par les liquides [12].

Dans l'ensemble, l'adhésion était plus importante sur le film de polypropylène que sur la muqueuse rectale de lapin. L'adhésion était plus importante à l'ajout de la CMC, du beurre de karité, et de l'artémether/luméfántrine. Cela était visible par l'augmentation du travail d'adhésion, paramètre qui exprime le mieux l'adhésion [13].

Ces résultats étaient comparables à ceux de Guei love. En effet, ses travaux ont montré une diminution du travail d'adhésion sur peau d'oreille de porc par rapport au film de polypropylène. De même, l'ajout de la CMC et de la poudre de *Sacoglotis gabonensis* augmentait l'adhésion [12].

La diminution des paramètres de mucoadhésion sur la muqueuse rectale de lapin, pourrait s'expliquer par plusieurs mécanismes de la mucoadhésion. En effet lors du contact du gel et du mucus, il se produit un enchevêtrement des chaînes de glycoprotéine du mucus et du polymère mucoadhésif (mécanisme de diffusion). Si le fils de réseau formé est court, la force de rupture et le travail d'adhésion diminue (le mécanisme de rupture).

Cette phase de l'étude nous a ainsi permis de mettre en évidence une interaction déjà évoquée dans la littérature entre le Poloxamer 407 et les polymères bioadhésifs. En effet, il existe une influence synergique de la présence concomitante de poloxamer 407 et de la Carboxyméthylcellulose dans les hydrogels [12].

IV. ETUDE DE STABILITE SUR 28 JOURS

La formulation testée était stable d'un point de vue macroscopique, physicochimique, rhéologique, mécanique après 28 jours de conservation, à $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, à $6^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ et à $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Ces températures de conservation miment respectivement, la température ambiante de conservation dans les pays tropicaux, la température de conservation au réfrigérateur et la température corporelle maximale en cas de paludisme.

L'examen macroscopique n'a mis en évidence aucun changement de coloration, ni d'altération de l'homogénéité. Egalement, aucune trace de dégradation de l'artémether/luméfántrine dans les gels n'a été retrouvée. De même, leur concentration dans le gel n'a pas été modifiée

En ce qui concerne le pH, aucun changement significatif n'a été observé au cours des jours de conservation. Ceci est un facteur important pour la détection d'une éventuelle contamination microbienne. En effet, lors de la conservation des gels certains micro-organismes peuvent se développer et en modifier le pH [139].

Sur le plan rhéologique, les gels de P407/BK/CMC/AL (20%/12%/0,5%/0,7%-4%) conservé à $6^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ et $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ont gardé leur caractère viscoélastique, rhéofluidifiant et leur thixotropie. La température de gélification ($T_{\text{gel}} = 20^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$) n'a pas été modifiée.

L'étude de la viscosité des gels au cours du temps, mesurée à 25°C et à 37°C , a montré que leur comportement était dominé par le poloxamer. En effet, quelle que soit la température de mesure, la viscosité était plus élevée lorsque la température de conservation augmentait. Cependant une influence du beurre de karité a été notée lorsque la température de conservation et/ou de mesure était supérieure à sa température de fusion (35°C). En effet, plus la température de conservation augmentait plus la viscosité devenait instable. Ce phénomène a également été constaté pour le test effectué à 25°C entre les gels conservés à 40°C et les gels conservés à 25°C . Ceci peut être intéressant car une diminution de viscosité pourrait améliorer l'étalement de nos préparations et donc augmenter les propriétés d'adhésion. En effet ce phénomène rejoint les résultats observés lors de l'étude des propriétés d'adhésion des gels conservés à 40°C .

La viscosité a été réalisée à plusieurs vitesses de cisaillement en vue d'étudier le comportement du gel lorsqu'il serait soumis à différents mouvements du rectum. La viscosité des gels conservés à 25°C était plus importante après 28 jours de conservation quelle que soit la vitesse de cisaillement contrairement au jour 1. En effet, pour les gels conservés à 40°C c'est-à-dire au-dessus de la température de fusion du beurre de karité et sous l'influence du cisaillement, on observe une baisse de la viscosité du système. Ceci démontre l'influence du beurre de karité. Cependant ce phénomène est moins marqué lorsque la mesure est effectuée à 37°C.

D'un autre côté, la température de conservation semblait influencer les propriétés d'adhésion des gels, d'autant plus que nous avons observé une meilleure adhésion des gels conservés à 40°C et à 25°C, comparativement à ceux conservés à 6°C.

Les mêmes résultats ont été obtenus au cours des travaux effectués par **Guei et al (2012)**. En effet, ses travaux ont montré une augmentation du travail d'adhésion sur film de polypropylène et sur la peau de l'oreille du porc lorsque la température est augmentée. Ceci pourrait s'expliquer par l'augmentation des modules viscoélastiques. Lorsque la température augmente, les modules visqueux et élastiques augmentent.

Au vu de ces résultats, nous pouvons confirmer que la théorie selon laquelle la rhéologie (viscoélasticité) et les propriétés bioadhésives sont fortement corrélées [14] est exacte.

Nous avons également constaté une augmentation du travail d'adhésion sur la muqueuse rectale du lapin, quelle que soit la température de conservation du gel le 28^{ème} jour. Cela pourrait être dû à une augmentation de la viscosité du gel au cours du temps.

Nous pouvons alors conclure que les formulations étaient certes, stables pendant 28 jours, mais, il apparaît utile de poursuivre ces essais afin de pouvoir déterminer les conditions de conservation de ces gels et leur durée de stabilité. Au vu de ces résultats, nous pourrions proposer une température de conservation à 25°C jusqu'à l'obtention d'autres résultats pour confirmer cette hypothèse.



CONCLUSION

Notre travail s'est proposé de formuler et de caractériser un gel associant un polymère thermosensible (**P407**), un polymère mucoadhésif (**CMC**), **le beurre de karité (produit naturel issue de l'Afrique de l'ouest)** et **une CTA (d'artémether / luméfantine)**, destiné à être administré par voie rectale pour le traitement du paludisme chez l'enfant.

Les essais de préformulation et de formulation effectués, nous ont permis d'identifier une formulation à base de P407 20%/ BK 12% / CMC 0,5%/ artémether 0,7% et luméfantine 4%. Cette formulation a ensuite été caractérisée d'un point de vue organoleptique, physico-chimique, rhéologique et texturale.

Nous avons démontré que notre formulation était thermosensible, bioadhésive et stable pendant 28 jours et idéalement à la température de 25°C.

Par ailleurs, la présence d'artémether / luméfantine dans cette formulation n'a pas modifié le comportement rhéologique, mais a considérablement amélioré les propriétés d'adhésion de ce gel.

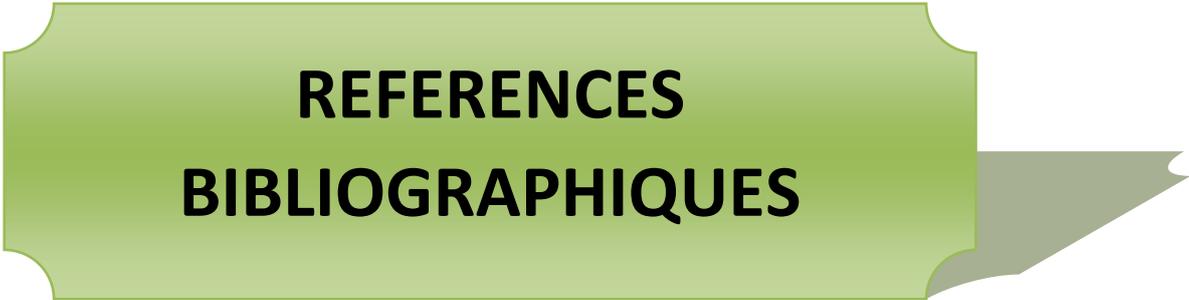
Les résultats de ce travail paraissent encourageants et des évaluations plus approfondies devraient être effectuées pour en faire un candidat médicament.



PERSPECTIVES

Plusieurs perspectives se dégagent à l'issue de ce travail. Nous avons notamment :

- ✓ Les tests d'adhésion à 37°C
- ✓ Les études de libération de l'artémether / luméfantrine à partir de notre formulation en cellule de FRANZ,
- ✓ L'étude du passage membranaire de l'artémether/luméfantrine sur cellules USSING/Dual chamber.
- ✓ l'étude in vitro de l'activité anti plasmodiale du gel
- ✓ l'étude de l'innocuité du gel sur la muqueuse rectale de lapin
- ✓ Les essais de conservation dans le conditionnement primaire
- ✓ Les essais de biodisponibilité sur les animaux.
- ✓ Les essais de stabilité sur une longue durée



**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **OMS.** centre des medias : aide-mémoire, Paludisme n°94 avril 2015.
(Consulté le 12/04/2017) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>
2. **WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva** World Malaria Report 2015. Geneva: WHO – Global Malaria Program, 2015. 242p
www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2015/en
3. **OMS. Genève** Rapport sur le paludisme dans le monde 2016. (consulté le 10/05/2017) <www.who.int/malaria/publications/worldmalaria-report-2016>
4. **OMS.** centre des medias : aide-mémoire, paludisme, n° 94 avril 2017 (consulté le 06/07/2017) : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>
5. **UNICEF,** Côte d'ivoire : santé et nutrition, journée mondiale du paludisme. 2006, (consulté le 06/07/2017) :https://www.unicef.org/cotedivoire/french/health_nutrition_2138.html
6. **COTE D'IVOIRE.** Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte d'Ivoire. Abidjan Directives de prise en charge du paludisme: Septembre 2010 Abidjan: PNLP, 2005.P 1-3.
7. **CHADI FAKIH.** Le Paludisme en Cote d'Ivoire : état des lieux et stratégies de lutte. Sciences pharmaceutiques.2014 dumas-01010221
8. **PIERRE AUBRY, BERNARD-ALEX GAUZERE.** Paludisme actualité 2015. Mise à jour le 03/10/2015
9. **SANTE MEDECINE** : le journal des femmes ; voies rectales-Définition. Novembre 2016

10. **PHILIPPE CAVALIE, ALIA DJERABA.** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Analyse des ventes des médicaments en France en 2013. 24 juin 2014. Page : 1-35

11. **VINCENT JANNIN, GILLES LEMAGNEN, PASCALE GUEROULT, DENIS LARROUTURE,** *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 73, 30 June 2014, Pages 34-49

12. **GUEI – MONIN GABRIELLE MARIE LOVE EMERAUDE,** mise au point d'un hydrogel à base de *sacoglottis Gabonensis* pour le traitement de l'ulcère de buruli. 129 pages. Thèse : UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques de côte d'ivoire. 16 octobre 2013

13. **ARMEL ADJOUA SANDRINE AKA EPOUSE ANY-GRAH,** Développement de systèmes d'administration originaux destinés à la prévention de la contamination par le VIH chez la femme, 210page, Thèse de doctorat ; Université paris sud et Université de Cocody : 14/06/2012

14. **A.A. KOFFI*, F. AGNELYB, G. PONCHELB, J.L. GROSSIORD B,** Modulation of the rheological and mucoadhésive properties of thermosensitive poloxamer-based hydrogels intended for the rectal administration of quinine, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006. 27 : 328–335

15. **ASSOCIATION FRANÇAISE DES ENSEIGNANTS DE PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE (ANOFEL),** paludisme. 2014, 27pages. Disponible sur:
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf> (consulté le 25/05/16)

16. **BRONNER U. ET AL.** Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* after visiting Malaysian Borneo. *Malaria Journal*. 2009 ; 8: 15

17. **MENDIS K, SINA B, MARCHESINI P, CARTER R**, « The neglected burden of Plasmodium vivax malaria », dans *Am J Trop Med*, vol. 64, n^{os} 1-2, p. 97-106, 2001

18. **KELLY H.M., DEASY P.B., ZIAKA et al.** Formulation and preliminary in vivo dog studies of a novel drug delivery system for the treatment of periodontitis *International Journal of Pharmaceutics*. 2004; 274:167-183

19. **BLANCHY S., RAKOTONJANABELO A. RANAIVOSON G.**
Surveillance épidémiologie du paludisme instable Cahier santé ,1993 ,3 (4) : 308-313

20. **GENTILINI M.** Maladies parasitaires: Paludisme. 5^e éd., 2^e tir actualisé. Paris: Flammarion Med Science, 1995. P 91-122.

21. **MILLER S.C., DRABIK B.R.** Rheological properties of poloxamer vehicles. *Int J Pharm*. 1984;18: 269-276

22. **MOUCHET J., CARNEVALE P.ET COLL.** Typologie du paludisme en afrique .Cahier santé, 1993 ,3 (4) : 220-238

23. **BRUCE-CHWATT L., J., BLACK. H., CANFIELD C.J.** chimiothérapie du paludisme OMS Genève, 1984, deuxième édition, 27 ,274P.

24. **CHARMOT G., COULAUP J.P.**, Paludisme. Cahier santé.1993 ; (3): 211-238

25. **MAZIER D.** Cycle et biologie des plasmodiums In : DANIS M,
MOUCHET J. Paludisme. Paris: Ellipses, 1991, 25-33
26. **TOUZE J. E., CHARMOT G.** Le paludisme à Plasmodium falciparum
situation actuelle et perspectives. Cahiers Santé,1993 ,3 (4) : 217-219
27. **COTE D'IVOIRE MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE** Programme
National de Lutte contre le Paludisme en Côte d'Ivoire. Abidjan Rapport
d'activité 2000.Abidjan: PNLP, 2000. 33p
28. **SIMON I., HAY ET AL.** The global distribution and population at risque of
malaria: past, present and future Lancet Infectious Diseases. 2004; 4 (6): 327-
336.
29. **BOUREE.P.**Paludisme In : Abrégés de pathologie médicale TOME II
1995 : 331-342
30. **DEBAT ZOGUEREH. D., DELMONT J .TESTA.J.et al** Etude in vivo de
la chimioresistance de plasmodium falciparum aux amino-4-Quinoleine chez
les enfants contrafricains. MédAfr .Noire, 1998 ; 35(2) : 101-104.
31. **BOUGNOUX M. E., ANCELLE T.** Place de l'artémether parmi les dérivés
du quinghaosu Cahier Santé. 1993 ; 3(4): 308-313
32. **DANIS M.** Symptomatology. In: Danis M., Mouchet J. Paludisme Paris:
Ellipses, 1991. P 87-99

33. DIAGNOSTIC DU PALUDISME.

<http://www.royal.perth.hospitalpalu.fr/> (consulté le 30/05/2015)

34. **COTE D'IVOIRE.** Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte d'Ivoire. Abidjan Directives de prise en charge du paludisme: Septembre 2010 Abidjan: PNLP, 2005. P 1-3.

35. **COTE D'IVOIRE.** Ministère de la Santé Publique. Programme National de Lutte contre le Paludisme en Côte d'Ivoire, Abidjan. Directives Nationales de prise en charge du paludisme. Edition 2013 Abidjan : PNLP, 2013. P 13-19.

36. **KOUAKOU K. B. W** Evaluation in vivo de l'efficacité de la chloroquine et de la sulfadoxine – pyriméthamine Dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants dans le département danané (protocole de 28 jours OMS 1996) Th .Méd .Abidjan, 1999 ,2404 : 128p

37. **KRELO K** Evaluation de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement des accès palustre simples à *Plasmodium falciparum* à Yamoussoukro th méd .Abidjan, 1998 ,2198 : 148p

38. **LA RIVIERE M., BEAUVAIS B., DEBOUIN F .ET COLL** Parasitologie médicale, Ellipses, Paris, 1987, 238p

39. **SERI LOU T.M.C.** Etude in vivo de la sensibilité de Paludisme *falciparum* à la chloroquine chez les Enfants de 0 à 15ans dans la commune de bouaké Th .Pharm ,Abidjan , 1998 , 360 : 115p.

40. **PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUES** © 2013 ELSEVIER
MASSON SAS. Voie d'administration des médicaments (consulté le
27/11/2016):
[http://www.decitre.fr/media/pdf/feuilleter/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294738265.p
df](http://www.decitre.fr/media/pdf/feuilleter/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294738265.pdf)
41. **V. HUE, I. PRUVOST, A. MARTINOT**, Particularités pharmacologiques
de l'enfant. Application à la prescription des médicaments et perfusions
hydro-électrolytiques, 2010, 14 Pages (consulté 27/11/2016) :
[http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Particularites_pharmacologiques_d
e_l_enfant_Application_a_la_prescription_des_medicaments_et_perfusions
hydroelectrolytiques.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Particularites_pharmacologiques_d_e_l_enfant_Application_a_la_prescription_des_medicaments_et_perfusions_hydroelectrolytiques.pdf)
42. **PAWAR S, KUMAR A.** Issues In The Formulation Of Drugs for Oral Use In
Children: Role Of Excipients. Paediatr Drugs 2002; 4(6): 371-79
43. **ELSEVIER MASSON SAS**, Pharmacologie et thérapeutiques © Voies
d'administration des médicaments, 10/2013, 320 pages. Disponible sur :
[http://static.decitre.fr/media/pdf/feuilleter/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294738265.p
df](http://static.decitre.fr/media/pdf/feuilleter/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294738265.pdf) (consulté le 30/05/2015)
44. **DAVIS TM, KARUNAJEEWAHA, ILETTKF.** Artemisin based
combination therapies for uncomplicated malaria. Med J AUST 2005 ;
182 :181-5
45. **PRODUIT ANTI-MALARIQUE** suspension orale (*consulté*
27/11/2016) : [www.advacarepharma.com/fr/antipaludiques/suspensions-
orales/item/244-artemether-lumefantrine-powder-for-suspension-
manufacturer-china-india.html](http://www.advacarepharma.com/fr/antipaludiques/suspensions-orales/item/244-artemether-lumefantrine-powder-for-suspension-manufacturer-china-india.html)

46. **PRESS RELEASES OTHER LANGUAGES**, Coarsucam[®]
(artésunate/amodiaquine), première association à dose fixe antipaludique à obtenir la Préqualification de l'OMS – Une avancée significative pour un accès plus important à ce médicament contre le paludisme, Paris, France et Genève, Suisse – 16 octobre 2008
47. **ZANI B, GATHU M, DONEGAN S, OLLIARO PL, SINCLAIR D.**, Infectious diseases group. La dihydroartémisinine-pipéraquline pour le traitement du paludisme non compliqué. 20 janvier 2014. Disponible sur : [www.cochrane.org/fr /CD010927/la dihydroartemisinine-piperaquine-pour-le-traitement-du-paludisme-non compliqué](http://www.cochrane.org/fr /CD010927/la-dihydroartemisinine-piperaquine-pour-le-traitement-du-paludisme-non-compliqué) (*consulté le 27/11/2016*)
48. **ARNAUD P, BRION F.** Formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant : aspects galéniques, pharmaceutiques et réglementaires. In : Autret E, Aujard Y, Lenoir G, Paris, Flammarion Médecine-Sciences 1992 : 41-47. "Artemisinin Derivatives". In: "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 13 avril 2007 : 8 pages
49. **AUTRET-LECA E, BENSOUA-GRIMALDI L, LE GUELLEC C, JONVILLE-BERA AP.** L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. ArchPed 2006 ; 13 :181-5
50. **ISABELLA DE GRORGI**, Sécurité d'administration et de préparation des médicaments en pédiatrie. Genève, janvier 2005. 172 pages
51. **WORLD HEALTH ORGANIZATION GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALARIA. GENEVA, SWITZERLAND : WORLD HEALTH ORGANIZATION**, 2006 www.medicinescomplete.com consulté le 13 Avril 2007 : 8 pages

52. **AGENCE DE SANTE PUBLIQUE DU CANADA**, Recommandations canadiennes pour la prévention et le traitement du paludisme (Malaria) chez les voyageurs internationaux, Juin 2009, Volume 3581
53. **PHARMACIE N°1 de la santé en ligne**
(consulté 27/11/2016) : www.1001pharmacies.com/moustidose-lotion-repulsive-zones-infestees-125ml-p11958
54. **LES ESPERTS OOREKA**, digestion, tube digestif : le rectum (consulté le 31/12/2016) : <https://digestion.ooreka.fr/comprendre/rectum>
55. **WIKIPEDIA. rectum**, (consulté le 31/12/2016) <https://fr.wikipedia.org/wiki/Rectum>
56. **H.E. VAN, A.G. DE BOER, D.D. BREIMER**, Pharmacokinetics of rectal drug administration, part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs, Clin. Pharmacokinet. 21 (1991) P11–26
57. **J.H. RYTTING, J.A. FIX**, Drug delivery rectal route, in: J. Swarbrick, J.C. Boylan (Eds.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker, Inc., New York, 2002, pp. 932–944.
58. **J-L. CHARRITAT** Les particularités de la Proctologie Infantile Les particularités de la Proctologie Infantile Les particularités de la Proctologie Infantile, 13 Mars 2001
59. **J.M. AIACHE, R. RENOUX, D. FISTRE**, History of the suppository form [Historique de la forme suppositoire], in: B. Glas, C.J. de Blaeu (Eds.), Rectal Therapy: Proceedings of the Symposium on the Advantages and Problems Encountered in Rectal Therapy, J. R. Prous Publishers, Barcelona, 1984, pp. 5–8.)

60. **N.J.B.G. GUIBOURG, N.E. HENRY**, Pharmacopée Raisonée ou Traité de Pharmacie Pratique et Théorique, Mequignon-Marvis, Père et Fils, Paris, 1841
61. **J.T. GWATHMEY**, Rectal administration of evipal soluble. A safe, reversible and controllable preanesthetic medication a preliminary report, *Am. J. Surg.* 32 (1936) 411–416)
62. **VINCENT JANNIN, GILLES LEMAGNEN, PASCALE GUEROULT, DENIS LARROUTURE**, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 73, 30 June 2014, Pages 34-49
63. **RAPPORT D'UNE CONSULTATION INFORMELLE DE L'OMS**, suppositoire d'artémisinine : utilisation des suppositoires à base d'artémisinine dans la prise en charge du paludisme grave, 27-28 mars 2006
64. **JULIA K. NUNES, COLLEEN WOODS, TERRELL CARTER, THERESA RAPHAEL, MERRIBETH J. MORIN, DIADIERDIALLO, DIDIER LEBoulLEUX, SANJAY JAIN, CHRISTIAN LOUCQ, DAVID C. KASLOW, ASHLEY J.** *Birkett Vaccine*, Volume 32, Issue 43, 29 September 2014, Pages 5531-5539
65. **MÉNARD R.** *Medicine: knockout malaria vaccine? Nature.* 2005 Jan 13;433(7022):113-4
66. **HARRIS D, ROBINSON J R.** Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity. *J Pharm Sci* 1992; 81:1-10
67. **CHIEN Y W, LEE Y.** Oral mucosal controlled delivery of LHRH by bilayer mucoadhesive polymer systems. *J Control Release* 1995; 37(3):251-261.

68. **GIUNCHEDI P, JULIANO C, GAVINI E, COSSU M, SORRENTIM.** Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug-loaded chitosan microspheres. *EurJ Pharm Biopharm* 2002; 53:233-239.
69. **LLABOT J M, MANZO R H, ALLEMANDI D A.** Double layered mucoadhesive tablets containin gnystatin. *AAPS PharmSciTech*2002; 3(3):E22. Loebstein R, Vohra S, Koren G. Drug Therapy In Pediatric Patients. In Melman And Morrelli'ss Clinical Pharmacology. Ed Carruthers S Et Al, 4th Ed, 2000
70. **MARTIN L, WILSON C G, KOOSHA F, UCHEGBU I F.** Sustained buccal delivery of the hydrophobic drug denbufylline using physically cross-linked palmitoyl glycol chitosan hydrogels. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; 55:35-45
71. **MINGHETTI P, COLOMBO A, MONTANARI L, GAETA GM, GOMBOS F.** Buccoadhesive slow-release tablets of acitretin: Design and '*in vivo*' evaluation. *Int J Pharm* 1998; 169(2):195-202
72. **MUNDAY D L, PARK C R,** Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. *Int J Pharm* 2002; 237:215-226.
73. **LOPEZ C R, PORTERO A, VILA-JATO J L, ALONSO M J.** Design and evaluation of chitosan/ethylcellulose mucoadhesive bilayered devices for buccal drug delivery. *J ControlRelease*1998; 55:143-152
74. **PRAMODKUMAR T M, DESAI K G H, SHIVAKUMAR H G.** Buccal permeation enhancers. *Ind J Pharm Edu* 2002; 36:147-151.

75. **DAVIS S , DALY P B, KENNERLEY J W, FRIER WILSON C G.** Controlled Release nitroglycerine in Buccal and oral Form. *Advanced Pharmacotherapy* 1982; 1: 17.
76. **SCHOR J M, DAVIS S S, NIGALAYE A, BOLTON S.** *Drug DevInd Pharm* 1983; 9:1359-1377
77. **ISHIDA M, VAMBU N, VAGAI R. HIGHLY VISCOUS** gel ointment containing carbopol for application to the oral mucosa. *Chem Pharm Bull* 1983; 31:4561-456
78. **BREMECKER K D, STREMPER H, KLEIN G.** Novel concept for a mucosal adhesive ointment. *J Pharm Sci* 1984; 73:548-552
79. **PARTENARIAT AVEC UNE ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE PRODUISANT LA PLUS PURE DES FORMES BIO-ADHESIFS,** 13 septembre 2013
80. **PHARMACIE GALENIQUE:** gel, modification de cette page le 3/03/2017 (consulté le 03/12/2016): <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gel>
81. **K. ALMDAL, J. DYRE, S. HVIDT, O. KRAMER** Towards a phenomenological definition of the term 'gel' Original Research Article *Polymer Gels and Networks, Volume 1, Issue 1, 1993, Pages 5-17* S 1996) **Th . Méd .Abidjan, 1999 ,2404 : 128p**
82. **SALERNO C, CARLUCCI, A., AND BREGNI, C.** Study of In Vitro Drug Release and Per cutaneous Absorption of Fluconazole from Topical Dosage Forms. *AAPS Pharm SciTech.* 2010; 11(2):986-93.

83. **BABOOTA S, SHAKEEL, F., AHUJA, A., ALI, J., SHAFIQ, S.** Design, development and evaluation of novel nano-emulsion formulations for transdermal potential of celecoxib. *Actapharmaceutica*. 2007; 57 (3):315-32. E pub 2007/09/20
84. **UR-REHMAN TT, S. AND GRÖBNER, G.** Chitosan in situ gelation for improved drug loading and retention in poloxamer 407 gels. *International journal of pharmaceutics*. 2011;409(1-2):19-29
85. **CHOI HG, OH, Y. K. AND KIM, C. K.** In situ gelling and mucoadhesive liquid suppository containing acetaminophen: enhanced bioavailability. *International journal of pharmaceutics*. 1998;165(1):23-32.
86. **MIYAZAKI S, SUISHA, F., KAWASAKI, N., SHIRAKAWA, M., YAMATOYA, K., AND ATTWOOD, D.** Thermally reversible xyloglucan gels as vehicles for rectal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 1998; 56(1-3):75-8
87. **MORSHED KM, JAIN, S. K. AND MCMARTIN, K. E.** Acute Toxicity of Propylene Glycol - an Assessment Using Cultured Proximal Tubule Cells of Human-Origin. *Fund Appl Toxicol*. 1994;23(1):38-43.
88. **CHO H-J, BALAKRISHNAN, PRABAGAR.,PARK, EUN-KYOUNG.,SONG, KI-WON.,HONG, SOON-SUN.,JANG, TAE-YOUNG.,KIM, KYU-SUNG.,CHUNG, SUK-JAE.,SHIM, CHANG-KOO.,KIM, 96 Dae-Duk.** Poloxamer/cyclodextrine/chitosan-based thermo reversible gel for intranasal delivery of fexofenadine hydrochloride. *J Pharm Sci*. 2011; 100(2):681-91.

89. **GANDRA, SARATH CHANDRA**, "The preparation and characterization of poloxamer-based temperature-sensitive hydrogels for topical drug delivery" (2013). *Theses and Dissertations*. Paper 75.
90. **BALOGLUE, KARAVANA SY, SENYIGIT ZA, GUNERI T.** Rheological and mechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. *Pharmaceutical development and technology*. 2011;16(6):627-36. E pub 2010/08/19.
91. **QIU Y, PARK K.** Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Adv Drug Deliver Rev*. 2012;64:49-60
92. **AMIN S, RAJABNEZHAD S, KOHLI K.** Hydrogels as potential drug delivery systems. *Sci Res Essays*. 2009; 4(11):1175-83.
93. **JONES DS, BRUSCHI, M. L., DE FREITAS, O., GREMIAO, M. P., LARA, E. H. AND ANDREWS, G. P.** Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of their more sponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. *International journal of pharmaceutics*.2009; 372(1-2):49-58. E pub 2009/05/12
94. **DUMORTIER G, GROSSIORD, J. L, AGNELY, F., CHAUMEIL, J. C.** A review of poloxamer407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res*. 2006; 23(12):2709-28. Epub 2006/11/11.
95. **SAGRADO F., GUZMAN M., MOLPECERES J. ET AL.** Pluronic copolymer - characteristics, properties and pharmaceutical applications. *Pharmaceutical Technology Europe*, 1994. P38-44; 46-56

96. **SCHMOLKA I. R.** Artificial skin I. Preparation and properties of pluronics F-127 gels for treatments of burns. *J Biomed Mater Res.* 1972; 6: 571-582
97. **BASF. Ludwigshafen** Pluronic® and tetronic® surfactants. *Performance chemicals BASF.* Ludwigshafen: BASF. P1-37
98. **Pereira et al, Quim nova ; Formulation and characterization of poloxamer 407 : thermosensible gel containing polymeric microparticles and hyaluronic acid.** 2013 Vol 36 N° 8 1121-1125
99. **CHANG J.Y., OH Y.K., CHOI H., ET AL.** Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions. *Int.J. Pharm.* 2002a, 241, 155–163.
100. **KELLY H.M., DEASY P.B., ZIACA et al.** Formulation and preliminary in vivo dog studies of a novel drug delivery system for the treatment of periodontitis *International Journal of Pharmaceutics.* 2004; 274:167-183
101. **GILBERT, J. C., HADGRAFT, J., BYE, A., AND BROOKES, L. G.,** *INT. J. PHARM.* 32,-223 (1986)
102. **JUHASZ, J., LENAERTS, V., RAYMOND, P., AND ONG, H.,** *Biomaterials* 10, 265 (1989)
103. **MIYAZAKI, S., TAKEUCHI, C., YOKOUCHI, C., AND TAKADA, M.,** *CHEM. Pharm. Bull.* 32(10), 4205 (1984)

104. **MAËLENN AUFRAY.** fascicule : Adhésion et Adhérence des Matériaux, 6 octobre 2009. 28 Pages
105. **LONGER M.A., ROBINSON J.R.** Fundamental aspects of bioadhesion. *Pharm Int.* 1986; 7: 114–117
106. **AHUJA A., KHAR R.K., ALI J.** Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997; 23: 489–515
107. **GU J.M., ROBINSON J.R., LEUNG S.H.** Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces: structure–property relationships. *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 1998; 5: 21–67
108. **HUANG Y., LEOBANDUNG W., FOSS A., PEPPAS N.A.** Molecular aspects of muco and bioadhesion: tethered structures and site-specific surfaces. *J. Control. Release.* 2000; 65: 63–71
109. **PEPPAS N.A., BURI P.A.** Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *J. Control. Release.* 1985; 2: 257–275
110. **PARK YJ, YONG, C. S., KIM, H. M., RHEE, J. D., OH, Y. K., KIM, C. K. AND CHOI, H. G.** Effect of sodium chloride on the release, absorption and safety of diclofenac sodium delivered by poloxamer gel. *Int J Pharm.* 2003; 263(1-2):105-11. E pub 2003/09/05.
111. **AHAGON A., GENT A.N.** Effect of interfacial bonding on the strength of adhesion. *J. Polym. Sci. Polym. Phys.* 1975; 13:1285–1300

112. **VAN WACHEM P.B., BEUGELING T., FEIJEN J. ETAL**
.Interaction of cultured human endothelial cells with polymeric surfaces of different wettabilities. *Biomaterials*. 1985; 6: 403–408
113. **KR KAMATH, K PARK.** Mucosal Adhesive Preparations. In
Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Swarbrick J, Boylon J.C. 1st
Eds. Vol-10, Marcel Dekker, New York, **1994**, 133.
114. **LEE J.W., PARK J.H., ROBINSON J.R.** Bioadhesive-based dosage
forms: the next generation. *J. Pharm. Sci.* 2000; 89: 850-866
115. **FLEMMING M., KIRSTEN E., JOHN D.S.** A rheological assessment
of the nature of interactions between mucoadhesive polymers and a
homogenised mucus gel. *Biomaterials*. 1998; 19: 1083-1092
116. **PIFFERI, G., RESTANI, P.** The safety of pharmaceutical excipients.
Farmaco, 2003, 58, 541-550
117. **TEJ PRATAP SINGH1*, RAKESH KUMAR SINGH1, JIGAR N
SHAH2 AND TEJAL A MEHTA2** ;International Journal of Pharmacy and
Pharmaceutical Sciences : mucoadhesive bilayer buccal patches of verapamil
hydrochloride: formulation development and characterization, Vol 6, Issue 4,
2014
118. **MOUCHET J., CARNEVALE P.ET COLL.** Typologie du paludisme
en afrique .*Cahier santé*, 1993 ,3 (4) : 220-238

119. **LOYEL V ALLEN JR, NICHOLAS G POPOVICH, HOWARD C ANSEL.** ANSEL'S Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 9th edition, Wolters Kluwer (India), 2010: 184-271& 331-375 pp
120. **GUPTA A, GARG S, KHAR RK.** Measurement of Bioadhesive Strength of Mucoadhesive buccal Tablets: Design of an In Vitro Assembly. Indian Drugs, 1993, 30 (4), 152–155.
121. **JEEVAN SEN, SUJIT PILLAI, GOPKUMAR P, AND SRIDEVI G***, Formulation and Evaluation of Mucoadhesive *In-situ* Gel for Site-Specific Delivery of Clotrimazole, Volume 2 | Issue 3 | July - September, 2014 ,Page 4
122. **SHIN SC, CHO CW, CHOI HK.** Permeation of piroxicam from the poloxamer gels. Drug development and industrial pharmacy. 1999; 25(3):273-8. Epub 1999/03/11.
123. **HURLER J, ENGESLAND, A., KERMANY, B. P. AND SKALKO-BASNET, N.** Improved texture analysis for hydrogel characterization: Gel cohesiveness, adhesiveness, and hardness. J Appl Polym Sci. 2012;125(1):180-8.
124. **NALBANDIAN RM, HENRY RL, WILKS HS.** Artificial skin. II. Pluronic F-127 Silver nitrate or silver lactate gel in the treatment of thermal burns. Journal of biomedical materials research. 1972; 6 (6):583-90. Epub1972/11/01.
125. **VEYRIES ML, COUARRAZE, G., GEIGER, S., FAURISSON, F. AND ROUVEIX, B.** Controlled release of vancomycin from Poloxamer 407 gels. Int J Pharm. 1999; 192(2):183-93.

126. **RYU JM, CHUNG, S. J., LEE, M. H., KIM, C. K. AND SHIM, C. K.** Increased bioavailability of propranolol in rats by retaining thermally gelling liquid suppositories in the rectum. *Journal of Controlled Release*. 1999;59(2):163-72
127. **ROWLEY JA, MADLAMBAYAN G, MOONEY DJ.** Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. *Biomaterials*. 1999;20(1):45-53. E pub1999/01/23
128. **WEI G, XU, H., DING, P. T., LI, S. M. AND ZHENG, J. M.** Thermosetting gels with Modulated gelation temperature for ophthalmic use: the rheological and gamma Scintigraphic studies. *Journal of Controlled Release*. 2002;83(1):65-74.
129. Masse molaire calculée d'après « Atomic weights of the elements 2007 » [archive], sur www.chem.qmul.ac.uk.
130. bibliothèque de l'OMS. Fiche modèle OMS d'information à l'usage des prescripteurs : médicaments utilisés en parasitologie- 2^{ème} édition Genève 1997 p 54-55
131. Luméfantine [archive] sur le site web [archive] du dictionnaire Vidal des spécialités pharmacologiques
132. Fiche de produit : Beurre de karité brute non raffiné, extraction naturelle, origine Burquina faso. (Consulté le 09/07/2017) : www.ceci.ca/assets/uploads/PDF-FR/Karite/DOSSIERPRODUITBEURREDEKARITE.pdf

133. **OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS**, Water Solubility, Adopted by the Council on 27th July 1995
134. **A.LE HIR | J-C.CHAUMEIL | D.BROSSARD**. PHARMACIE GALENIQUE : bonne pratique de fabrication des médicaments ; elvier masson . parue le 10/2016 (10^{ème} édition)
135. **ANIMALRESEARCH.INFO**, la ressource mondiale en matière de preuve scientifiques sur l'expérimentation animale. Conception et analyse de l'expérimentation. Disponible sur :
<http://www.animalresearch.info/fr/concevoir-la-recherche/animaux-de-recherche/le-lapin/>(consulté le 02/12 /2016)
136. **PHARMA –FLASH**, Interaction des médicaments avec l'alimentation, volume 29, N°5,2002
137. **ABIESSENCE SARL**, Fiche technique du Beurre de karité biologique, Produit issu de l'agriculture certifié par Ecocert SAS F 32600. Mise en ligne 01/01/2007-
MAJ:27/09/2010disponible:http://abiessencepro.com/sites/abiessencepro/IMG/pdf/FT_BEURRE_DE_KARITE.Pdf (consulté le 3/12/2016)
138. **JANPETER A. H. JANTZENIRENE TZANOVA,PETER K. WITTON,ANKE M. KLEIN** ; canadian journal anaesthesia : Rectal pH in children, November 1989, Volume 36, Issue 6, pp 665–667
139. **ANNE-MARIE PENSE-L'HERITIER. Lavoisier** Conception des produits cosmétiques. La formulation. Paru le 10/2015 (2eme édition)



ANNEXES



ANNEXE I : micro vortex herdolph RZR1



ANNEXE II : Rhéomètre ARG2



ANNEXE III: Texturomètre TA1



ANNEXE IV: Viscosimètre type HAAKE



ANNEXE V: HPLC type water



ANNEXE VI: Spectrophotomètre UV – visible specord plus

RESUME

Justification :

Le paludisme est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*. Malgré les progrès importants qui ont été réalisés grâce à plusieurs mesures de lutte contre le paludisme, l'OMS (2015) a dénombré environ 3,2 milliards de personnes exposés dans le monde avec 212 millions de cas soit 429.000 décès dont plus des deux tiers (303.000) sont attribués aux enfants de moins de 5 ans. En Afrique subsaharienne l'OMS a estimé 76% le nombre de cas et 75% le nombre de décès. A l'heure actuelle il existe plusieurs offres thérapeutiques à base de combinaison thérapeutique d'artémisinine (CTA) pour la prise en charge du paludisme chez l'enfant, notamment des formulations orales, injectable, rectales. Cependant ces traitements se heurtent à de nombreux facteurs limitants tels que les vomissements, la diarrhée, le rejet et les douleurs. C'est ainsi que notre équipe de recherche s'est intéressée à la mise au point des formes mucoadhésives antipaludiques.

Objectif :

L'objectif de ce travail est de mettre au point une forme mucoadhésive rectale à base de CTA pour la prise en charge du paludisme chez l'enfant.

Matériels et Méthodes :

Nous avons réalisé des formulations à base de Poloxamer 407, carboxyméthylcellulose, beurre de karité, et / ou artémether - luméfantine.

Les essais rhéologiques préliminaires effectués à l'aide d'un rhéomètre ARG2 nous ont permis de sélectionner la formulation adéquate à base de P407/BK/CMC/A-L (20%/12%/0,5%/0,7%-4%) (m/m). Ce gel a été soumis à des essais macroscopiques, physico-chimiques. Des études rhéologiques et d'adhésion ont été réalisées grâce à un viscosimètre type HAAKE et un Texturomètre TA1. Le dosage des PA a été effectué à l'aide d'un spectrophotomètre UV visible type specord plus et d'un HPLC Type water 2695. Enfin l'étude de stabilité sur 28 jours a été réalisée.

Résultats

Les essais de pré-formulation et formulation effectués, nous ont permis d'identifier une formulation à base de P407 20% / BK 12% / CMC 0,5% / artémether 0,7% et luméfantine 4%. Nous avons démontré que notre formulation était homogène, viscoélastique, rhéofluidifiant, thixotrope et thermosensible avec une $T_{gel} = 20^{\circ}C \pm 1^{\circ}C$. Le pH de notre formulation était de 6,34 à $25^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ et de 6,29 à $37^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$. Le gel a présenté de bonnes propriétés d'adhésion. Le dosage des PA nous a permis de quantifier l'artémether et la luméfantine. Enfin notre gel est resté stable pendant 28 jours de conservation et idéalement à la température de $25^{\circ}C$. Par ailleurs, la présence d'artémether/luméfantine dans cette formulation n'a pas modifié le comportement rhéologique, mais a considérablement amélioré les propriétés d'adhésion de ce gel.

Conclusion :

Les résultats de ce travail paraissent encourageants et des évaluations plus approfondies devraient être effectuées pour en faire un candidat médicament.

Mots clés : gel, mucoadhesif, paludisme, CTA, rectal, enfant