MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL





N°.....

Année: 2017 – 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

GAMENE LEGRE AMOIN LYDIE

DEVELOPPEMENT D'UN GEL VAGINAL A BASE D'ANTIBIOTIQUE POUR LE TRAITEMENT DE LA GONOCOCCIE

Soutenue publiquement le

Composition du jury

Président : Madame AKE MICHELE, Professeur titulaire

Directeur de thèse : Monsieur KOFFI ARMAND, Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs : Madame SANGARE-TIGORI, Maître de Conférences Agrégé

Monsieur BONY NICAISE, Maître de Conférences 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

II. ADMINISTRATION

Directeur Professeur KONE-BAMBA Diénéba

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

Sous-Directeur Chargé de la Recherche Professeur Ag DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. Biochimie et Biologie Moléculaire

M. DANO Djédjé Sébastien Toxicologie.

INWOLEY Kokou André Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba Pharmacognosie

M. KOUADIO Kouakou Luc Hydrologie, Santé Publique

Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle Pharmacologie

M. MALAN Kla Anglade Chimie Ana., contrôle de qualité

MENAN Eby Ignace Parasitologie - Mycologie

MONNET Dagui Biochimie et Biologie Moléculaire

Mme SAWADOGO Duni Hématologie

M. YAVO William Parasitologie - Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues Biochimie et Biologie moléculaire

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

M. AMARI Antoine Serge G. Législation

AMIN N'Cho Christophe Chimie analytique

BONY François Nicaise Chimie Analytique

DALLY Laba Ismael Pharmacie Galénique

DEMBELE Bamory Immunologie

DJOHAN Vincent Parasitologie - Mycologie

GBASSI K. Gildas Chimie Physique Générale

Mme IRIE-N'GUESSAN Amenan Pharmacologie

M. KOFFI Angely Armand Pharmacie Galénique

Mme KOUAKOU-SACKOU Julie Santé Publique

M. 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

Mmes POLNEAU-VALLEE Sandrine Mathématiques-Statistiques

SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie

M. YAPI Ange Désiré Chimie organique, chimie thérapeutique

ZINZENDORF Nanga Yessé Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

M. ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Immunologie

AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

ALLA-HOUNSA Annita Emeline Sante Publique

M ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie - Mycologie

Mmes AYE-YAYO Mireille Hématologie

BAMBA-SANGARE Mahawa Biologie Générale

BARRO-KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie

M. CABLAN Mian N'Ddey Asher Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

Mmes DIAKITE Aïssata Toxicologie

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

M. KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie

Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine Santé publique

M. KONAN Konan Jean Louis Biochimie et Biologie moléculaire

Mmes KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie

KOUASSI-AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

M. MANDA Pierre Toxicologie

N'GUESSAN Alain Pharmacie Galénique

Mme VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie

M. YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

4- ASSISTANTS

M. ADIKO Aimé Cézaire Immunologie

AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie

Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Pharmacognosie

ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation

APETE Sandrine Bactériologie-Virologie

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Santé publique

BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J. Hématologie

M. BROU Amani Germain Chimie Analytique

BROU N'Guessan Aimé Pharmacie clinique

COULIBALY Songuigama Chimie organique, chimie thérapeutique

M. DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie

DJATCHI Richmond Anderson Bactériologie-Virologie

Mmes DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Hématologie

DOTIA Tiepordan Agathe Bactériologie-Virologie

M. EFFO Kouakou Etienne Pharmacologie

Mme KABLAN-KASSI Hermance Hématologie

M. KABRAN Tano Kouadio Mathieu Immunologie

KACOU Alain Chimie organique, chimie thérapeutique

KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacologie

KOFFI Kouamé Santé publique

KONAN Jean Fréjus Biophysique

Mme KONE Fatoumata Biochimie et Biologie moléculaire

M. KOUAHO Avi Kadio Tanguy Chimie organique, chimie thérapeutique

KOUAKOU Sylvain Landry Pharmacologie

KOUAME Dénis Rodrigue Immunologie

KOUAME Jérôme Santé publique

KPAIBE Sawa Andre Philippe Chimie Analytique

Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Bactériologie-Virologie

M. LATHRO Joseph Serge Bactériologie-Virologie

MIEZAN Jean Sébastien Parasitologie-Mycologie

N'GBE Jean Verdier Toxicologie

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Chimie organique, chimie thérapeutique

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence Pharmacie Galénique

N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia Législation

ODOH Alida Edwige Pharmacognosie

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Biochimie et Biologie moléculaire

SICA-DIAKITE Amelanh Chimie organique, chimie thérapeutique

TANOH-BEDIA Valérie Parasitologie-Mycologie

M. TRE Eric Serge Chimie Analytique

Mme TUO Awa Pharmacie Galénique

M. YAPO Assi Vincent De Paul Biologie Générale

Mme YAPO-YAO Carine Mireille Biochimie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mme ADIKO N'dri Marcelline Pharmacognosie

OUATTARA N'gnôh Djénéba Santé publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa Professeur Titulaire

Feu YAPO Abbé Etienne Professeur Titulaire

Feu OUATTARA Lassina Professeur Titulaire

Feu COMOE Léopold Maître de Conférences Agrégé

Feu GUEU Kaman Maître Assistant

Feu ALLADOUM Nambelbaye Assistant

Feu COULIBALY Sabali Assistant

Feu TRAORE Moussa Assistant

Feu YAPO Achou Pascal Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

M. DIAINE Charles Biophysique

OYETOLA Samuel Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

M. KOUAKOU Tanoh Hilaire Botanique et Cryptogamie

YAO N'Dri Athanase Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

4- NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSI Daniel Ferdinand Secourisme

COULIBALY Gon Activité sportive

DEMPAH Anoh Joseph Zoologie

GOUEPO Evariste Techniques officinales

Mme KEI-BOGUINARD Isabelle Gestion

MM KOFFI ALEXIS Anglais

KOUA Amian Hygiène

KOUASSI Ambroise Management

N'GOZAN Marc Secourisme

KONAN Kouacou Diététique

Mme PAYNE Marie Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

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

Professeur LOUKOU Yao Guillaume Maître de Conférences Agrégé

Chef de département

Professeurs OUASSA Timothée Maître de Conférences Agrégé

ZINZENDORF Nanga Yessé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher Maître-Assistant

KOUASSI AGBESSI Thérèse Maître-Assistant

APETE Sandrine Assistante

DJATCHI Richmond Anderson Assistant

DOTIA Tiepordan Agathe Assistante

KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Assistante

LATHRO Joseph Serge Assistant

II. <u>BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE</u> <u>LAREPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE</u>

Professeur MONNET Dagui Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. Professeur Titulaire

AHIBOH Hugues Maître de Conférences Agrégé

AKE-EDJEME N'Guessan Angèle Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KONAN Konan Jean Louis Maître-Assistant

YAYO Sagou Eric Maître-Assistant

KONE Fatoumata Assistante

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Assistante

YAPO-YAO Carine Mireille Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni Professeur Titulaire

Chef du Département

Professeurs INWOLEY Kokou André Professeur Titulaire

DEMBELE Bamory Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Maître-Assistant

ADJAMBRI Adia Eusebé Maitre-Assistant

AYE-YAYO Mireille Maitre-Assistant

BAMBA-SANGARE Mahawa Maitre-Assistant

ADIKO Aimé Cézaire Assistant

DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Assistante

KABLAN-KASSI Hermance Assistante

KABRAN Tano K. Mathieu Assistant

KOUAME Dénis Rodrigue Assistant

N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. Assistante

YAPO Assi Vincent De Paul Assistant

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

Professeur MALAN Kla Anglade Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs AKE Michèle Professeur Titulaire

AMIN N'Cho Christophe Maître de Conférences Agrégé

BONY Nicaise François Maître de Conférences Agrégé

GBASSI Komenan Gildas Maître de Conférences Agrégé

Docteurs BROU Amani Germain Assistant

KPAIBE Sawa André Philippe Assistant

TRE Eric Serge Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Docteur COULIBALY Songuigama Assistant

KACOU Alain Assistant

KOUAHO Avi Kadio Tanguy Assistant

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Assistant

SICA-DIAKITE Amelanh Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs YAVO William Professeur Titulaire

DJOHAN Vincent Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ANGORA Kpongbo Etienne Maître-Assistant

BARRO KIKI Pulchérie Maître-Assistant

KASSI Kondo Fulgence Maître-Assistant

KONATE Abibatou Maître-Assistant

VANGA ABO Henriette Maître-Assistant

MIEZAN Jean Sébastien Assistant

TANOH-BEDIA Valérie Assistante

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

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Maître de Conférences Agrégé

DALLY Laba Ismaël Maître de Conférences Agrégé

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

N'GUESSAN Alain Maître-Assistant

ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille Assistante

LIA Gnahoré José Arthur Attaché de recherche

NGUESSAN Kakwokpo Clémence Assistante

N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia Assistante

TUO Awa Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire

Chef de Département

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Maître-Assistant

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Maître-Assistant

ADIKO N'dri Marcelline Chargée de recherche

AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Assistante

ODOH Alida Edwige Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs ABROGOUA Danho Pascal Professeur Titulaire

Chef de Département

KOUAKOU SIRANSY N'doua G. Professeur Titulaire

IRIE N'GUESSAN Amenan G. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AMICHIA Attoumou M Assistant

BROU N'Guessan Aimé Assistant

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Assistant

EFFO Kouakou Etienne Assistant

KAMENAN Boua Alexis Assistant

KOUAKOU Sylvain Landry Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur POLNEAU-VALLEE Sandrine Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Docteur KONAN Jean-Fréjus Maître-Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc Professeur Titulaire

Chef de département

DANO Djédjé Sébastien Professeur Titulaire

OGA Agbaya Stéphane Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU-SACKOU J. Maître de Conférences Agrégé

SANGARE-TIGORI B. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane Maître-Assistant

MANDA Pierre Maître-Assistant

DIAKITE Aissata Maître-Assistante

HOUNSA-ALLA Annita Emeline Maître-Assistante

KONAN-ATTIA Akissi Régine Maître-Assistante

OUATTARA N'gnôh Djénéba Chargée de Recherche

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Assistant

KOFFI Kouamé Assistant

NGBE Jean Verdier Assistant



L'alphabet ne pourrait contenir les mots qu'il faut ...

Ces mots ne sauraient traduire la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout humblement que...

Je dédie cette thèse...



A MON SEIGNEUR ET SAUVEUR, JESUS CHRIST

Je veux chanter à jamais les bontés de l'Eternel et proclamer d'âge en âge sa fidélité.

Proverbe 89/2

Merci à toi Seigneur pour tout le soutien et la grâce que tu m'as accordé tout au long de cette formation. Je ne me lasserais de t'exprimer toute ma reconnaissance...



A ma très chère mère KOUADIO Amenan Jeannette épse GAMENE

Tu es et tu seras toujours mon premier soutien. Tes prières et tes bénédictions m'ont permis de mener à bien mes études. Sois heureuse maman car Dieu t'a exaucée, cette thèse est le fruit de ton soutien indéfectible.

Aucune dédicace ne serait assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu ne cesses de faire pour nous. Puisse Dieu t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Je ne te dirais jamais assez combien je t'aime, maman chérie.

A mon très cher père GAMENE Legre Joachim

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte.

Grâce à ta bienveillance, ton encouragement et tes prières j'ai pu terminer mes études dans l'enthousiasme. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi.

Reçois ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon amour.

Au-delà de cette thèse, je te rendrais toujours fier de moi papa.

A mes parents adoptifs

Papa DJEDJAGNE Sylvain et son épouse maman Christelle DJEDJAGNE, vous avez toujours cru en moi, m'avez adopté sans même vous focaliser sur ce que je serais aujourd'hui, vos prières m'ont accompagnées tout au long de mon parcours, vous m'avez encouragés.

Sans vos précieux conseils, vos prières et votre générosité, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'études. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection et de ma profonde gratitude à votre égard.

Amon frère Justus, et a mes sœurs Syntiche, Mytilène, Parfaite, Aimée et fidele

Justus, je te dédie ce travail en guise d'inspiration toi qui a aussi fait le choix d'embrasser la même carrière que ta sœur aînée. Merci de me prendre en exemple.

Syntiche, Mytilène, Parfaite, Aimée et Fidèle, recevez ce travail comme une source de motivation. Puisse ce travail être pour vous un défi à relever...

Que le Seigneur vous bénisse au-delà de vos espérances.

Amon époux, Gilles Romain BAILLY

La vie nous surprend au moment où nous nous y attendons le moins. Je remercie le Seigneur d'avoir guidé mes pas vers toi.

Une nouvelle vie commence pour nous, puisse Dieu nous guider sur la voie qui mène au bonheur.

Je te dédie cette thèse avec tout mon amour. Je t'aime

A ma belle famille,

Votre soutien a été d'un grand apport durant mon cursus universitaire. Je ne saurais donc trouver les mots adéquats pour vous exprimer toute ma reconnaissance.

A mon parrain, Dr KOBENAN

Tu es mon mentor, mon coach.

Je te dédie cette thèse, je sais que tu es fier de moi.

Ama marraine, Dr Mariette GOKPEYA epse BEDIAKON

Mon aînée et mon modèle, je te remercie infiniment pour ta présence dans ma vie, ton écoute, tes conseils avisés, pour m'avoir surtout ouvert les portes de ta maison.

Je te dédie cette thèse, gage de tout l'amour et de l'affection que je te porte.

Ames amis,

Je tiens à vous remercier pour tout le soutien que vous n'avez cessé de m'apporter. Dieu saura vous le rendre.

Aux membres de la 33 ème promotion de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et biologiques d'Abidjan la PTE

Je vous remercie pour votre soutien fraternel. Merci de m'avoir donné l'amour du travail bien fait. Continuons d'être un model pour nos cadets en matière de cohésions, de travail et d'unité.

Que Dieu continue d'étendre nos limites.

A tous ceux que je n'ai pas nommément cités,

Je vous prie de bien vouloir me pardonner. Sachez que je vous porte individuellement dans mon cœur. Puisse Dieu vous combler de ses grâces.

Remerciements

La réalisation de cette thèse n'aurait pu être possible sans l'aide de nombreuses personnes.

Aussi, je tiens tout particulièrement à remercier le Professeur KOFFI Armand, Directeur de thèse pour son encadrement, ses conseils et pour le soutien qu'il m'a apporté durant tous ces travaux. Je le remercie également pour la patience et la confiance qu'il m'a accordées.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Docteur Sandrine AKA ANY-GRAH.

Vous avez énormément contribué à ce travail par vos idées, votre encadrement chaleureux et m'avez permis de découvrir le domaine de la formulation des gels.

Merci pour votre investissement, votre soutien et vos nombreux encouragements.

Mes remerciements vont également à l'endroit des Docteurs Clémence N'GUESSAN et José LIA pour le suivi et l'encadrement qu'ils m'ont apportés. Merci pour tout.

J'exprime une fois de plus ma reconnaissance à mes parents, mes frères et sœurs, mon époux pour m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de mes études et donnée la motivation nécessaire pour la réalisation de cet ouvrage.

Que Dieu vous bénisse et vous le rende au centuple.

A nos maîtres et juges

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE JURY

Madame le Professeur AKE Michele

- Docteur en pharmacie ;
- > DESS en Nutrition, Diététique et Contrôle des Aliments Université Paris XI;
- ➤ DEA option Sciences des aliments de l'université de Montpellier I, option sciences des aliments ;
- Doctorat de l'Université de Montpellier I, option Sciences des Aliments ;
- ➤ Professeur Titulaire en chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;
- Pharmacien chef de la pharmacie et du laboratoire de nutrition de 1'INSP d'Abidjan;
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie ;
- ➤ Membre de l'Association of Official Analytical Chemists (AOAC) ;
- Membre de la Société des Experts Chimistes de France.

Cher Maître,

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail malgré vos lourdes responsabilités.

Veuillez trouver l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude pour votre confiance. Sachez que je suis fière et heureuse d'être comptée parmi vos élèves. J'espère que ce travail répondra à vos attentes.

Je prie que les bénédictions de l'Eternel Dieu de gloire ne tarissent jamais à l'endroit de votre famille et vous.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur KOFFI Armand Angely

- 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
- ➤ Coordonnateur du Master de spécialité pharmacie industrielle et cosmétologie
- > Chef de service de la pharmacie de l'Institut de cardiologie d'Abidjan
- Expert en pharmacie galénique et pharmacie industrielle au service de la DPLM
- > Expert consultant à CODINORM, OLEA, CIPHARM
- ➤ 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...)
- Secrétaire Général de la société Ouest Africaine de Pharmacie Galénique et Industrielle (SOAPGI)

Cher maître,

Vous nous avez permis de réaliser ce travail passionnant, soyez en remercié.

Tout au long de cette thèse nous avons pu apprécier non seulement votre ardeur au travail, mais aussi votre disponibilité, votre simplicité et votre bienveillance.

Vous nous avez donné le goût de la galénique et l'envie de faire de la recherche.

Nous vous remercions infiniment de nous avoir fait confiance pour la réalisation de cette thèse et de nous avoir si bien encouragée et soutenue.

Que ce travail témoigne de toute notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur SANGARE TIGORI Béatrice

- Professeur en toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny)
- ➤ Docteur en Pharmacie
- > Titulaire d'un Doctorat (PhD) en Toxicologie
- Experte en Toxicologie et Produits Pharmaceutiques près des Tribunaux de Côte d'Ivoire
- Pharmacien analyste au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP)
- ➤ Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de la valorisation de la Pharmacopée Africaine (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny)
- ➤ Titulaire d'un DESS de toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny)
- Membre de la société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHCI)
- ➤ Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX)
- ➤ Membre de la société française de Toxicologie (STF)
- ➤ Membre du Bureau National d'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire (Conseil central 3)

Cher Maître,

En acceptant spontanément de siéger au sein de ce jury, vous confirmez votre caractère d'humilité, de disponibilité et de simplicité. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant au cours notre cursus universitaire.

Nous vous prions de bien vouloir accepter, à travers ces mots l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur BONY Nicaise François

- ✓ Maitre de conférences agrégé en Chimie Analytique Bromatologie
- ✓ Doctorat de l'Université Paris-Sud, France, option Chimie Analytique
- ✓ Docteur en Pharmacie
- ✓ Pharmacien analyste (DESS en contrôle qualité médicaments, aliments et produits cosmétiques)
- ✓ Chef du laboratoire de contrôle des médicaments au laboratoire National de la santé publique (LNSP) de Côte d'Ivoire
- ✓ Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire
- ✓ Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- ✓ Membre de la société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)

Cher Maître,

En acceptant spontanément de siéger au sein de ce jury, vous confirmez votre caractère d'humilité, de disponibilité et de simplicité. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant au cours notre cursus universitaire. Nous vous prions de bien vouloir accepter, à travers ces mots l'expression de notre profonde gratitude.

SOMMAIRE

LISTES DES FIGURESX	XXVII
LISTE DES TABLEAUX	XL
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	5
CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA GONOCOCCIE	6
I. RAPPEL SUR LA GONOCOCCIE	7
I.1. DEFINITION	7
I.2. HISTORIQUE	7
II. ÉPIDÉMIOLOGIE	7
II.1. AGENT PATHOGENE	7
II.2. TRANSMISSION	9
III. PHYSIOPATHOLOGIE	10
III.1. MECANISMES	10
III.2. SIGNES CLINIQUES	13
IV. ASPECTS THERAPEUTIQUES	18
IV.1. METHODES DE DIAGNOSTIC	18
IV.2. TRAITEMENT	20
IV.3. PREVENTION	23
CHAPITRE II : LA CEFTRIAXONE ET LA CEFIXIME	24
I. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUE DE LA CEFTRIAXONE ET DE LA CEFIXIME	25
I.1. CEFTRIAXONE	25
I.2. CEFIXIME	26
II. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE LA CEFTRIAXONE ET DE LA CEFIXI	ME27
II.1. CEFTRIAXONE	27
II.2. CEFIXIME	31
III. FORMES GALÉNIQUES EXISTANTES	33
CHAPITRE III : GENERALITES SUR LA VOIE VAGINALE	34
I. ANATOMIE ET HISTOLOGIE	35
II. SYSTÈME DE DÉFENSE ET PHYSIOLOGIE	37
III. PHYSIOLOGIE ET EXIGENCES	38
IV. FORMES ADMINISTREES PAR VOIE VAGINALE	39
CHAPITRE VI : LES HYDROGELS	42
I. DEFINITION	43
II. PROPRIETES ET APPLICATIONS THERAPEUTIQUES	46
III. FORMULATION ET PREPARATION	47

IV. DESCRIPTION DES PRINCIPAUX EXCIPIENTS	48
V.ESSAIS	58
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	63
CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES	64
I. MATERIELS	65
II. METHODES	68
CHAPITRE II : RESULTATS	77
CHAPITRE III : DISCUSSION	97
CONCLUSION	97
PERSPECTIVES	97
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	97
ANNEXES	97

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN: Acide Désoxyribonucléique

APC : Acétophtalate de Cellulose

ARN: Acide ribonucléique

C3G: Céphalosporine de 3^e Génération

Cacl2 : Chlorure de calcium

Ca(OH) ²: Hydroxyde de Calcium

CMC: Carboxy Méthyl Cellulose

CMI: Concentration Minimale Inhibitrice

DMF: Diméthylformamide

DMSO: Diméthylsulfoxyde

E. coli: Escherichia coli

EC: Ethylcelullose

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétraacétique

EO: Ethylène Oxyde

Fmax: Force maximale

FVS: Fluide Vaginal Simulé

HCL: Acide chlorhydrique

HEC: Hydroxyl Ethyl Cellulose

HLB: Balance Hydrophile/Lipophile

HPC: Hydroxy Propyl Cellulose

HPLC: Chromatographie Liquide Haute Performance

HPMC: Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose

HSH: Homme ayant des rapports Sexuels avec des Hommes

IgA: Immunoglobuline A

IgG: Immunoglobuline G

IgM: Immunoglobuline M

IL8: Interleukine 8

IM: Intramusculaire

IMPACT-CI: IMPACT-Côte d'Ivoire

IST: Infections Sexuellement Transmissibles

IV: Intraveineux

KOH: Hydroxyde de potassium

LCM: Laboratoire de Contrôle des Médicaments

LNSP: Laboratoire National de Santé Publique

LOS: Lipo-OligoSaccharide

m/V: Masse pour Volume

MC: MéthylCellulose

MST: Maladies Sexuellement Transmissibles

Nacl: Chlorure de sodium

NaOH: Hydroxyde de sodium

Na2SO4: Sulfate de sodium

NaHCO3 : Hydrogénocarbonate de sodium

NaHCO3sat : solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium

NG: Neisseria Gonorrhoeae

OCDE: Organisation de Coopération et de Développement Economique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OPA: Protéines d'Opacité

P407: Poloxamer 407

PA: Principe Actif

PBS: Tampon Phosphate Salin

PC: Polycarbophile

PCR: Polymérase Chain Reaction

PH: Potentiel Hydrogène

PO: Oxyde de Propylène

POE: Polyoxypropylène

POP: Polyoxyethylène

PVA: Alcool polyvinylique

PVP: Polyvinyl pyrrolidone

SC: Sous-cutanée

SDA: Strand Displacement Amplification

 T° : Température

T½: Démi-vie

TMC: Température Critique de la Micelle

TCS: Température Critique de la Solution

Tgel : Température de gélification

TMA: Transcription Mediated Amplification

TNF: Tumor Necrosis Factor

UV-V: Ultraviolet-Visible

VIH: Immunodéficience humaine

W: Travail d'adhésion

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Mécanismes d'infection de NG et réponse immunitaire de l'hôte	12
Figure 2: Urétrite à NG1	15
Figure 3: Cervicite purulente à NG1	15
Figure 4: Pharyngite à NG1	15
Figure 5: Lésions cutanées d'une infection disséminée à NG	17
Figure 6: Conjonctivite néonatale à NG1	17
Figure 7 : Les différentes couches du vagin (vaisseaux capillaires; 2: artère; 3: veine	
Figure 8 : Les différents stimulis exterieurs	
Figure 9 : Représentation schématique des différentes étapes de la théorie d'interpénétration5	55
Figure 10 : Détermination de la température de gélification6	50
Figure 11: Poudre de poloxamer 407.	56
Figure 12 : Poudre d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)6	56
Figure 13 : Poudre d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO3)6	56
Figure 14 : Poudre de Ceftriaxone6	56
Figure 15 : Poudre de Cefixime6	56
Figure 16 : L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement des gels sans PA à 15°C	34
Figure 17 : L'évolution de la viscosité des gels sans et avec PA en fonction de la vitesse de cisaillement à 15°C.	85
Figure 18: L'évolution de la viscosité du gel de Cefixime en fonction de la vitesse de cisaillement à différentes températures	
Figure 19 : L'évolution de la contrainte du gel de Cefixime en fonction de la vitesse de cisaillement à différentes températures.	37
Figure 20 : L'évolution de la viscosité du gel de Ceftriaxone en fonction de la vitesse de cisaillement à différentes températures.	
Figure 21 : L'évolution de la contrainte du gel de Ceftriaxone en fonction de la vitess de cisaillement à différentes températures.	
Figure 22 : Variation de la contrainte en fonction de la vitesse de cisaillement du gel de Cefixime à 25°C(a) et à 37°C(b)	

Figure 23 : Variation de la contrainte en fonction de la vitesse de cisaillement du g de Ceftriaxone à 25°C(a) et à 37°C(b).	_
Figure 24 : L'évolution de la viscosité en fonction de la température du gel de Cefixime à différentes vitesses de cisaillement	92
Figure 25 : L'évolution de la viscosité en fonction de la température du gel de Ceftriaxone à différentes vitesses de cisaillement	93
Figure 26 : L'évolution du travail d'adhésion des gels sur muqueuse vaginale de pet sur membrane de polypropylène à 37°C.	
Figure 27 : L'évolution du travail d'adhésion sur muqueuse vaginale de porc à différentes températures.	95
Figure 28 : L'évolution du travail d'adhésion des gels sur muqueuse vaginale de pen absence et en présence de FVS à 37°C	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Infections gonococciques génitales non compliquées (col utérin, urètre) ano-rectales chez les adultes et les adolescents, les patients séropositifs et les HSH (107)	et .20
Tableau II : Infections gonococciques génitales non compliqués et ano-rectales chez les femmes enceintes (107).	z . 21
Tableau III : Infections oropharyngées gonococciques chez les adultes et les adolescents (107).	. 21
Tableau IV : Molécules recommandées en cas d'échec du traitement de NG (génital ou oropharyngé) aux céphalosporines chez les adultes et les adolescents (107)	
Tableau V : Traitement et prévention de l'ophtalmie néonatale chez les nouveau-nés (107)	s . 22
Tableau VI: Récommandations pour le traitement de première intention d'autres infections gonococciques (64).	.23
Tableau VII : Propriétés physico-chimiques de la Ceftriaxone (166)	. 25
Tableau VIII : Propriétés physico-chimiques de la Cefixime (165)	. 26
Tableau IX : Espèces généralement sensibles à la Ceftriaxone (21)	. 28
Tableau X : Espèces sensibles à la Cefixime (19)	.31
Tableau XI : Formes galéniques existantes pour la Cefixime et la Ceftriaxone (102).	.33
Tableau XII : Les poloxamers issus de diverses Pharmacopées (119) :	. 50
Tableau XIII: Quelques formulations à base de Pluronic® F127 utilisées par voie vaginale	.52
Tableau XIV : Gels de P407 et/ou HPMC	. 79
Tableau XV : Gels de P407 / NaHCO3sat et/ou Cefixime / HPMC	. 79
Tableau XVI : Gels avec tampon citrate	. 80
Tableau XVII : Le pH des gels obtenus	. 80
Tableau XVIII : Pourcentage de récupération après ajout de PA	.81
Tableau XIX : Teneur en PA des différents gels	.83
Tableau XX : Tgel des gels de Cefixime et de Ceftriaxone en présence de FVS	.93

INTRODUCTION

Depuis le début de l'infection à VIH/Sida, les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) ont connu un regain d'intérêt, parce que d'une part, elles constituent des cofacteurs de celle-ci et d'autre part, leur prise en charge adéquate permet de réduire l'acquisition de l'infection à VIH/Sida (40,95). Selon l'OMS, un million de personnes par jour contractent une IST (105, 106,108).

La gonococcie est l'une des Maladies Sexuellement Transmissibles (MST) les plus répandues dans le monde. C'est une affection due à *Neisseria gonorrhoeae* NG (ou gonocoque). Les infections gonococciques constituent un réel problème de santé publique, avec un chiffre estimatif de 106,1 millions de nouvelles infections par an (106).

En 2006, aux États-Unis le taux d'infection s'établissait à 102,9 cas pour 100 000 habitants, soit une augmentation de 5,5 % par rapport à 2005 (106). En Europe notamment au Royaume-Uni, en 2006, les taux globaux de gonorrhée chez les hommes et les femmes étaient respectivement de 46 et 18 pour 100 000 habitants (103).

En Asie du Sud et du Sud-Est, les données concernant les infections à gonocoque proviennent principalement d'études réalisées chez les travailleurs du sexe. Au Pakistan, des études effectuées sur des travailleuses du sexe dans deux grandes villes ont montré des taux de prévalence de l'infection à gonocoque compris entre 10 % et 12 %; ces taux étaient moins élevés (de 3 % à 8 %) chez les prostitués masculins.

Dans la région africaine, on estimait à 92,6 millions le nombre total de personnes ayant contracté une infection sexuellement transmissible curable en 2008 dont 21,1 millions de cas de gonorrhée (**105**). En Côte d'Ivoire, le rapport du projet IMPACT-CI concernant les IST et le VIH a montré une prévalence de 8.7% chez les HSH et 11.6% chez les travailleurs du sexe (femme).

Dans les pays en voie de développement, l'incidence de la gonococcie est élevée : sur les 60 millions de nouveaux cas dans le monde estimés par l'OMS en 1999, les deux tiers survenaient en Asie du Sud-Est et en Afrique subsaharienne (respectivement 27 et 17 millions) (103).

La gonococcie est donc une maladie de répartition mondiale mais qui atteint plutôt les pays en voie de développement.

Ces dernières années, le gonocoque est devenu rapidement résistant aux antibiotiques d'usage courant dans leurs formes conventionnelles (formes entérales, formes parentérales) et il ne reste aujourd'hui que très peu d'options thérapeutiques, d'où l'importance capitale selon OMS d'une surveillance régulière de la résistance aux antimicrobiens (147); or de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire n'ont pas les installations de laboratoire requises pour effectuer cette surveillance, de sorte que celle-ci est très limitée, voire totalement absente. Par conséquent dans nos pays, un traitement antimicrobien efficace est une composante essentielle de la prise en charge des infections gonococciques (104).

Face à l'importance de cette infection, à l'émergence des résistances aux antibiotiques, aux difficultés d'utiliser la voie orale, à la biodisponibilité insuffisante de certains antibiotiques et à la localisation du gonoccoque au niveau vaginale, il était judicieux de s'intéresser au traitement de la gonococcie par la mise au point de formulations à administration vaginale.

La voie vaginale est un site d'administration idéal parce qu'elle permettrait aux antibiotiques d'accéder plus rapidement aux sites d'actions du gonocoque.

Les antibiotiques retenus que sont la Céfixime et la Ceftriaxone présentent une efficacité acceptable sur le gonoccoque.

Notre travail a pour objectif général de formuler un gel à administration vaginale, à base d'antibiotique pour le traitement de la gonoccocie.

Nos objectifs spécifiques sont:

☐ Formuler des gels d'antibiotiques actifs sur NG,	
☐ Doser les antibiotiques dans les gels,	
☐ Caractériser les gels sur les plans rhéologique et textural.	

Ce travail comprend deux grandes parties :

- la première partie est consacrée aux études bibliographiques,
- la seconde partie est l'étude expérimentale.

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA GONOCOCCIE

I. RAPPEL SUR LA GONOCOCCIE

I.1. **DEFINITION**

La gonococcie est causée par NG, une bactérie diplocoque Gram négatif appartenant au genre Neisseria (58). Elle touche particulièrement les muqueuses de l'urètre, le col utérin, le vagin, la région anorectale, l'oropharynx, et parfois des conjonctives reflétant le manuportage chez l'adulte ou transmis au nouveau-né par une mère contaminée (22).

I.2. HISTORIQUE

Le mot gonorrhée est d'origine grecque et signifie « écoulement de semences ». Rabelais lui donne le nom de « chaude pisse » et Swediowr le nom de Blennorragie.

Longtemps la gonococcie et la syphilis ont été considérées comme deux manifestations d'une même maladie. Ce n'est qu'en 1773 que Benjamin Bell, en a montrée la différence et Hernandez en 1812 la preuve définitive. Cette assertion a été également confirmée en 1838 par Philipe Ricord (**143**).

Le gonocoque a été découvert en 1879 par Albert neisser d'où le nom de *Neisseria* gonorrhoeae dont il obtient la culture des germes en 1884 sur du sérum humain coagulé.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

II.1. AGENT PATHOGENE

Il s'agit d'un diplocoque Gram négatif en grain de Café. Chaque diplocoque a 0,7μm de largeur et 1,3μm de longueur.

II.1.1. Habitat

NG est une bactérie dite sténoxène, c'est-à-dire adaptée à une seule espèce animale qui est l'Homme. Il est très fragile et sensible aux variations de température et de pH.

Cette bacterie colonise les muqueuses : voies génitales de l'homme et de la femme mais également muqueuses rectales, pharyngées où elle est très souvent associée aux infections à *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasme*.

Par rapport aux polynucléaires, les diplocoques sont intra ou extra cellulaires.

II.1.2. Sensibilité aux antibiotiques

II.1.2.1. Résistance naturelle

NG est naturellement résistant aux glycopeptides, aux lincosamides, au triméthoprime, et aux polymyxines. En effet, certaines molécules sont trop grosses pour pouvoir traverser la membrane externe du gonocoque. Cependant, il existe environ 5 % de souches mutantes sensibles à la vancomycine (27, 29, 88).

II.1.2.2. Résistance acquise

II.1.2.2.1. Résistance aux β-lactamines

Les deux mécanismes de résistance apparus (160) sont :

- Les résistances dues à des mutations chromosomiques qui confèrent un bas niveau de résistance à la pénicilline G (CMI comprise entre 0,125 et 8 mg/L)
 (29). Cette résistance chromosomique est croisée pour toutes les β-lactamines (tous les antibiotiques de la famille sont touchés, y compris les inhibiteurs de β-lactamase) mais à des degrés variables. Les céphalosporines de troisième génération (C3G) orales (comme le Cefixime) et injectables (comme la Ceftriaxone) sont les molécules les moins touchées, car elles conservent des CMI basses.
- Les résistances dues à l'acquisition d'une pénicillinase plasmidique.

Elles confèrent un haut niveau de résistance à la pénicilline G (CMI de 1 à plus de 64 mg/L) et inactivent les amino-, carboxy- et uréido-pénicillines. Les céphalosporines de deuxième (céfuroxime, cefpodoxime) et troisième générations (Cefixime, Ceftriaxone, Cefotaxime, Ceftazidime) restent actives (27, 29, 88, 152).

II.1.2.2.2. Résistance aux cyclines

Deux mécanismes de résistances sont impliqués : la résistance d'origine plasmidique et la résistance d'origine chromosomique (5,88).

Ces résistances sont généralement croisées avec les résistances chromosomiques aux β -lactamines. Ainsi, plus de trois quarts des souches hautement résistantes à la pénicilline sont hautement résistantes à la tétracycline (29, 42, 57, 88).

II.1.2.2.3. Résistance aux quinolones et fluoroquinolones

La résistance acquise aux quinolones résulte essentiellement de mutations chromosomiques (29, 39, 88).

II.1.2.2.4. Résistance aux macrolides (Azitromycine)

Elles diminuent l'affinité des macrolides, des lincosamides et de la streptogramine B pour la cible ribosomale (88).

II.1.2.2.5. Résistance aux autres antibiotiques

Les résistances de NG à la spectinomycine découlent de mutations altérant la sousunité 30S du ribosome bactérien.

En outre, il existe une forte corrélation entre la résistance chromosomique aux β-lactamines et la diminution de la sensibilité aux phénicolés (Thiamphenicol) (29,88).

II.2. TRANSMISSION

Sa transmission est presque exclusivement sexuelle.

Le risque de contamination par transmission sexuelle après un contact infectant est estimé à 20 % chez l'homme et de 50 % à 90 % chez la femme (141). Sa durée d'incubation est courte : de 2 à 5 jours.

Le risque de transmission persiste en cas d'échec ou d'absence de traitement (106).

La transmission par voie orale ou rectale n'a pas été quantifiée mais apparaît être efficace (83).

Les infections oculaires sont rares mais peuvent survenir après une infection génitale non traitée par auto-inoculation chez l'adulte ou par transmission au nouveau-né au moment de l'accouchement par voie basse (conjonctivite néonatale) (48).

Exceptionnellement, il a été rapporté des contaminations indirectes par les mains ou des objets souillés.

Parmi les facteurs de risque qui existent pour contracter cette maladie, nous avons le fait d'avoir plusieurs partenaires sexuels, d'avoir un partenaire avec un antécedent d'IST et les rapports sexuels sans l'utilisation d'un préservatif.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

III.1. MECANISMES

NG possède des composants qui permettent, à la fois, d'infecter l'hôte puis d'échapper à sa réponse immunitaire.

Le gonocoque adhère aux microvillosités des cellules épithéliales par l'intermédiaire des pili (170) et des protéines d'opacité (OPA) (83). Ensuite il est endocyté dans les cellules épithéliales au sein de vacuoles de phagocytose (170) et se multiplie, puis il est libéré par exocytose au niveau de la membrane basale. Son opsonisation par les phagocytes et la libération de LOS (Lipo-OligoSaccharide) contribuent à la production de cytokines inflammatoires (comme le TNF ou Tumor Necrosis Factor) responsables de dommages cellulaires et de l'afflux de polynucléaires neutrophiles qui forment un matériel purulent exsudé (figure 1).

En réponse à l'invasion du gonocoque, les défenses immunitaires de l'hôte vont se mettre en place, mais différents mécanismes permettent à NG d'empêcher, de contourner ou d'ignorer cette réponse immunitaire.

Chez l'homme ou chez la femme, la muqueuse est une barrière naturelle à l'infection de par ses composantes (lysozyme, lactoferrine, Ig A). Plus spécifiquement chez la femme, elle heberge une flore commensale qui est constituée essentiellement de Lactobacilles. Ceux ci empêchent l'accessibilité aux cellules épithéliales vaginales en formant une barrière ce qui réduit l'adhésion du gonocoque, déplacent le gonocoque déjà adhéré et produisent de l'acide lactique permettant de maintenir un pH acide défavorable et du peroxyde d'hydrogène (H2O2) toxique pour le gonocoque (94).

Cependant le gonocoque, est généralement résistant à l'action lytique grâce à leur membrane externe (94), dispose de récepteurs pour la transferrine et la lactoferrine

dont il est capable d'extraire le fer pour sa croissance (82), produit des IgA protéases et est ainsi capable de cliver ces anticorps (82).

La multiplication des bactéries dans l'espace sous-épithélial active la production de cytokines inflammatoires (telles que le TNF et IL8)). Ces cytokines sont responsables de dommages cellulaires et de l'afflux local de polynucléaires neutrophiles.

C'est l'absence de la synthèse de ces cytokines par l'épithélium cervical de la femme qui pourrait expliquer l'absence d'écoulement purulent chez les femmes, mais cette hypothèse reste encore à étudier (34, 36, 37, 94).

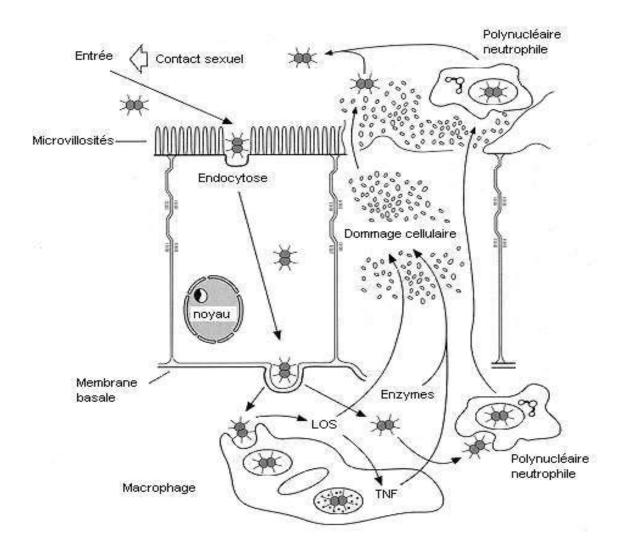


Figure 1 : Mécanismes d'infection de NG et réponse immunitaire de l'hôte (153) LOS= lipo-oligosaccharide, TNF = Tumor Necrosis Factor

III.2. SIGNES CLINIQUES

III.2.1. Chez l'adulte

III.2.1.1. Infections uro-génitales

• Chez l'homme

NG est responsable de la blennorragie, familièrement appelée « chaude-pisse ». L'urétrite aiguë s'accompagne d'une dysurie douloureuse, d'un écoulement purulent au niveau du méat urétral dans 90 % des cas (figure 2), d'une méatite et parfois d'une balanite. Ces symptômes surviennent après une période d'incubation silencieuse et contagieuse de deux à sept jours. L'urétrite peut également être subaiguë (dans 5 à 15 % des cas) et parfois asymptomatique (dans moins de 10 % des cas). Sans traitement, une guérison apparente survient entre 15 jours et 6 mois. Des complications (infections ascendantes) sont alors possibles :

- des péri-urétrites dont la plus fréquente peut conduire à la formation d'abcès,
- de fibrose urétrale évoluant vers la sténose, des prostatites (pollakiurie, des impériosités et une dysurie) qui si elles ne sont pas traitées, peuvent évoluer vers l'abcédation
- ou des épididymites qui peuvent être responsable d'infertilité et d'atrophie testiculaire (5, 35,76).

• Chez la femme

NG provoque une cervicite, souvent cliniquement muette (dans 80 % des cas), avec urétrite concomitante dans 70 à 90 % des cas. La cervicite peut provoquer un écoulement mucopurulent (figure 3), un saignement facilement inductible au niveau du col ou un oedème du col. Parfois des leucorrhées inodorantes éventuellement sanglantes, des dyspareunies et plus rarement des douleurs abdominales sont observées. La durée d'incubation est plus longue que chez l'homme : de huit à vingt jours (5, 18, 84). Du fait de la fréquence des formes inapparentes, les femmes, moins souvent traitées, sont plus sujettes aux complications génitales ascendantes (10 à 20 % des cas) qui sont les abcès pelviens (pyosalpynx, abcès ovariens ou abcès du Douglas) et la pelvipéritonite.

Parmi les abcès pelviens, dont la symptomatologie est généralement assez caractéristique (fièvre et douleurs pelviennes marquées, troubles du transit), le pyosalpynx est la forme la plus fréquente. Les séquelles des infections génitales hautes sont responsables de grossesses extra-utérines, de stérilités et de douleurs pelviennes chroniques (64, 115).

> Cas particulier de la grossesse

Le gonocoque est responsable des mêmes infections chez la femme enceinte (cervicite, urétrite,...). Acquises pendant le premier trimestre, ces infections impliquent un haut risque d'avortement spontané. Après 16 semaines, une chorioamniotite peut se développer.

L'infection à NG augmente aussi le risque d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes, ainsi que le risque d'infection *postpartum*.

III.2.1.2. Infections ano-rectales

L'atteinte anorectale est asymptomatique dans deux tiers des cas. Elle peut cependant entraîner un prurit anal ou une anite avec écoulement anal purulent. Il est parfois décrit par des selles enrobés de pus, une diarrhée, des saignements anaux, des douleurs périnéales et des sensations de défécation incomplète (54). L'anuscopie peut mettre en évidence une muqueuse rectale fragile, saignant facilement au contact, associée à une proctite. Si elles ne sont pas traitées, les infections anorectales peuvent être le point de départ d'infections disséminées.

III.2.1.3. Infections pharyngées

Elles sont souvent asymptomatiques ou révélées par un érythème ou une amygdalite (figure 4) (5). Des adénopathies cervicales peuvent également être présentes. Ces lésions se développent généralement dans la semaine après la relation bucco-génitale avec une personne infectée.

La plupart des infections pharyngées se résolvent spontanément sans traitement en quelques semaines et ne causent habituellement pas de séquelles.



Figure 2: Urétrite à NG (18).



Figure 3: Cervicite purulente à NG (18)



Figure 4: Pharyngite à NG (83).

III.2.1.4. Infections oculaires

Dans la majorité des cas, elle résulte d'une auto-inoculation par manuportage à partir d'urines ou de sécrétions génitales contaminées et l'incubation dure 3 à 19 jours. NG provoque une conjontivite avec un écoulement purulent. En l'absence de traitement adapté, elle peut évoluer de façon fulminante et conduire à la perforation oculaire en moins de 24 heures (127).

III.2.1.5. Infections disséminées

Les facteurs de risque d'infections disséminées sont liés à la bactérie (souches déficientes en protéines Opa) ou à l'hôte (personnes déficientes en complément). D'autres facteurs de risque sont : l'immunodépression (grossesse, alcoolisme, toxicomanie, VIH...) et les infections primitives asymptomatiques (non traitées) (31, 82).

Les infections disséminées sont divisées en deux formes principales :

- La septicémie subaiguë à gonocoques (60 % des cas) évolue comme une polyarthrite aiguë fébrile avec ténosynovite, accompagnée de lésions cutanées faites de papulopustules souvent purpuriques et nécrotiques, situées préférentiellement au voisinage des articulations atteintes (figure 5). Ces lésions cutanées disparaissent spontanément en 4 à 5 jours (9,81).
- L'arthrite septique non fébrile. Elle atteint préférentiellement une grosse articulation (épaule, coude, genou...), siège d'un épanchement purulent (47,81).

Les autres manifestations systémiques sont exceptionnelles : méningite, endocardite, ostéite, glomérulonéphrite... (82).

III.2.2. Chez l'enfant

III.2.2.1. Infections néonatales

Ce sont le plus souvent des conjonctivites néonatales.

✓ Conjonctivite néonatale

La contamination se fait lors du passage de l'enfant dans les voies génitales maternelles. La période d'incubation est de 2 à 5 jours mais des cas surviennent 2 à 3 semaines après la naissance.

Elle entraîne chez le nouveau-né une conjonctivite souvent bilatérale avec écoulement mucopurulent (figure 6) pouvant entraîner, en l'absence de traitement, des ulcérations de la cornée, une perforation du globe oculaire et une cécité (170).



Figure 5: Lésions cutanées d'une infection disséminée à NG (83).



Figure 6: Conjonctivite néonatale à NG (170).

✓ Autres infections

Quelques fois des abcès du scalp, des pharyngites, des infections rectales et des infections disséminées (moins de 1 % des enfants exposés) peuvent survenir dans la période néonatale (89).

III.2.2.2. Infections post-néonatales

Presque toutes les nouvelles infections gonococciques après la période néonatale sont dues à des abus sexuels (89). Chez les garçons, l'infection est habituellement symptomatique et ressemble à l'urétrite gonococcique de l'adulte. Chez les filles, la vaginite ou vulvovaginite gonococcique (avec érythème vulvaire, dysurie et écoulement vaginal purulent). Des colonisations anorectales et pharyngées peuvent être découvertes (170).

On retrouve cependant, dans la littérature, des cas de transmissions non sexuelles de NG notamment de conjonctivites qui ont été décrites. Les moyens de transmission seraient les mains, les serviettes, les draps et les thermomètres rectaux, particulièrement dans des conditions de surpopulation et de manque d'hygiène (49).

IV. ASPECTS THERAPEUTIQUES

IV.1. METHODES DE DIAGNOSTIC

IV.1.1. Culture

La culture reste la méthode de référence. Elle permet l'isolement de la souche de gonocoque et la réalisation d'un antibiogramme.

✓ Examen direct

Pour toute recherche de gonocoque réalisée en culture, un examen direct au microscope est effectué à partir du prélèvement et après coloration de Gram.

Les *Neisseria* sont des cocci à Gram négatif (0,7 x 1 µm de diamètre) en diplocoques avec fréquemment un aspect caractéristique en « grains de café », mais ils peuvent aussi se présenter en tétrades. NG, contrairement aux *Neisseria* commensales, est généralement intracellulaire.

✓ Milieux de culture et conditions d'incubation

Etant donné la fragilité du gonocoque, la culture nécessite des milieux riches. Un milieu riche non sélectif est une gélose chocolat au sang cuit, additionnée d'un supplément vitaminique ne contenant aucun antibiotique et un milieu riche sélectif ou milieu de Martin qui est le même milieu que celui décrit précédemment mais supplémenté en divers antibiotiques et antifongiques qui permettent d'inhiber les bactéries et les champignons, et ainsi d'isoler plus facilement la souche de gonocoque (5,96).

Après l'ensemencement, ces différents milieux de culture sont incubés dans une atmosphère enrichie en CO2 (3 à 7 %), à une température de 35 à 37°C, pendant 24 à 48 h.

NG présente en 18 à 24 heures des colonies grisâtres à bord régulier de 0,5 à 1 mm de diamètre. Ces colonies peuvent continuer de s'accroître pendant un à deux jours (5,96).

✓ Identification de l'espèce

Après observation des milieux de culture, une coloration de Gram est réalisée sur les colonies suspectes. Les réactions d'oxydase et de catalase sont effectuées : les *Neisseria* sont des bactéries oxydase et catalase positives mais l'affirmation du diagnostic nécessite cependant une confirmation, le plus souvent biochimique et enzymatique (96).

✓ Tests biochimiques et enzymatiques

Des galeries d'identification, comme l'api NH® (BioMérieux®) ou la galerie *Neisseria* 4H® (Biorad®), peuvent être utilisées. Ils testent différents caractères en très peu de temps. Pour NG seul le glucose est acidifié.

✓ Autres méthodes d'identification

Les autres méthodes d'identification sont basées sur la liaison d'un anticorps monoclonal avec un antigène gonococcique révélé par fluorescence ou par agglutination.

Elles ne sont pas recommandées en raison de nombreuses réactions croisées et restent très peu utilisées par rapport aux tests biochimiques et enzymatiques (23).

IV.1.2. Biologie moléculaire

Les tests de biologie moléculaire, utilisés pour la recherche de NG, comprennent des tests par amplification d'acides nucléiques, de plus en plus répandus dans les laboratoires qui amplifient des cibles situées sur l'ADN ou l'ARN du gonocoque, grâce aux techniques de PCR (Polymerase Chain Reaction), SDA (Strand Displacement Amplification) et TMA (Transcription Mediated Amplification) (96,101), et des tests sans amplification par hybridation moléculaire, peu utilisés.

IV.2. TRAITEMENT

Le traitement mis en place est fonction du site infecté, mais, en général, la Ceftriaxone est la molécule recommandée en première intention (Tableau I ; II ; III ; IV ; V ; VI).

Tableau I : Infections gonococciques génitales non compliquées (col utérin, urètre) et ano-rectales chez les adultes et les adolescents, les patients séropositifs et les HSH (107).

1ere intention	2ième intention
Ceftriaxone	Therapie simple :
\geq 250 mg en IM x 1	Cefixime 800 mg en per os x1 ou x2, Azithromycine
	1–2 g en per os, Cefixime 400 mg en per os, Gentamicine
	240 mg en IM, Spectinomycine 2 g en IM, Kanamycine
	2 g en IM ou la Ceftriaxone 125 mg en IM x1
	Bithérapie :
	Cefixime +Doxycycline (ou Azithromycine)
	Ceftriaxone +Doxycycline (ou Azithromycine).

Tableau II : Infections gonococciques génitales non compliqués et ano-rectales chez les femmes enceintes (107).

1 ^{er} intention	2ième intention
Ceftriaxone	Therapie simple :
\geq 250 mg en IM x 1	Cefixime 400 mg en per os x 2
	Cefixime 800 mg en per os, Azithromycine 1–2 g en
	per os ou la Cefixime 400 mg en per os x1
	Bithérapie :
	Cefixime + Azithomycine
	Ceftriaxone + Azithomycine

Tableau III : Infections oropharyngées gonococciques chez les adultes et les adolescents (107).

1 ^{er} intention	2ième intention
Ceftriaxone	Therapie simple :
≥ 250 mg en IM x 1	Cefixime 400 mg per os x1 ou x 2, Cefixime 800 mg
	en per os, Ceftriaxone 125 mg en IM, Gentamicine
	240 mg en IM ou l'Azithromycine 2 g per os x 1
	Bithérapie :
	Azithromycine 1 g en per os x1 + l'une des molécules
	suivantes:
	Cefixime 400 mg per os x2 ou x1, Cefixime 800 mg
	per os x1, Ceftriaxone 500 mg en IM, Ceftriaxone
	250 mg en IM, la
	Ceftriaxone 125 mg en IM ou la Gentamicine 240 mg
	en IM x 1

Tableau IV : Molécules recommandées en cas d'échec du traitement de NG (génital ou oropharyngé) aux céphalosporines chez les adultes et les adolescents (107).

Médicaments prescrits

Gentamicine 240 mg en IM + Azithromycine 2 g per os x 1

Gentamicine 240 mg en IM + Azithromycine 1 g per os x 1

Spectinomycine 2 g en IM + Azithromycine 2 g per os x 1

Gemifloxacine 320 mg en per os +Azithromycine 2 g per os x 1

Ceftriaxone 1 g en IM + Azithromycine 2 g per os x 1

Gentamicine 240 mg en IM + Spectinomycine 2 g en IM x 1

Azithromycine 2 g en per os x 1

Tableau V : Traitement et prévention de l'ophtalmie néonatale chez les nouveaunés (107).

Traitement	Prévention
Ceftriaxone 50 mg/kg en IM x 1 ou x 2 ou	Pommade ophtalmique dans chaque
x 3, Cefotaxime 100 mg/kg en IM x 1,	œil au moment de la delivrance:
Spectinomycine 25 mg/kg en IM x 1,	Erythromycine 0,5%, Nitrate d'argent
Kanamycine 25 mg/kg en IM x 1,	1%, Chloramphénicol, Tétracycline
Kanamycine + Gentamicine pommade,	1%, Povidone iodée 2,5%
Kanamycine + Tetracycline goutte	

Tableau VI: Récommandations pour le traitement de première intention d'autres infections gonococciques (64).

Situation clinique	Traitement de
	première intention
Endométrite/salpyngite	Ceftriaxone en plus du traitement
	probabiliste initié
Orchi-épididymite	Ceftriaxone
	+ Doxycycline
Infection disséminée	Ceftriaxone puis relais par Cefixime
	à continuer pendant 24 à 48 heures après
	le début de l'amélioration clinique

IV.3. PREVENTION

La prévention des infections à NG, comme pour toutes les IST, consiste à éduquer, informer la population et à proposer un dépistage dans des centres adaptés.

✓ Education et information

La prévention passe tout d'abord par une éducation et une information de la population en matière d'IST et notamment de gonococcie. La sensibilisation du public est en effet nécessaire pour une meilleure compréhension des risques encourus à court terme mais également à moyen et long terme (complications, stérilité...).

Le préservatif est le seul véritable moyen de prévention des IST.

✓ Dépistage des infections

Un meilleur dépistage, notamment chez les femmes qui sont souvent asymptomatiques et contribuent à la propagation de la maladie, est un moyen de prévenir les infections à gonocoque.

CHAPITRE II : LA CEFTRIAXONE ET LA CEFIXIME

La Ceftriaxone et la Cefixime sont les deux antibiotiques qui ont été utilisés pour être introduits dans nos formulations car ils présentent toujours une efficacité sur NG.

I. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUE DE LA CEFTRIAXONE ET DE LA CEFIXIME

I.1. CEFTRIAXONE

La Ceftriaxone est un antibiotique de synthèse de la classe des céphalosporines de troisième génération, appartenant à la famille des bêta-lactamines. C'est un acide (6R, 7R)-7-[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl] amino]-3-[(2-methyl-5,6-dioxo-1H-1, 2,4-triazin-3-yl) sulfanylmethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylique.

Tableau VII : Propriétés physico-chimiques de la Ceftriaxone (166)

Structure chimique et Formule brute	C ₁₈ H ₁₈ N ₈ O ₇ S ₃
Masse molaire	554,58 ± 0,034 g/mol C 38,98 %, H 3,27 %, N 20,21 %, O 20,19 %, S 17,35 %
T° fusion	>155 °C
Couleur	Jaune solide Cristalline
Solubilité	0.105 mg/ml en eau (22°C) 32000 mg/l en méthanol 200 mg/l en acetone
РН	6.0-7.5 (Solution aqueuse à 10 pour cent)

I.2. CEFIXIME

La Cefixime est une céphalosporine de troisième génération. C'est l'une des seules molécules de sa classe (C3G) à être utiliser par voie orale (avec la Cefpodoxime). C'est un acide (6R, 7R)-7-({(2E)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(carboxyméthoxy) imino] acétyl} amino)-3-éthényl-8-oxo-5-thia-1- azabicyclo [4.2.0] oct-2-ène-2-carboxylique.

Tableau VIII : Propriétés physico-chimiques de la Cefixime (165)

- wareness + (op-ress) p-y-area comments we as comment (- or)	
Structure chimique et Formule brute	$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$
	453,45 ± 0,027 g/mol
Masse molaire	C 42,38 %, H 3,33 %, N 15,44 %,
	O 24,7 %, S 14,14 %,
Forme	Poudre presque blanche; jaune et de forme
	cristalline
Solubilité	55,11 mg / l en eau,
	0,2mg/ml en PBS(7,2),
	5mg/ml en éthanol,
	30mg/ml en DMSO et DMF
	soluble dans le méthanol et pratiquement
	insoluble dans l'acétate d'éthyle.
PH	2,6-4,1
T° fusion	218 -225°c

II. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE LA CEFTRIAXONE ET DE LA CEFIXIME

II.1. CEFTRIAXONE

II.1.1.Propriétés pharmacodynamiques (20,21)

II.1.1.1 Mécanisme d'action

La ceftriaxone a une activité bactéricide résultant de l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

II.1.1.2. Mécanisme de résistance

La ceftriaxone est active contre les organismes produisant certains types de bêtalactamases. Elle est cependant inactivée par les bêta-lactamases ayant la capacité d'hydrolyser efficacement les céphalosporines.

II.1.1.3. Limites des concentrations minimales inhibitrices

Les limites des concentrations minimales inhibitrices (CMI, selon l'Institut allemand de normalisation DIN 58940) sont de 4 mg/l (sensible) et 32 mg/l (résistant). Les limites des CMI selon le Clinical and Laboratory Standards Institute (Institut des normes cliniques et biologiques) sont de 8 μg/ml (sensible), 16-32 μg/ml (intermédiaire) et 64 μg/ml (résistant) pour les entérobactéries et les staphylocoques. Les valeurs respectives pour Streptococcus pneumoniae sont de 0,5 μg/ml (sensible), 1 μg/ml (intermédiaire) et 2 μg/ml (résistant). La limite de sensibilité est de 2 μg/ml pour Haemophilus spp. et 0,25 μg/ml pour Neisseria gonorrhoea. Les valeurs respectives pour les anaérobies sont de 16 μg/ml (sensible), 32 μg/ml (intermédiaire) et 64 μg/ml (résistant).

II.1.1.4. Microbiologie

La Ceftriaxone est active sur des bactéries Gram négatif comme sur les bactéries Gram positif (Tableau IX).

Tableau IX : Espèces généralement sensibles à la Ceftriaxone (21)

Bactéries Gram -	Bactéries Gram +
Citrobacter koseri 1; Escherichia coli*1; Haemophilus influenzae*; Haemophilus parainfluenzae*; Klebsiella pneumoniae* 1; Klebsiella oxytoca* 1; Moraxella catarrhalis*; Morganella morganii 1; Neisseria meningitidis*; Neisseria	Aérobies Gram + Staphylococcus aureus*; Streptococcus agalactiae; Streptococcus bovis; Streptococcus pyogenes*; Streptococcus pneumoniae* Anaérobies Gram +
gonorrhoeae ;Proteus mirabilis*1 ;Proteus vulgaris1 ;Providencia spp.1 ;Salmonella spp.1 ;Serratia spp.1,Shigella spp.	Peptococcus niger; Peptostreptococcus spp

^{*} L'efficacité clinique a été démontrée sur des souches sensibles dans des indications cliniques approuvées

1 Certaines souches produisent des céphalosporinases chromosomiques inductibles ou à dérépression stable et des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et sont donc cliniquement résistantes aux céphalosporines.

II.1.2. Propriétés pharmacocinétiques (21)

La Ceftriaxone est une céphalosporine à usage parentéral. Elle n'est pas absorbée après administration orale.

II.1.2.1. Absorption

La Ceftriaxone est complètement absorbée après administration intramusculaire et des concentrations plasmatiques maximales (environ 80 mg/l) sont atteintes 2 à 3 heures après l'administration.

II.1.2.2. Distribution

La Ceftriaxone est bien distribuée dans différents compartiments et franchit la barrière placentaire. Le volume de distribution de la Ceftriaxone est compris entre 7 et 12 litres. La Ceftriaxone est liée de façon réversible à l'albumine. Sa fixation est de 95 % à des concentrations plasmatiques inférieures à 100 mg/l et diminue avec l'augmentation de la concentration (jusqu'à 85 % à des concentrations plasmatiques de Ceftriaxone de 300 μ g/ml).

II.1.2.3. Biotransformation

La Ceftriaxone est très faiblement métabolisée. Seule la flore intestinale la transforme en métabolites inactifs.

II.1.2.4. Elimination

L'élimination de la Ceftriaxone se fait par voie urinaire et biliaire. Sur une plage de doses de 0,15 à 3 g, la demi-vie d'élimination est comprise entre 6 et 9 heures, la clairance plasmatique totale entre 0,6 et 1,4 l/h et la clairance rénale entre 0,3 et 0,7 l/h. Chez les nouveau-nés de moins de 8 jours, la demi-vie d'élimination moyenne (16,2 heures) est généralement deux fois supérieure à celle trouvée chez le jeune adulte ; chez le nourrisson, elle est raccourcie (de l'ordre de 4 à 6 heures). Au total, 50 à 60 % de la Ceftriaxone sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine alors que le reste est excrété sous forme microbiologiquement inactive dans la bile puis les fèces. La Ceftriaxone se concentre dans l'urine, les concentrations urinaires étant 5 à 10 fois supérieures à celles trouvées dans le plasma.

II.1.2.5. Groupes particuliers de patients

Sujet âgé de plus de 75 ans, la demi-vie d'élimination plasmatique de la Ceftriaxone est environ 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'adulte jeune. Chez le nouveau-né âgé de 3 jours, la demi-vie sérique de la Ceftriaxone est d'environ 16 heures, contre environ 9 heures chez le nouveau-né âgé de 9 à 30 jours.

L'insuffisance rénale s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion biliaire de la Ceftriaxone, alors que l'insuffisance hépatique est associée à une augmentation de l'excrétion rénale. La demi-vie d'élimination plasmatique de la Ceftriaxone n'est presque pas augmentée chez ces patients. Lorsqu'il existe une insuffisance rénale associée à une insuffisance hépatique, la demi-vie d'élimination plasmatique de la Ceftriaxone peut être augmentée. En cas d'insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie est nettement plus élevée et atteint environ 14 heures.

II.1.2.6. Bioéquivalence

Les voies IV, IM et SC sont bioéquivalentes (aires sous la courbe similaires). La Ceftriaxone administrée par voie IM ou SC a donc une biodisponibilité absolue voisine de 100 %.

II.1.2.7. Incompatibilités

Des précipitations de Ceftriaxone sous forme de sels de calcium ont été observées avec des solutions injectables contenant du calcium, tout particulièrement chez les prématurés et les nouveaux -nés à terme. La Ceftriaxone sodique est incompatible avec l'Amsacrine, la Vancomycine, le Fluconazole et les Aminosides.

II.1.2.8. Cas d'usage

La Ceftriaxone est utilisée dans la prise en charge des infections de la peau et des tissus mous, des infections digestives et /ou biliaires, des infections neuroméningées sauf listériose, des infections ostéoarticulaires, des infections otorhinolaryngologiques, des infections respiratoires, des infections urinaires, urogénitales, de la maladie de Lyme et des septicémies.

II.2. CEFIXIME

II.2.1. Propriétés pharmacodynamiques (19).

II.2.1.1. Mécanisme d'action

Il repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes.

II.2.1.2. Résistance

La résistance à la Cefixime comme les autres céphalosporines est dûe aux Bêtalactamases qui hydrolysent le cycle Bêta-lactame et inactivent la céphalosporine.

II.2.1.3. Limites

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \le 1$ mg/l et R > 2 mg/l.

II.2.1.4. Microbiologie

La Cefixime présente une activité bactéricide vis-à-vis de nombreux germes à Gram positif ou à Gram négatif.

Tableau X : Espèces sensibles à la Cefixime (19)

Aérobies à Gram négatif	Anaérobies
Branhamella catarrhalis ;Citrobacter koseri ;Escherichia	Prevotella
coli ;Haemophilus influenza ;Klebsiella ;Neisseria gonorrhoeae ;Pasteurella ;Proteus mirabilis ;Proteus	Fusobacterium
vulgaris ;Providencia ;Moraxella catarrhalis	
Aérobies à Gram positif (Streptococcus pneumoniae)	

II.2.2. Propriétés pharmacocinétiques (19)

II.2.2.1. Absorption

Après prise orale, la Cefixime subit environ 40% -50% d'absorption. La biodisponibilité de la Cefixime est d'environ 50 % à la dose de 200 mg. Elle n'est pas modifiée par la prise de repas. Le temps d'apparition des concentrations sériques maximales est toutefois retardé d'environ une heure. Les concentrations maximales moyennes produites par la suspension buvable sont supérieures d'environ 25% à 50% à celles des comprimés.

II.2.2.2. Distribution

Le volume apparent de distribution est de l'ordre de 15 litres. La fixation aux protéines sériques est de l'ordre de 70 % et se fait principalement sur l'albumine, indépendamment de la concentration (aux doses thérapeutiques).

II.1.2.3. Biotransformation

Aucun métabolite, sérique ou urinaire, n'a pu être mis en évidence chez l'animal comme chez l'Homme.

II.2.2.4. Élimination

L'élimination du Cefixime se caractérise par une demi-vie (T½) comprise entre 3 et 4 heures (moyenne : 3,3 heures). Le produit est éliminé par voie rénale sous forme inchangée (16 à 20 % de la dose ingérée), l'élimination extra-rénale est essentiellement biliaire (25 %).

II.2.2.5. Groupes particuliers de patients

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/mn) l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations sériques maximales rendent nécessaire une réduction de la posologie quotidienne de 400 à 200 mg/jour.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la Cefixime sont très légèrement modifiées chez le sujet âgé et chez l'insuffisant hépatique, mais il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

II.2.2.6. Cas d'usage

La Cefixime est utilisé dans la prise en charge des bronchites ; des pneumopathies ; des infections urinaires ; des pyélonéphrites ; des urétrites gonococciques ; des otites moyennes aiguës et des sinusites.

III. FORMES GALÉNIQUES EXISTANTES

Le Tableau XI résume les formes galeniques déjà sur le marché pour les molécules étudiées.

Tableau XI : Formes galéniques existantes pour la Cefixime et la Ceftriaxone (102).

Molécules	Formes galéniques disponibles			
	Comprimé	Gélules	Suspension	Poudre pour
			(reconstitué)	injection IV/IM
Cefixime	✓	√	✓	
Ceftriaxone				√

CHAPITRE III: GENERALITES SUR LA VOIE VAGINALE

I. ANATOMIE ET HISTOLOGIE

Le vagin (du latin : *vagina*, « fourreau ») est l'une des parties internes de l'appareil génital féminin avec des fonctions liées aux rapports sexuels, à la conception et à la décharge menstruelle (168).

Le vagin est un organe fibromusculaire tubulaire formé d'une muqueuse et d'une tunique musculaire entourée d'un adventice, qui s'étend du col de l'utérus au vestibule vaginal mesurant environ 9 cm de longueur (158).

Histologiquement, le vagin est composé de quatre couches distinctes (figure 7):

✓ L'Épithélium pavimenteux stratifié,

Il forme la couche la plus superficielle. La couche muqueuse forme une série de plis transversaux appelés rugae qui augmente considérablement sa surface.

✓ Lamina propria ou Tunica,

Faite de collagène et d'élastine, elle contient un riche canal vasculaire et lymphatique.

- ✓ La couche musculaire avec des fibres musculaires lisses et
- ✓ L'adventice

Tissu conjonctif fibreux riche en fibres élastiques, constituée d'aréoles et un grand plexus de vaisseaux sanguins.

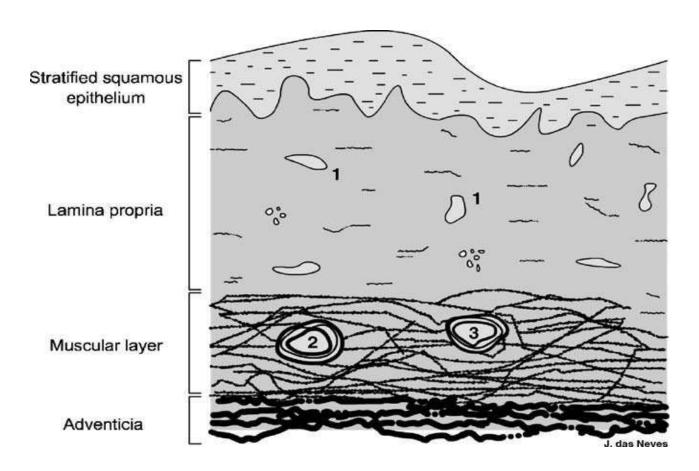


Figure 7 : Les différentes couches du vagin (vaisseaux capillaires; 2: artère; 3: veine) (14).

II. SYSTÈME DE DÉFENSE ET PHYSIOLOGIE

II.1. ÉPITHELIUM

L'épithélium vaginal agit comme une barrière physique (25 couches épaisses avec des œstrogènes présents) (90). L'épithélium stratifié se répand constamment, ce qui rend difficile pour les micro-organismes d'accéder à la membrane basale.

II.2. FLORE

Les Lactobacilles rivalisent avec des microbes exogènes pour les nutriments. Ils produisent de l'acide lactique et le peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène est toxique pour les autres micro-organismes qui produisent peu ou pas d'enzymes de piégeage de peroxyde d'hydrogène (par exemple, la catalase), améliorant ainsi la colonisation vaginale par les Lactobacilles. Ainsi produit, il régule la croissance des autres microorganismes de la flore vaginale, rendant l'environnement moins hospitalier à d'autres microbes tels qu'Escherichia coli (E. coli), groupe B Streptococcus (157), et même l'immunodéficience humaine (VIH) (85).

Les sécrétions vaginales contiennent un mélange de flore bactérienne aérobie et anaérobie, à une concentration moyenne de 10 milliards / ml chez les femmes en bonne santé d'âge reproductif. Les nombres et la prévalence de différentes bactéries varient selon le cycle menstruel (133). Les nombres diminuent de 10 à 100 fois dans la semaine avant la menstruation, suivie d'une augmentation spectaculaire du nombre de bactéries au début de la menstruation (140).

L'estradiol est connu pour stimuler la production de glycogène favorisant ainsi la présence de Lactobacillus.

II.3. CELLULES IMMUNITAIRES

Les cellules de Langerhans avec des extensions dendritiques exposées à la lumière de l'épithélium vaginale peuvent transmettre des antigènes aux cellules dendritiques qui vont migrer vers les ganglions lymphatiques, où ils activent les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4.

Les lymphocytes B activés reviennent au sous-épithélium, où ils deviennent des cellules sécrétrices d'IgA. Aussi la glaire cervicale contient à la fois des IgG et des IgM ainsi que des anticorps IgA (86).

II.4. pH

Le pH normal est d'environ 4,5-5,5. Cet environnement naturellement acide est maintenu par la production d'acide lactique par microflore vaginale.

Il varie selon les sécrétions vaginales et le cycle menstruel. La post-ménopause entraîne des changements importants au niveau de la physiologie du vagin tels que l'atrophie de l'épithélium, entraine l'élévation du pH (6 à 7,5) (17) et la diminution des sécrétions vaginales. Le sperme également augmente le pH vaginal (129).

III. PHYSIOLOGIE ET EXIGENCES

La voie vaginale est un site d'application efficace pour des traitements locaux ou systémiques du fait de sa grande surface, de sa perméabilité et de sa riche vascularisation (44, 68, 128, 159,163). Cependant, il est à noter que sa physiologie est très particulière (fluide vaginal, pH, mucus, flore bactérienne) et variable selon, l'âge, la phase du cycle menstruel de même que pendant l'activité sexuelle. De plus, le vagin renferme des enzymes pouvant intervenir lors de l'administration de protéines (26).

Tous ces éléments sont à prendre en considération lors de la formulation pour la voie vaginale.

Le vagin est recouvert d'un fluide appelé fluide vaginal ou sécrétion vaginale. C'est un mélange de fluides provenant de diverses sources telles que l'utérus, le col de l'utérus, le plasma et même les sécrétions menstruelles et le sperme (131,149). Elle est évaluée entre 0,5 et 0,75 g en moyenne (109,110). Elle contient du mucus cervical, des cellules exfoliées provenant de la muqueuse vaginale, du transsudat plasmatique, des carbohydrates, des acides aminés, des acides aliphatiques, des protéines et des immunoglobulines (IgA par exemple) (26,131).

Le mucus est un gel viscoélastique qui protège la muqueuse vaginale de l'environnement extérieur et assure sa lubrification (65). Sa composition et ses caractéristiques physiques changent selon la période menstruelle. Il joue un rôle important dans l'activité physiologique du vagin ; notamment dans les phénomènes d'absorption et d'action des médicaments (70).

Il serait capable de capturer des particules étrangères et de les éliminer. Par contre certaines d'entre elles pourraient être dirigées vers l'utérus (c'est le cas par exemple des spermatozoïdes en période ovulatoire) (28,151).

Le pH joue un rôle important dans l'efficacité des formulations et est maintenu par les lactobacilles dont le Lactobacillus *acidophilus vaginalis* ou bacille de Döderlein.

IV. FORMES ADMINISTREES PAR VOIE VAGINALE

IV.1. PRÉPARATIONS VAGINALES CONVENTIONNELLES

O Les ovules

Ce sont des préparations de forme ovoïde de consistance solide contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs PA. Solide à température ambiante elle fond dans le vagin et le film ainsi formé se répartit sur la muqueuse ce qui favorise l'absorption des molécules. Le PA est libéré par fusion ou par dissolution de l'excipient.

O Les capsules vaginales ou ovules à enveloppe

Préparations solides constituées d'une enveloppe molle contenant généralement une dose unitaire de PA. Celles-ci sont différentes des capsules orales par leur taille et leur forme plus ovoïde.Le PA est libéré par fusion ou dissolution.

O Les comprimés vaginaux

Préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs PA. Ils sont aussi peu épais que possible pour rendre le délitement plus aisé. Leur poids varie de 0.5g-3g. Le diluant est le lactose parce que les bacilles de Doderlein le transformant en acide lactique seul sucre ne favorisant pas l'extension de mycoses vaginales.

• Autres formes

- Mousse vaginale : constituée par une dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide.
- Tampons vaginaux : forme solide constituée de polymère induits de substances médicamenteuses à visée contraceptive en général. Il s'agit d'un support spongieux imprégné d'un gel médicamenteux.
- ➤ Crèmes vaginales : préparation semi-solide composée d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. Ici elles sont conditionnées par une canule pour faciliter l'application ou sous forme unidose.
- ➤ Solution; émulsion et suspension vaginales : conditionnées en dose unitaires.
- ➤ Inserts vaginaux : préparations stériles solides ou semi solides destinées à être insérées dans le vagin.

IV.2. PRÉPARATIONS INNOVANTES

Les formes innovantes sont surtout représentées par les gels.

Selon la Pharmacopée européenne, les gels sont des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants (118). Les gels sont des systèmes présentant des caractéristiques particulières (67). 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 (136). Il y a deux familles de gels (111).

• Familles chimiques (permanents)

Les zones de fixation sont formés par réaction chimiques pour constituer le milieu solide et ne peut être dissous que par dégradation.

• Familles physiques (réversibles)

De longues molécules sont reliées entre elles en certains points par des liaisons faibles ou par enchevêtrement de zone cristallisée. Pour les liquéfier, il suffit de modifier les conditions physiques (pH et T°) ou de les soumettre à une agitation mécanique (thixotropie). Le gel se réforme si on le replace dans les conditions physiques initiales.

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

• Les gels lipophiles ou les oléogels :

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 (6).

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 (154).

Les gels permettent un contact prolongé avec la surface qu'ils couvrent. C'est pour cette raison, qu'il sont utilisés pour l'administration de médicaments par différentes voies d'administration tels que la voie cutanée (grandes zones pileuses et cuir chevelu), la voie vaginale, la voie ophtalmique et la voie parentérale (gels injectables)(167).

CHAPITRE VI : LES HYDROGELS

I. **DEFINITION**

Le terme « hydrogel » est composé du préfixe « hydro » qui signifie « eau » et du

suffixe « gel ». Les hydrogels sont des gels à base d'eau. Les hydrogels sont des

réseaux réticulés, tridimensionnels de polymères hydrophiles, qui ont la capacité

d'absorber de très grande quantité d'eau ou de fluide biologique (112).

La classification la plus courante distingue deux grandes familles : les hydrogels

chimiques et les hydrogels physiques. La différence entre ces deux familles réside

dans la nature des liaisons qui constituent les réticulations elles sont covalentes pour

les hydrogels chimiques tandis que les hydrogels physiques sont formés par

l'enchevêtrement de polymère par des forces secondaires réversibles.

Certains hydrogels peuvent réagir aux changements de leur environnement. On les

appelle hydrogels environnement-sensibles, hydrogels « intelligents » ou « smart

»hydrogels (61).

Il existe plusieurs types de stimuli extérieurs (figure 8) qui peuvent être à l'origine de

la transition de phase sol-gel ou de modifications relativement importantes de

structure et de propriétés telles que le gonflement, la texture ou encore la viscosité.

Ils sont en général classés en trois types : stimuli physiques, chimiques et

biochimiques (125).

Stimuli physiques (température ; contrainte mécanique ; champ électrique ; champ

magnétique),

Stimuli chimiques (pH; ions; glucose...),

Stimuli biochimiques (antigène ; enzyme ; ligand...).

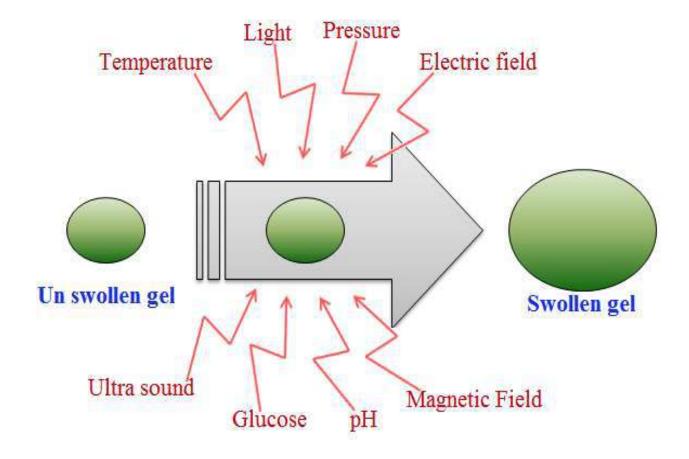


Figure 8 : Les différents stimulis exterieurs (125).

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 (43).

- Les hydrogels thermosensibles

Les formulations qui sont capables de gélifier en réponse au changement de température comme par exemple lors de l'administration de la formulation sont appelés thermogels ou gels thermosensibles.

Parmi les systèmes thermosensibles décrits dans la littérature, on peut citer divers polymères naturels et leurs dérivés (exemple : dérivés cellulosiques, chitosane, xyloglycane, dextrane, gélatine), N-Isopropylacrylamide et ses copolymères, ainsi que les poloxamères (72,134).

Ce sont des formes bien acceptées. Ils montrent une variabilité du comportement de gonflement en réponse aux changements des températures (126).

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) ou température de gélification (Tgel).

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 et les peptides, ont été étudiés pour une libération améliorée par l'utilisation de tels systèmes (3).

II. PROPRIETES ET APPLICATIONS THERAPEUTIQUES II.1. PROPRIETES

Les propriétés suivantes sont généralement recherchées pour les gels pharmaceutiques : stabilité en milieu acide, adhérence, non liquéfaction à la température corporelle, dissolution lente, caractère lubrifiant, touché non gras, non irritant (99).

Lorsqu'ils sont formulés pour la voie vaginale, d'autres éléments doivent également être pris en compte. Il s'agit notamment du maintien d'un pH optimal pour l'épithélium vaginal, de la facilité d'application afin d'obtenir une distribution homogène du principe actif, de la rétention dans le vagin, et de la compatibilité avec d'autres substances co-administrées (26). Les avantages des hydrogels par rapport à d'autres formulations sont que leur réalisation est aisée et à un faible coût de production. Les hydrogels sont généralement incolores, inodores, insipides, utilisables de façon combinée avec des dispositifs vaginaux ou des préservatifs (44,120).

II.2. APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

La grande quantité d'eau qui les compose confère aux hydrogels des propriétés semblables à celles des tissus vivants, et les rend donc très intéressants pour des applications pharmaceutiques et biomédicales. Les trois principales applications dans le secteur pharmaceutique sont (112):

Système de délivrance de médicament (haute perméabilité du PA; libération contrôlée du PA),

Immobilisation cellulaire (parcroissance des cellules dans la matrice; par l'adsorption, la capture ou l'encapsulation),

Ingénierie de tissu (scaffolds riche en eau ; délivrance des cellules).

Les hydrogels prennent aussi une grande place dans le domaine cosmétique. Leurs caractéristiques permettent de piéger les actifs et de les libérer grâce à un stimulus choisi lors de la fabrication de l'hydrogel (135).

III. FORMULATION ET PREPARATION III.1. FORMULATION

Les gels pharmaceutiques sont constitués de polymères naturels, notamment certaines protéines (collagène, gélatine) et polysaccharides (alginates, carraghénanes, gomme guar), de polymères semi-synthétiques (carboxymethylcellulose, hydroxypropyl méthylcellulose) ou synthétiques (carbomer, pluronic) ou encore de substances inorganiques (hydroxyde d'aluminium, bentonite, laponite) (62).

III.1.1. Les polymères

III.1.1. Les polymères sensibles au pH ou aux ions

Les polymères sensibles au pH sont : le polyméthacrylate de méthyle, l'acidepolyacrylique et le polyéthylène glycol (43).

III.1.1.2. Les polymères thermosensibles

Les polymères thermosensibles sont représentés par les poloxamers.

III.1.1.3. Les polymères bioadhésifs

Les polymères cellulosiques, acryliques et naturels.

III.1.2. Les agents épaississants

Les agents épaississants (Carbopol ou dérivés de cellulose) vont permettre d'augmenter la résistance mécanique et la bioadhésion (43).

Les agents épaississants et/ou gélifiants sont : (la gomme adragante, alginates, dérivés cellulosiques, polymères carboxyvinyliques...).

III.1.3. 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.

Comme solvant(s) hydrophile(s) nous avons : eau, glycérol, propylène glycol.

Les formulations topiques vaginales gélifiées, hormis le principe actif et l'agent gélifiant, sont composées en grande partie d'eau (entre 70 à 99 % en masse) et contiennent en quantité variable des excipients qui possèdent notamment les propriétés suivantes :

- Hydratant, émollient, lubrifiant (ex : glycérol, poly (éthylène glycol)...);
- Conservateurs : il s'agit le plus souvent de parabènes (ex : p-hydroxybenzoate de propyle ou propylparaben [E216], p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique ou éthylparaben sodique [E215]...) ; Ces substances sont actuellement en passe d'être interdites d'emploi et leur remplacement doit donc être envisagé.
- Eventuellement, on peut ajouter des ajusteurs de pH (ex : phosphate de potassium dibasique...) ; d'osmolalité (ex : phosphate de sodium monobasique...) ; des antioxydants (ex : EDTA [acide éthylène diamine tétraacétique] sous sa forme disodique...).

II.2. MODE DE PREPARATION

Deux méthodes sont utilisées pour la préparation des gels (51).

Ce sont:

- La méthode à froid (la plus utilisée) décrite par SCHMOLKA (138) : le polymère est dissous dans l'eau froide (≤ 4°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°C±2°C

IV. DESCRIPTION DES PRINCIPAUX EXCIPIENTS

Deux types de polymères sont très utilisés pour la préparation des hydrogels, les poloxamers et les dérivés cellulosiques qui sont des polymères bioadhésifs.

IV.1. POLOXAMERS

Les poloxamers sont des copolymères tri-blocs dont la séquence est une succession de répétition de monomères d'oxyde de propylène (OP) et d'oxyde d'éthylène (OE) (135). Ils peuvent s'écrire selon la formule EO(x)-PO(y)-EO(x) où x et y sont le nombre de répétition des monomères. Commercialisés sous différents noms de marque (e.g. Pluronic®, Synperonic®) (139).

Étant donné leur nature amphiphile, les Poloxamers sont des agents tensio-actifs non ioniques de haute masse molaire et faiblement toxique (132). La valeur HLB, balance hydrophile/lipophile de ces polymères, est modulée par le rapport du nombre d'unités d'oxyde d'éthylène (OE) sur le nombre d'unités d'oxyde de propylène (OP).

Les variations de la balance hydrophile/lipophile (rapport POE/POP) et de la masse molaire (longueurs des blocs POP et POE) des polymères 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 détergent, moussant, dispersant, émulsifiant, gélifiant, solubilisant et épaississant (10).

Deux nomenclatures permettent de les définir à quelques exceptions près : la nomenclature Poloxamer et la nomenclature Pluronic[®].

Les poloxamers issus de diverses Pharmacopées sont cités dans le Tableau XII.

Tableau XII: Les poloxamers issus de diverses Pharmacopées (119):

Poloxamers	Pluronic®	Etat	Nombre	Nombre	Masse moléculaire
		physiqu	d'unités	d'unités	moyenne
		e	de PEO	de PPO	(en Da) Ph.Eur/USP
			(x)	(y)	
124	L44	Liquide	10-15	18-23	2090-2360
188	F 68	Solide	75-85	25-30	7680-9510
237	F 87	Solide	60-68	35-40	6840-8830
338	F 108	Solide	137- 146	42-47	12700-17400
407	F 127	Solide	95-105	54-60	9840-14600

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 minimales de 16 - 20 % en polymère et une température supérieure à température de gélification (138).

Par ailleurs, L'incorporation de PA et l'ajout d'additifs (sels, alcools) permet de moduler précisément la température de gélification (137). L'ajout d'acides (principalement acides forts) et d'alcools (éthanol ou isopropanol) a tendance à diminuer la rigidité des gels et à augmenter la température de transition (156). Ces substances peuvent interagir sur la formation des micelles.

En revanche, l'incorporation de sels minéraux (NaCl, CaCl2, Na2SO4...) ou d'autres polymères comme le Carbopol®, l'alginate de sodium entraîne une diminution de la température de transition (32,150).

Un des poloxamers les plus étudiés est le poloxamer 407 (Pluronic[®] F 127) car il permet la formation de gels transparents, incolores, facilement lavables à l'eau, peu irritants pour la peau et les muqueuses. Le poloxamer 407 a été très tôt utilisé pour la fabrication de formes topiques (121, 139), de formes vaginales (24), de formes pour une action systémique (55,69) et pour la mise au point de systèmes de libération oculaire. Plus récemment, d'autres poloxamers ont été utilisés pour solubiliser des principes actifs (74,113).

Le poloxamer 407 est connu aussi pour son excellente compatibilité avec d'autres composés chimiques, sa capacité de solubilisation de diverses substances actives et son aptitude à libérer de manière prolongée les substances qu'il renferme (91).

Cependant, l'hydrogel de poloxamer 407 présente de faibles propriétés mécaniques et bioadhésives (73). Afin de pallier à cela, des polymères mucoadhésifs sont souvent rajoutés aux formulations permettant ainsi d'immobiliser le gel le plus longtemps possible au niveau de la muqueuse vaginale (66).

Quelques formulations à base de Pluronic® F127 utilisées par voie vaginale sont resumés dans le Tableau XIII.

Tableau XIII: Quelques formulations à base de Pluronic® F127 utilisées par voie vaginale

Formulations	Principe actif	Remarques	Réf.
F127/	Antigène		Oh et al.,
F68/Polycarbophile	HBS+RANTES	Prolongation du	2003
	exprimant un ADN	temps de résidence	
	plasmidique	au niveau du vagin	
F127	Clotrimazole	et libération	Chang et
/F68/Polycarbophile		prolongée du PA	al.,
15/15/0,2 % ou 15/20/0,2			2002b
%			
F127/HPMC	Clotrimazole	Libération continue	Bilensoy
20/0,2 % m/V	solubilisée dans la ß-	et prolongée du PA	et al.,
F127/Polycarbophile	cyclodextrine (1 :1)		2006
20/0,2 % m/V	ratio molaire		
F127	_	Lubrifiant vaginal	Rohan et
		(commercialisé)	al., 2004

IV.2. LES POLYMERES BIOADHESIFS

Ces polymères sont divisés en deux catégories : les polymères solubles dans l'eau et les polymères insolubles qui gonflent en présence d'eau.

Les polymères utilisés en bioadhésion galénique sont peu nombreux. On retrouve principalement :

 Les polymères cellulosiques
 (Carboxyméthylcellulose,hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose),

- Les polymères acryliques (acide polyacrylique réticulé (Polycarbophile) ou non réticulé (Carbopol)), acide polyméthylméthacrylique et copolymère d'acide acrylique et d'autres radicaux (butyl acrylate, méthyl méthacrylate...) et
- Les polymères naturels (gomme adragante, gomme arabique par exemple).

Tous ces produits comprennent de nombreux groupements hydroxyles ou carboxyliques. Les plus efficaces sont, jusqu'à ce jour, les polyanioniques et parmi eux, les acides polycarboxyliques.

IV.2.1. La bioadhésion

La bioadhésion peut être définie comme l'état dans lequel deux matériaux, dont l'un d'entre eux est de nature biologique, sont maintenus ensemble par des forces interfaciales pendant un certain temps. Lorsque ce phénomène est dû au revêtement de mucus on parle de mucoadhésion (87). Pendant longtemps, la biodisponibilité de nombreux principes actifs n'était pas optimale du fait que ce phénomène n'était pas pris en compte. Ponchel *et al.* ont conçu des formulations destinées à la voie orale avec des polymères mucoadhésifs permettant de prolonger le temps de résidence des principes actifs à la surface de la muqueuse gastro-intestinale (122,123). La muqueuse vaginale est également favorable à ce phénomène car elle est revêtue d'une fine couche de mucus.

Afin d'expliquer le phénomène de mucoadhésion, la théorie d'interpénétration est la plus largement évoquée (33) (Figure 9).

La mucoadhésion se déroule en trois étapes principales :

- Création d'un contact entre la forme pharmaceutique et la muqueuse ;
- Interpénétration des chaînes polymère avec les glycoprotéines du mucus ;
- Adhésion par développement d'interactions chimiques faibles entre les chaînes de polymères et les glycoprotéines constitutives de la couche de mucus et/ou à la surface des cellules épithéliales.

La profondeur de l'interpénétration dépend du coefficient de diffusion des chaînes polymères et du temps de contact ; elle influence la force des liaisons adhésives (146). Dans le cas des gels, ce sont les extrémités des chaînes et la faible masse molaire qui

contribuent au phénomène d'interpénétration. Une mouillabilité adéquate est évidemment un préalable indispensable à l'obtention d'une bonne adhésion (38,56).

Toutefois, la résistance de la liaison adhésive dépend aussi considérablement des capacités de déformation de l'hydrogel muco-adhésif qui se forme à l'interface entre la formulation muco-adhésive et le tissu sur lequel se produit l'adhésion.

Ainsi, les caractéristiques rhéologiques des uns et des autres ont également une très grande incidence sur l'intensité de l'adhésion.

La mucoadhésion peut être obtenue aussi bien à partir de polymères synthétiques que de polymères naturels. Actuellement, les polymères synthétiques les plus utilisés sont de type polyacrylates (polymères d'acide acrylique). Les gels à base de polymères mucoadhésifs composés d'acide polyacrylique et d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) ont montré une bonne aptitude par voie vaginale (162).

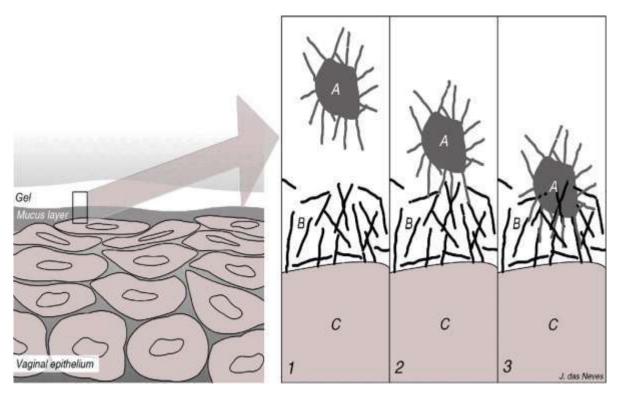


Figure 9 : Représentation schématique des différentes étapes de la théorie d'interpénétration.

(1) Chaines de polymères s'approchant de la couche de mucus. (2) Interpénétration des chaines de polymère et de mucine. (3) consolidation des forces d'adhésion. (A : polymère ; B : couche de mucus ; C : cellule épithéliale) (33).

La bio adhésion a un interêt en thérapeutique car il est intéressant d'immobiliser une forme galénique sur un site particulier dans de nombreux cas.

Tout d'abord, lorsqu'un traitement strictement local est recherché; ensuite dans le cas d'un traitement général, chaque fois que l'absorption du principe actif véhiculé est favorisé 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) (116); enfin quand 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 bio adhésive implique que le principe actif ou les excipients composant cette forme ne présentent aucun effet toxique pour la muqueuse sur laquelle elle devra être fixée. Étant donné l'énorme potentiel que représente la bio adhésion en pharmacie, les recherches dans cette voie ne cessent de s'amplifier et connaissent une véritable explosion depuis cette décennie (24,41).

IV.2.1.1.Classification des polymères bioadhésifs en fonction de leur force adhésive

Cette classification a été faite en réalisant avec les polymères des comprimés de type matriciels (79). 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 HEC (hydroxyléthylcellulose) et les EC (éthylcelullose).

Les EC donnent des matrices pratiquement insolubles qui ne s'hydratent pas une fois plongées dans l'eau distillée. Le contact avec la muqueuse est donc extrêmement faible et si des liaisons peuvent s'établir entre ce polymère et la muqueuse, elles ne bénéficient 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 : le PVA (alcool polyvinylique), l'APC (l'acétophtalate de cellulose) et la MC (méthylcellulose). 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 s'hydratant lentement en donnant un hydrogel très résistant notamment les acides polyacryliques (sauf le Carbopol 907) et le HPMC;
- les polymères s'hydratant rapidement en donnant une pâte se dissolvant dans le milieu d'hydratation : les PVP (polyvinyl pyrrolidone), le Carbopol 907 et la CMC (carboxylméthylcellulose).

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).

Exemples de polymères utilisés dans les formulations de gels pour la voie vaginale :

- Carraghénanes (Skoler-Karpoff et al., 2008; Perroti et al., 2003),
- Carbopol® ou carbomer (Mumper et al., 2009; Pavelic et al., 2005),
- Gélatine (Meignant et al., 1999),
- Carboxyméthylcellulose (CMC) (Smart *et al.*, 1984),
- Hydroxyéthylcellulose (HEC) (Gupta et al., 2012),
- Hydroxypropylcellulose (HPC) (Wang & Lee, 2004),
- Hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC) (Aka Any-Grah et al., 2010),
- Méthylcellulose (MC) (Gordon-Wright & Elder, 1979),
- Polycarbophile (PC) (Chang et al., 2002a, Kieweg & Katz, 2007),
- Pectine et traganth (Bombart, 1994),
- Acide hyaluronique (Richardson & Trever, 1999; Baldacci, 1997),
- Polysaccharides sulfatés (Witvrouw & Declerq, 1997; Zaneveld et al., 2002),
- Polyvinylpyrrolidone (PVP) (Offner & Kleth-Gelotte, 2002),
- Alginate de sodium (Jones *et al.*, 2003),
- Amidon (Offner & Kleth-Gelotte, 2002).

V. ESSAIS

Plusieurs essais sont effectués sur les formulations d'hydrogel.

V.1. LES EVALUATIONS MACROSCOPIQUES

La clarté, la couleur et la texture des formulations sont évaluées à l'oeil nu (59).

V.2. LES EVALUATIONS PHYSICO CHIMIQUES

Cette évaluation est réalisée d'une part, par la détermination du pH des préparations et d'autre part, par la mesure de la teneur en substance active.

V.3. LES ANALYSES RHEOLOGIQUES

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 poloxamers présentent des propriétés newtoniennes alors qu'au-dessus, ils présentent des propriétés non newtoniennes (62).

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 (62).

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. A partir de ces deux paramètres visqueux et élastiques, tan (δ) 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 $45 < \delta < 90^{\circ}$ (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.

Cette étude rhéologique permet également de déterminer la Tgel, 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 gélificationest déterminée (figure 10).

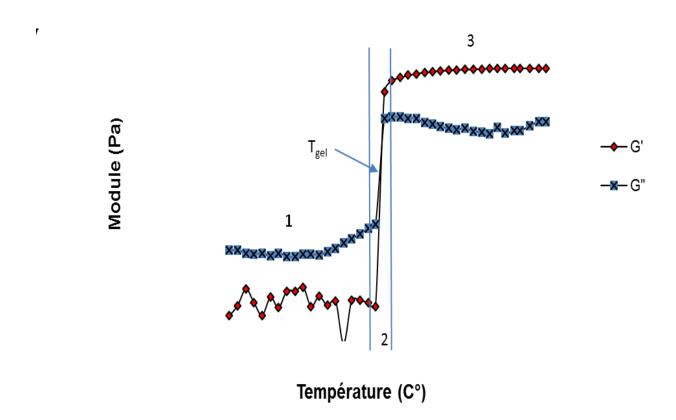


Figure 10 : Détermination de la température de gélification.

V.4. ETUDE DE MUCOADHESION

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 (43).

- 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.

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

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 (8).

V.5. ETUDE DE LIBERATION (43)

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, rectales et vaginales. 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 (142). 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 (52).

DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

I. MATERIELS

I.1. MATIERES PREMIERES

I.1.1. Matières pharmaceutiques

- Eau distillée : C'est une eau qui a subi une distillation. Elle est donc exempte de certains sels minéraux et de micro-organismes.
- Poloxamer 407(KOLLIPHOR P407), N°lot: GNA18121C

La poudre de poloxamer 407 se présente sous forme de microbilles blanches (Figure 11). Son point de fusion se situe entre 50°C et 56°C. Il est soluble dans l'eau, dans les alcools et est non toxique.

• Hydroxylpropylméthycellulose (HPMC) Methocel® K4M N°Lot: OG 04012N11

La poudre d'hydroxypropylméthylcellulose est un polymère non ionique soluble dans l'eau (Figure 12). C'est un produit non toxique.

• Hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO3) N°Lot :0000499276

La poudre d'hydrogénocarbonate de sodium apparaît sous la forme de fins cristaux blancs inodores ou grumeaux (figure 13). Le pH de la solution saturée : 8-9. Il est soluble dans l'eau 87 g/l (eau, 20 °C), Insoluble dans l'alcool à 95%. Le bicarbonate de sodium est biodégradable et n'est toxique ni pour l'environnement ni pour la santé.

• **Ceftriaxone N°Lot**:150210/LIC pharma

C'est une poudre de couleur blanche (figure 14).

• Cefixime N° Lot:1510802/LIC pharma

C'est une poudre de couleur jaune et de forme cristalline (figure 15).



Figure 11: Poudre de poloxamer 407.



Figure 12: Poudre d'hydroxypropylméthycellulose (HPMC).



Figure 13: Poudre d'hydrogenocarbonate de sodium (NaHCO3).



Figure 14 : Poudre de Ceftriaxone.



Figure 15 : Poudre de Cefixime.

I.1.2. Matières premières analytiques

Les matières premières qui ont servi à la préparation du tampon citrate à pH 1.3 sont :

NaOH; Acide citrique; HCL 1N, Eau distilée

Les matières premières qui ont servi à la préparation du tampon citrate à pH 3 sont :

L'acide citrique et le citrate trisodique

Les matières premières qui ont servi à la préparation du fluide vaginal simulé FVS :

HCL à 37%, Nacl, KOH, Ca(OH) ², Albumine de sérum bovine, Acide lactique, Acide acétique, Glycérol, Urée, Glucose.

Produits et reactifs pour dosage :

- colonne BDS C18, 250 x 4,6 mm; 5 μm
- Le solvant (tampon phosphate/methanol (80/20))

I.1.3. Matériel animal

Nous avons utilisé pour nos travaux la muqueuse vaginale de porc. Le porc a l'avantage d'être remarquablement semblable à l'humain en termes d'anatomie, de physiologie, de métabolisme et d'histologie. De plus, de nombreux travaux ont rapporté une excellente corrélation entre les tissus vaginaux humains et porcins (1, 15).

I.2. APPAREILS

- Balance de précision Denver ®instrument et OHAUS®
- Bain marie de type JULABA®
- pH-mètre type METLER® TOLEDOSEVEN 2 GO
- Etuve type MEMMERT®
- Centrifugeuse JUAN® E 82
- Agitateur Micro vortex

- Texturomètre TA 1 ®AMETEK (annexe 1)
- Viscosimètre rotatif à géométrie type couette. (annexe 2)
- HPLC type WATERS 2695(annexe 3)
- Cellule à flux continu (annexe 4)

II. METHODES

II.1. PREPARATIONS DES SOLUTIONS

II.1.1. Préparation du Tampon citrate à pH: 1,3 et 3

Une solution tampon citrate pH 1,3 a été préparée en dissolvant 21,0 g d'acide citrique dans 200 ml d'eau osmosée, puis en ajoutant 200 ml d'Hydroxyde de sodium 1 M, 210 ml d'acide chlorhydrique 1 M et 300 ml d'eau osmosée. Le volume de la solution a ensuite été complété à 1 L avec de l'eau osmosée.

Le tampon citrate à pH 3 a été préparé mélangeant 82 ml d'une solution d'acide citrique (1.0M) à 18 ml d'une solution de citrate trisodique (0.1M).

II.1.2. Préparation de la solution saturée de NaHCO3

Pour ce faire on a multiplié par 0,15 la quantité d'eau pour calculer la quantité de bicarbonate de sodium qui doit être utilisée. Par exemple, pour 240 ml d'eau, 36 g (0,15 x 240) de sel est nécessaire. On a obtenu la solution en dissolvant sous agitation la quantité calculée de bicarbonate de sodium dans de l'eau osmosée pendant 5 min. La solution ainsi obtenue a été filtrée pour éliminer les résidus non dissous signe de saturation de notre solution.

II.1.3. Préparation du fluide vaginal simulé (FVS)

Le FVS a été préparé en ajoutant à 900 ml d'eau pure contenue dans un bécher sous agitation magnétique jusqu'à dissolution complète :

du NaCl (3,51 g), KOH (1,4 g), Ca(OH) ²(0,22 g), du sérum albumine bovine (0,018 g), acide lactique (2,00 g), acide acétique (1,00 g), du glycérol (0,16 g), de l'urée (0,4 g) et du glucose (5,00 g) jusqu'à dissolution complète.

Le pH du mélange a ensuite été ajusté à 4,5 en utilisant HCl 37% et le volume final a été ajusté à 1L. La solution fut conservée à 4°C.

II.2. ESSAIS DE SOLUBILITES

- La solubilisation de la Cefixime a été réalisée selon la méthode OCDE modifiée, par ajout successif de 0,1 ml de solution saturée de NaHCO3 à une prise d'essai de 0,1g du PA, sous agitation à température ambiante jusqu'à obtenir un mélange homogène et limpide (98).
- La solubilisation de la Ceftriaxone a également été réalisée par cette même méthode OCDE avec comme solvant l'eau distillée.

II.3. PREPARATION DES HYDROGELS

II.3.1. Gels de poloxamer 407

La préparation des gels a été réalisée à froid selon la méthode de Schmolka décrite en 1972. Le bécher était placé dans un cristallisoir contenant de la glace pilée (4°C± 2°C). Puis, la dispersion de la poudre de poloxamer 407 dans de l'eau osmosée a été réalisée par ajout successif, sous agitation à 1000-2000trs/mn jusqu'à dissolution complète du poloxamer 407.

II.3.2. Gels de poloxamer 407 / Tampon citrate

Ce gel a été préparé comme précédemment avec le tampon citrate en lieu et place de l'eau osmosée.

II.3.3. Gels de hydroxypropylmethylcellulose

Des gels de hydroxypropylmethylcellulose à 0,5%, 1% et 1,5% (concentration massique (m/m)) ont été préparés par dispersion de la poudre d'hydroxypropylmethylcellulose dans de l'eau, à température ambiante (25°C±2°C), sous agitation à 1000- 2000trs/mn jusqu'à dissolution complète de la poudre.

II.3.4. Gels de poloxamer 407/Hydroxypropyl methylcellulose

Ces gels ont été préparés à froid (4°C±2°C) par ajout successif de poloxamer 407 dans le bécher contenant de l'eau distillée et l'hydroxypropylmethylcellulose préalablement dissout à température ambiante (25°C±2°C). Le mélange a été maintenu sous agitation à 1000-2000 trs/mn jusqu'à dissolution complète du poloxamer 407.

II.3.5. Gels de poloxamer 407/ Hydroxypropylmethylcellulose /tampon citrate

Dans ce gel l'eau osmosée a été remplacée par le tampon citrate

II.3.6. Gels de poloxamer 407/ Hydroxypropylmethylcellulose / tampon citrate/ NaHCO3sat

Ces gels ont été préparés à froid par ajout de poloxamer 407 dans le bécher contenant du tampon citrate, de la solution saturée de NaHCO3, auquel on a ajouté l'hydroxypropylmethylcellulose après dissolution. Le mélange était maintenu sous agitation à 1000trs/mn jusqu'à dissolution complète des polymères.

II.3.7. Gels de poloxamer 407/ hydroxypropylmethylcellulose / tampon citrate /NaHCO3sat/Cefixime

Le gel contenant 3.3% de cefixime a été préparé suivant le même principe décrit précédemment. La poudre de Cefixime a été d'abord dissoute dans la solution saturée de NaHCO3. On a ensuite ajouté à ce mélange du tampon citrate. Le gel a été obtenu par ajout successif de l'HPMC à température ambiante (25°C± 2°C) et de P407 à froid (4°C±2°C) et sous agitation. Le mélange était maintenu sous agitation à 1000trs/mn jusqu'à dissolution complète des polymères.

II.3.8. Gels de poloxamer 407/ Hydroxypropylmethylcellulose / tampon citrate/NaHCO3sat/Ceftriaxone

La poudre de Ceftriaxone a été d'abord dissoute dans le mélange solution saturée de NaHCO3-Tampon citrate.

On a ajouté à ce mélange l'HPMC à température ambiante (25°C± 2°C) et le P407 à froid (4°C±2°C) sous agitation. Le mélange était maintenu sous agitation à 1000trs/mn jusqu'à dissolution complète des polymères.

II.3.9. Gels de poloxamer 407/ Hydroxypropylmethylcellulose / tampon citrate/Ceftriaxone

La poudre Ceftriaxone a été d'abord dissoute dans le tampon citrate à chaud. On a ajouté à ce mélange l'HPMC à température ambiante (25°C± 2°C) et le P407 à froid (4°C±2°C) sous agitation. Le mélange était maintenu sous agitation à 1000trs/mn jusqu'à dissolution complète des polymères.

II.4. PREPARATION DES HYDROGELS DILUES AVEC DU FVS

Un volume de 0,75 ml de fluide vaginal simulé peut être approprié pour évaluer certains types de formulations (**108**). Pour simuler la dilution de formulations qui pourrait survenir après application, nous avons mélangé 3g de chaque formulation avec 0,75 ml de FVS.

C'était les gels de :

- Gels de poloxamer 407 /tampon citrate,
- Gels de poloxamer 407/ Hydroxylpropylmethylcellulose /tampon citrate,
- Gels de poloxamer 407/ Hydroxylpropylmethylcellulose/ tampon citrate/NaHCO3sat,
- Gels de poloxamer 407/ Hydroxylpropylmethylcellulose / tampon citrate/ NaHCO3sat/Cefixime et
- Gels de poloxamer 407/ Hydroxylpropylmethylcellulose / tampon citrate/NaHCO3sat/Ceftriaxone.

Dans tous les cas, après dissolution complète des poudres de P407 et / ou de HPMC, chaque formulation a été équilibrée pendant 48 h à 4°C pour éliminer les bulles de mousse.

II.5. CARACTERISATION DES GELS

II.5.1. Contrôle macroscopique

II.5.1.1. Contrôle organoleptique

Il a été fait après 48 heures de conservation, les paramètres étudiés étaient l'odeur, la couleur, l'aspect du gel (78).

II.5.1.2. Contrôle de l'homogénéité

Il a été réalisé par étalement du gel en vue de vérifier la présence ou l'absence de grumeaux (78).

II.5.2. Détermination du pH

Le pH a été mesuré électroniquement au moyen d'un pH-mètre à lecture directe de type METLER TOLEDO SEVEN 2 GO.

Après étalonnage, l'électrode a été rincée avec de l'eau osmosée ,séchée et plongée dans un bécher contenant le gel de manière à ce qu'elle baigne bien dans le gel. Enfin, nous avons noté le pH à 0.1 unité près et la température de mesure.

Des papiers pH ont également été utilisés. Ils ont été plongés dans les gels pendant quelques secondes et une fois retirés, nous avons comparé les couleurs obtenues avec la table des couleurs et les pH correspondants ont été notés.

II.5.3. Essais préliminaires de stabilité

II.5.3.1.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.

II.5.3.2. Stabilité aux cycles de température

Le gel était placé pendant 16h au congélateur à -18°C, puis pendant 8h à 25°C±2°C et enfin à la température du laboratoire (21±2°C) pendant 5 mn (78).

II.5.4. Dosage de la Ceftriaxone et la Cefixime

La méthode de dosage a été élaborée et validée par le Laboratoire de Contrôle des Médicaments (LCM) au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP).

II.5.4.1. Principe

Après dissolution des principes actifs, le dosage simultané de la Ceftriaxone et de la Cefixime a été réalisé par chromatographie liquide avec détection à l'ultraviolet.

II.5.4.2. Mode opératoire

• Préparation des solutions témoin et éssai

25mg de chaque substance de référence (solution témoin) ou une quantité de gel correspondant à 25mg de principe actif (solution essai) ont été pesés et dissous dans 50ml de solvant (Tampon phosphate pH 5 / méthanol (80/20)), puis filtrés.

Le filtrat (500µg/ml) a été utilisé pour l'analyse chromatographique.

- Les conditions chromatographiques sont les suivantes :
 - Phase stationnaire : colonne BDS C18, 250 x 4,6 mm ; 5 μm ; à 27°C
 - ➤ Phase mobile : tampon phosphate pH 4 / méthanol (80/20), 1 ml/mn;
 - Volume d'injection : 20 μl
 - ➤ Détection : UV à 230 nm
- Les types de dosage
 - > Teneur de PA à partir des gels

Il s'agit de doser l'antibiotique contenu dans les gels formulés (gel avec PA).

Pourcentage de récupération

Il s'agit d'ajouter une quantité de PA dans les gels sans PA formulés (Placebo) et de calculer le pourcentage de PA recupéré après mélange (quantité determinée / quantité théorique ajoutée x 100).

II.5.4.3. Expression des résultats

 $Q (mg/100 g) = Ae/At \times Pt/Pe \times 50 \times Pur$

Ae: Aire de la solution essai

At : Aire de la solution témoin

Pt : Prise d'essai de la substance de référence en mg

Pe: Prise d'éssai de l'échantillon en g

Pur : Pureté de la substance de référence

II.5.4.4. Interpretation

Norme : 90 à 110 % de la teneur théorique

III.5.5. Caractérisation rhéologique du gel

✓ Détermination de la température de gélification

Nous avons utilisé le viscosimètre HAAKE pour déterminer la température de gélification. A partir d'un tableau de bord, la vitesse de rotation (trs/mn) a été fixée (5trs/mn et de 13.9trs/mn). L'échantillon a été placé dans le bécher de marque MV-DIN (222-1251) dans lequel tournait le rotor de marque SVDIN 53019/ISO 3219 (22-0505) et un balayage en température de 5°C à 40°C grâce au bain marie thermostaté. Les valeurs de viscosité ont été notées.

Les résultats obtenus nous ont permis de tracer la courbe d'évolution de la viscosité en fonction de la température.

✓ Détermination de la viscosité

Le viscosimètre rotatif type couette VISCOTESTER HAAKE a été utilisé pour étudier l'écoulement du gel. Nous avons imposé des vitesses de rotation (2trs/mn, 2,5trs/mn, 4trs/mn, 5trs/mn, 10trs/mn, 20trs/mn, 50trs/mn, 100trs/mn) à différentes températures

(15°C±2°C, 25°C, 40°C). L'échantillon était placé dans le bécher de marque MV-DIN (222-1251) dans lequel tournait le rotor de marque SVDIN 53019/ISO 3219 (22-0505).

A partir d'un tableau de bord, la vitesse de cisaillement (trs/mn) a été fixée. La température (°C) était fixée grâce au bain marie thermostaté. 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 a permis d'apprécier le caractère rhéofluidifiant de nos préparations.

La thixotropie a été également appréciée. L'échantillon placé dans le bécher de marque MV-DIN (222-1251) dans lequel tournait le rotor de marque SVDIN 53019/ISO 3219 (22-0505) est porté à la température de 25° et 37°C et nous avons imposé des vitesses de rotations croissantes (2trs/mn, 2.5 trs/mn, 4trs/mn, 5trs/mn, 10trs/mn ,20trs/mn 50trs/mn ,59.9trs/mn et 100trs/mn) pour le gel de ceftriaxone et à (5trs/mn, 8.3trs/mn, 13.9trs/mn, 23.2trs/mn, 45.3trs/mn, 64.6trs/mn, 107.8trs/mn 179.6trs/mn, 297.6trs/mn et 500trs/mn) pour le gel de cefixime et nous avons noté la contrainte en fonction de la vitesse de cisaillement.

Après un certain temps de repos 1-2min à la vitesse de rotation la plus élevée, nous avons imposé des vitesses de rotations décroissantes et noté les contraintes en fonction de la vitesse de cisaillement.

✓ Analyse de texture : étude d'adhésion

Nous avons effectué les études d'adhésion sur deux types de membranes modèles à 25°C et 37°C:

- Un film synthétique de type polypropylène
- Une muqueuse vaginale de porc

Immédiatement après abattage de l'animal, La muqueuse a été prélevée et conservée à froid. Il a été démontré que la muqueuse de porc peut être congelée pendant le stockage sans affecter la couche de mucus (15).

L'appareil utilisé était un analyseur de texture de marque TA1 AMETEK.

Les fragments de muqueuse ont été décongelés avant les expériences à température ambiante. Le fragment de muqueuse vaginale ou le film synthétique de type polypropylène a été fixé sur une sonde à l'aide d'une colle cyanoacrylate. Le support creux du texturomètre a été rempli avec une quantité de l'hydrogel à étudier. Après un temps de repos (5min), la couche d'hydrogel a été placée en contact avec un fragment de muqueuse vaginale de porc ou avec un fragment de film synthétique de type polypropylène dans des conditions thermostatiques. L'appareil TA1 était relié à un appareil de chauffage qui permettait de mettre nos gels à 25°C et 37°C.

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 une courbe d'élongation typique est obtenue. Cette courbe représente la force maximale de détachement Fmax (N), et le travail d'adhésion W (mJ) qui est assimilé à l'aire sous la courbe. Au bout d'un temps déterminé, la sonde est rétractée à sa position d'origine.

Les essais ont été répétés cinq (5) fois pour chaque échantillon. 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.

CHAPITRE II: RESULTATS

I. PREPARATIONS DES SOLUTIONS

I.1. PREPARATION DES TAMPONS CITRATE PH: 1,3 ET 3

Ce sont des solutions limpides, incolores avec un pH de 1.7 à 24.2°C et 3.1 à 8.8°c.

I.2. PREPARATION DE LA SOLUTION SATUREE DE NaHCO3

C'est une solution légèrement trouble, incolore avec un pH de 8.1 à 23.6°C.

I.3. PREPARATION DU FVS

C'est une solution limpide, incolore avec un PH de 4.4 à 22.4°C.

II. ESSAIS DE SOLUBILITES

II.1. CEFTRIAXONE

La Ceftriaxone était soluble dans l'eau avec une solubilité de 500 g/l. Elle était également soluble dans le propylène glycol avec une solubilité de 100g/l et une intensification de la coloration.

II.2. CEFIXIME

La Cefixime était insoluble dans l'eau. Elle était soluble dans le propylène glycol avec une solubilité de 100g/l, une intensification de la couleur, un dépôt après quelques jours et une précipitation après ajout de 0,7ml d'eau. Cependant sa solubilité dans une solution saturée de NaHCO3 était de 166g/l et stable après ajout d'eau.

III. PRE-FORMULATIONS DES GELS

Nous sommes partis de systèmes composés de P407 (polymère thermosensible) et HPMC (polymère mucoadhesif) respectivement à 20 % et 1% sur la base des travaux de AKA et al (2).

Les gels constitués de P407 et/ou HPMC sont contenus dans le Tableau XIV.

Tableau XIV: Gels de P407 et/ou HPMC

Composition	P407	НРМС	Couleur
P407/HPMC	(g)	(g)	
(%)			
20/0	10	-	
0/1	-	0.5	incolores
20/1	10	0.5	

La suite de la pré-formulation a été réalisée en 4 étapes :

> Choix des solvants des substances actives

C'est la solution saturée de bicarbonate de sodium (NaHCO3) qui a été retenue comme solvant de la Cefixime et l'eau comme solvant de la Ceftriaxone.

Des gels de couleur jaune clair constitués de P407/Ceftriaxone/HPMC (20% / 8.4% / 1%) ont été obtenus. Dans le tableau XV sont résumés les gels de P407/HPMC/NaHCO3sat (solvant) et/ou Cefixime (substance active) obtenus.

Tableau XV: Gels de P407 / NaHCO3sat et/ou Cefixime / HPMC

Composition	P407	NaHCO3sat	Cefixime	НРМС	Couleur
P407 / NaHCO3	(g)	(g)	(g)	(g)	
sat / Cefixime /					
HPMC (%)					
20 / 20 / 0 / 1	10	10	-	0.5	Incolore
20 / 20 / 3.3 / 1	10	10	1.6	0.5	Jaune
20 / 40 / 6.7 / 1	2	4.02	0.67	0.1	oranger

> Choix du tampon

Pour obtenir un pH entre 4-5 nous avons ajouté à nos gels du tampon citrate à pH 3 ou à pH 1.3. Les gels obtenus sont resumés dans le tableau XVI.

Tableau XVI: Gels avec tampon citrate

Tampon citrate /	Tampo	NaHCO	P407	Cefixime	HPM	Couleur
NaHCO3sat / P407 /	n	3	(g)	ou	C	
Cefixime ou	Citrate	Sat		Ceftriaxon	(g)	
Ceftriaxone /	(g)	(g)		e		
HPMC (%)				(g)		
55.67 / 20 / 20 / 0 / 1	27.85	10	10	-	0.5	Incolore
55.67 / 20 / 20 / 3.3 /	27.85	10	10	1.6	0.5	Jaune
1						oranger
54.3 / 40 / 20 / 6.7 / 1	6	8.46	4	1.34	0.2	
70.6 / 0 / 20 / 8.4 / 1	70.6	-	20	8.4	1	Jaune clair

Tous les gels obtenus étaient homogènes, translucides, sans grumeaux et onctueux au toucher.

> Determination du pH des gels obtenus

Après ajout du tampon citrate le pH des gels a été evalué. Ceci est representé dans le tableau XVII.

Tableau XVII: Le pH des gels obtenus

Tampon citrate /	pH du	pH des gels	Observations
NaHCO3sat / P407 /	tampon	obtenus	
Cefixime ou Ceftriaxone	citrate		
/ HPMC (%)			
54.3 / 40 / 20 / 6.7 / 1	3	9.47	Conforme
54.3 / 40 / 20 / 6.7 / 1	1.3	-	Non conforme
55.67 / 20 / 20 / 3.3 / 1	3	-	Non conforme
55.67 / 20 / 20 / 3.3 / 1	1.3	5.03	Conforme
70.6 / 0 / 20 / 8.4 / 1	3	4.9	Conforme

A l'issu de cette étape nous avons retenu le gel de Cefixime composé de P407 (20%) / HPMC (1%) / NaHCO3sat (20%) / Cefixime (3.3%) / tampon citrate (55.67%). Le gel de Ceftriaxone était composé de P407 (20%) / HPMC (1%) / Ceftriaxone (8.4%) / tampon citrate (70.6%).

> Dosage des substances actives

La détermination du pourcentage de recupération après ajout des PA a été déterminée et est resumée dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Pourcentage de récupération après ajout de PA

	Teneur	Teneur	%	Observations
Type de gels	déterminée	théorique	déterminé	(90-110%)
	(g/100g)	(g/100g)		
P407 / HPMC / Tampon				
citrate / + Ceftriaxone (20 / 1	1,65	5	32,99	Non conforme
/ 55,67 /5(%))				
P407 / HPMC				
NaHCO ₃ sat / Tampon citrate	4.00	5	07.62	C f
/ + Ceftriaxone (20 /1/20/55,	4,88	5	97,63	Conforme
67/5(%))				
P407 / HPMC				
Tampon citrate %	4 00	5	07.64	Conforms
+ Cefixime (20/ 1	4,88	3	97,64	Conforme
/55,67/5(%))				
P407 / HPMC				
NaHCO3sat / Tampon citrate	5.16	5	102.20	C f
/ + Cefixime (20 1/20/55, 67/	5,16	5	103,20	Conforme
5(%))				

Le pourcentage de récuperation était conforme en présence de bicarbonate ce qui nous a amené à retenir les gels avec bicarbonate à la fin de notre pré-formulation. Ce sont :

- Gel de Cefixime : P407 (20%) / HPMC (1%) / NaHCO3sat (20%) / Cefixime (3.3%) / tampon citrate (55.67%).
- Gel de Ceftriaxone: P407 (20%) / HPMC (1%) / NaHCO3sat (10%) / Ceftriaxone (8.4%) / tampon citrate (60.6%).

IV. CARACTERISATION DES GELS

IV.1. ANALYSE MACROSCOPIQUE

D'un point de vue macroscopique, nos gels étaient de couleur jaunâtre, onctueux au toucher, sans grumeaux ni bulles d'air après conservation à 4°C ±2°C pendant 48 heures.

IV.2. DETERMINATION DU PH

Le pH de nos gels était de 5.03 pour le gel A et de 4.85 pour le gel B.

IV.3. ESSAIS PRELIMINAIRE DE STABLITE

IV.3.1. Stabilité à la centrifugation

Nos gels étaient stables après centrifugation à 1000, 3000 et 5000 trs /mn pendant 5mn.

IV.3.2. Stabilité aux cycles de température

Nos gels sont restés stables.

IV.4. DOSAGE DE LA CEFIXIME ET DE LA CEFTRIAXONE

La teneur en principe actif des différents types de gel est contenu dans le tableau XIX.

Tableau XIX: Teneur en PA des différents gels

Type de gel	Teneur déterminée (g/100g)	Teneur théorique (g/100g)	% déterminé	Observations (90-110%)
Gel de Cefixime	3,25	3,33	97,65	Conforme
Gel de Ceftriaxone sans bicarbonate de sodium	3,61	8,4	42,96	Non conforme
Gel de Ceftriaxone avec bicarbonate de sodium	4,22	8,4	50,25	Non conforme

La teneur en Ceftriaxone n'était pas optimale mais nettement meilleur avec la présence de bicarbonate de sodium.

IV.5. CARACTERISATION RHEOLOGIQUE DES GELS

IV.5.1. Etude du caractère rhéofluidifiant et de l'influence des différents composants à 15°C

❖ L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement à 15°C des gels sans PA est representée dans la figure 16.

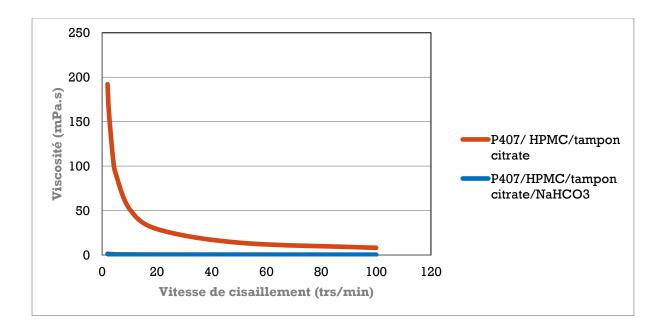


Figure 16 : L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement des gels sans PA à 15°C.

A l'augmentation de la vitesse de cisaillement, la viscosité diminuait. Nos gels sans PA avaient donc un caractère rhéofluidifiant.

Les gels sans bicarbonate de sodium présentaient une faible viscosité à 15°C mais lorsqu'on ajoutait du bicarbonate la viscosité augmentait d'environ 96,9 mPa.S. Cela démontre l'influence positive du bicarbonate de sodium sur la viscosité.

❖ L'évolution de la viscosité des gels sans PA et avec PA en fonction de la vitesse de cisaillement à 15°C est representé dans la figure 17.

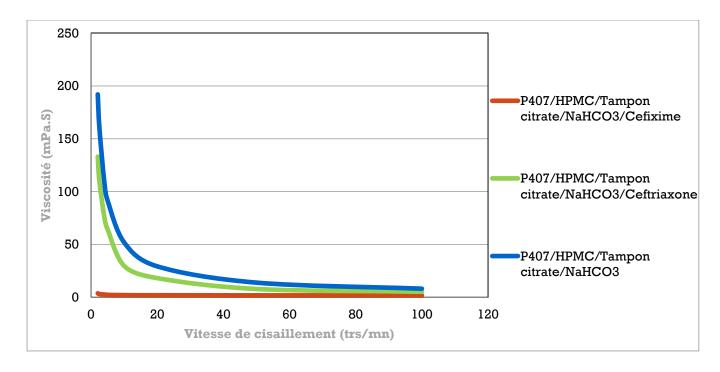


Figure 17 : L'évolution de la viscosité des gels sans PA et avec PA en fonction de la vitesse de cisaillement à 15°C.

Nous avons noté une diminution de la viscosité lorsque la vitesse de cisaillement augmentait. Et donc nos gels avec PA avaient également un caractère rhéofluidifiant. Après ajout des PA il y avait une diminution de la viscosité. Nos PA ont donc une influence négative sur celle-ci. Cette influence était plus prononcée après ajout de la Cefixime soit une diminution de 30,28 mPa.S et non significative pour la Ceftriaxone soit une diminution de 1,55 mPa.S.

IV.5.2. Etude du caractère rhéofluidifiant des gels de Cefixime et Ceftriaxone à différentes températures

L'évolution de la contrainte ou de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement des gels de Cefixime et de Ceftriaxone à différentes températures est representée dans les figures 18, 19, 20 et 21.

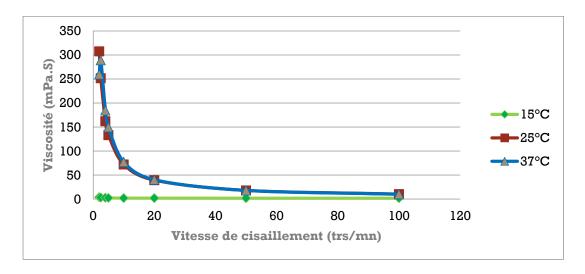


Figure 18: L'évolution de la viscosité du gel de Cefixime en fonction de la vitesse de cisaillement à différentes températures.

Quelque soit la température de travail, à l'augmentation de la vitesse de cisaillement la viscosité diminuait. Le caractère rhéofluidifiant de notre gel a donc été conservé malgré l'augmentation de la température.

De plus la viscosité augmentait quand la température augmentait, notre gel était également thermosensible. Bien que la viscosité du gel de Cefixime à 37°C fût superieur à la viscosité à 25°C la différence était non significative.

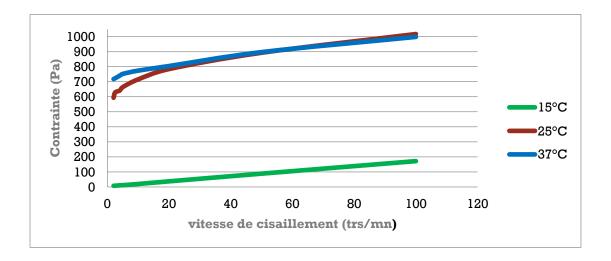


Figure 19 : L'évolution de la contrainte du gel de Cefixime en fonction de la vitesse de cisaillement à différentes températures.

La contrainte augmentait avec la vitesse de cisaillement quelque soit la température de travail. Cela démontrait que le gel avait un caractère rhéofluidifiant.

La contrainte à 25°C était très proche de celle à 37°C.

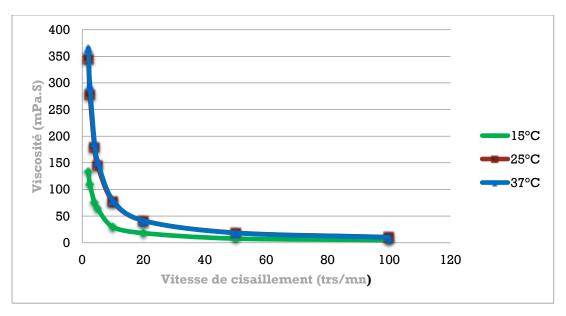


Figure 20 : L'évolution de la viscosité du gel de Ceftriaxone en fonction de la vitesse de cisaillement à différentes températures.

Quelque soit la température de travail à l'augmentation de la vitesse de cisaillement la viscosité diminuait. Le caractère rhéofluidifiant de notre gel a donc été conservé malgré l'augmentation de la température.

De plus la viscosité augmentait quand la température augmentait, notre gel était donc thermosensible. Bien que la viscosité du gel de Ceftriaxone à 37°C fût superieur à la viscosité à 25°C la différence était non significative.

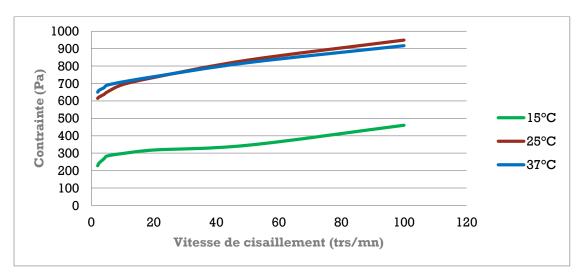


Figure 21 : L'évolution de la contrainte du gel de Ceftriaxone en fonction de la vitesse de cisaillement à différentes températures.

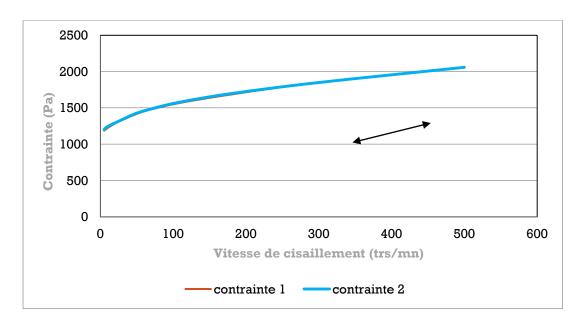
La contrainte augmentait avec la vitesse de cisaillement quelque soit la température de travail. Cela démontrait que le gel avait un caractère rhéofluidifiant. La contrainte à 25°C était très proche de celle à 37°C.

En resumé quelque soit la température le caractère rhéofluidifiant était conservé et nos gels étaient thermosensibles.

IV.5.4. Caractère thixotrope de nos gels de Cefixime et de Ceftriaxone

Le caractère thixotrope a été evalué à partir des courbes d'évolution de la contrainte en fonction de la vitesse de cisaillement à 25°C et 37°C.

- a)



- b)

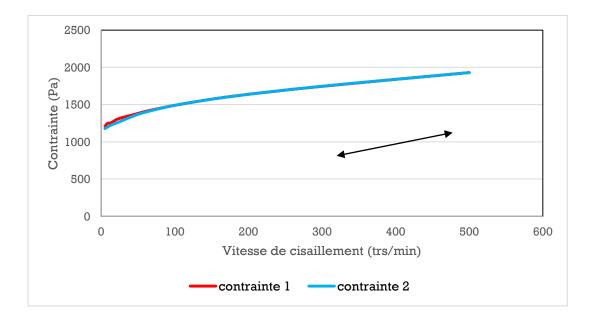
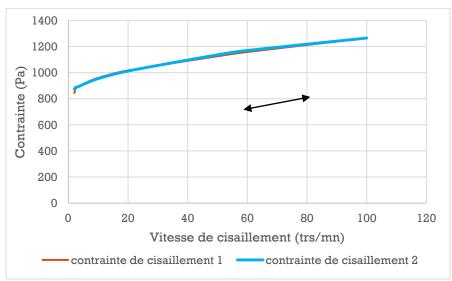


Figure 22 : Variation de la contrainte en fonction de la vitesse de cisaillement du gel de Cefixime à 25° C(a) et à 37° C(b).

Les courbes ascendantes obtenues en augmentant la vitesse de cisaillement et les courbes descendantes obtenues en diminuant la vitesse de cisaillement coincidaient à différentes températures. Il n'y avait pas de boucle d'hystérésis. Le gel de Cefixime était par conséquent non-thixotrope.





- b)

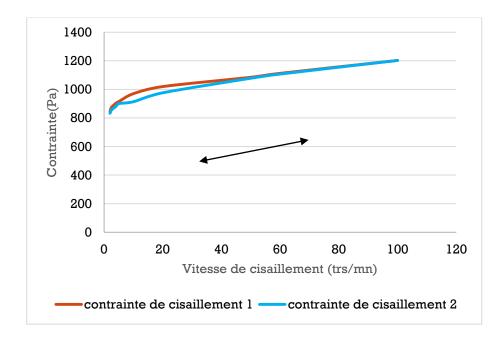


Figure 23 : Variation de la contrainte en fonction de la vitesse de cisaillement du gel de Ceftriaxone à 25° C(a) et à 37° C(b).

Les courbes ascendantes obtenues en augmentant la vitesse de cisaillement et les courbes descendantes obtenues en diminuant la vitesse de cisaillement coincidaient à différentes températures. Il n'y avait pas de boucle d'hystérésis. Le gel de Ceftriaxone était par conséquent non-thixotrope.

IV.5.5. Mesure de la température de gélification (Tgel)

Cette étude a été réalisée en évaluant la viscosité en fonction de la température et à différentes vitesses de cisaillement (figure 24 et 25).

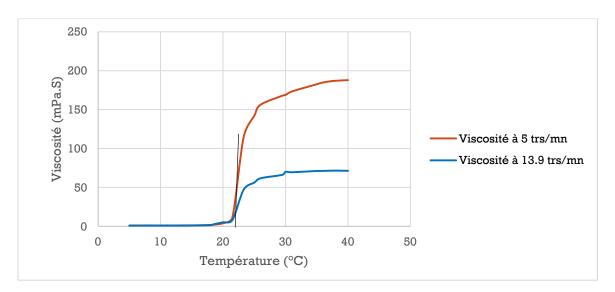


Figure 24 : L'évolution de la viscosité en fonction de la température du gel de Cefixime à différentes vitesses de cisaillement.

Lorsque la température augmentait la viscosité également augmentait à différentes vitesses de cisaillement.

La Tgel du gel de Cefixime était de 23°C à 5trs/mn et à 13.9trs/mn. Il n'y avait pas d'influence de la vitesse de cisaillement sur la Tgel.

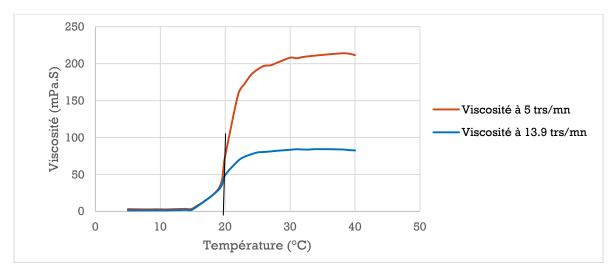


Figure 25 : L'évolution de la viscosité en fonction de la température du gel Ceftriaxone à différentes vitesses de cisaillement.

Lorsque la température augmentait la viscosité également augmentait à différentes vitesses de cisaillement.

La Tgel du gel de Ceftriaxone était de 20°C à 5trs/mn et à 13.9trs/mn. Il n'y avait donc pas d'influence de la vitesse de cisaillement sur la Tgel.

IV.5.6. Influence du FVS sur la Tgel

Pour étudier cette influence, on a utilisé 0.75 ml de FVS pour 3 g de gel. Les Tgels de nos gels en présence de FVS sont resumés dans le tableau XX.

Tableau XX: Tgel des gels de Cefixime et de Ceftriaxone en présence de FVS.

Type de gel	Tgel sans FVS (°C)	Tgel avec FVS (°C)
Gel de Cefixime	23	29
Gel de Ceftriaxone	20	26

Le FVS entrainait une augmentation de la Tgel de 6°C pour les deux gels.

IV.6. ANALYSE TEXTURALE

La mucoadhésion de nos gels a été étudiée sur muqueuse vaginale de porc et sur membrane de polypropylène à 25°C et 37°C. Le travail d'adhésion est le paramètre qui nous a permis d'évaluer cette mucoadhésion.

IV.6.1. Etude du travail d'adhesion sur muqueuse vaginale de porc et sur membrane de polypropylène à 37°C

Nous avons évalué le travail d'adhésion sur muqueuse vaginale de porc et sur membrane de polypropylène à 37°C (figure 26).

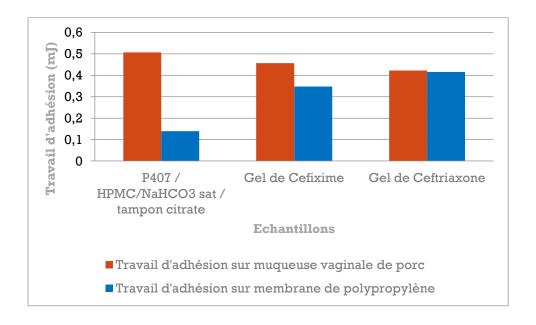


Figure 26 : L'évolution du travail d'adhésion des gels sur muqueuse vaginale de porc et sur membrane de polypropylène à 37°C.

Le travail d'adhésion du gel sans PA était de 506.7 10-3 mJ sur muqueuse vaginale de porc et de 139.5 10-3 mJ sur membrane de polypropylène. Le travail d'adhésion sur muqueuse vaginale de porc du gel de Cefixime était de 456.4 10-3 mJ et celui du gel de Ceftriaxone de 421.7 10-3 mJ.

Sur membrane de polypropylène, le travail d'adhésion du gel de Cefixime était de 347.3 10-3 mJ et celui du gel de Ceftriaxone était de 415.7 10-3 mJ.

Sur la membrane de polypropylène, le travail d'adhésion des gels avec PA était plus important que celui du gel sans PA alors que sur muqueuse vaginale de porc, le travail d'adhésion du gel sans PA était plus important que ceux des gels avec PA. Le travail d'adhésion sur muqueuse vaginale de porc du gel sans PA était significativement plus élevé que le travail de ce gel sur membrane de polypropylène.

Quelque soit la membrane, le travail d'adhésion des deux gels avec PA n'était pas si différent. Pour tous les gels, le travail d'adhésion était plus élevé sur muqueuse vaginale de porc que sur membrane de polypropylène même si cette différence n'était pas significative pour les gels avec PA.

.

IV.6.2. Influence de la température sur le travail d'adhesion à 25-37°C

Le travail de nos gels sur muqueuse vaginale de porc à 25°C et 37 °C nous a permis d'évaluer cette influence (figure 27).

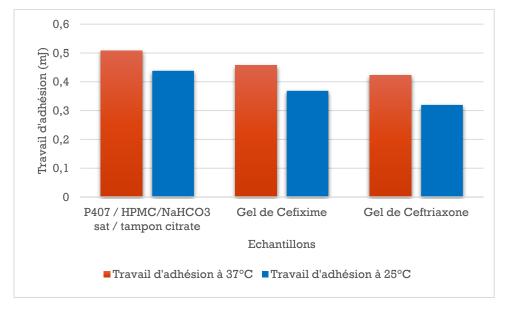
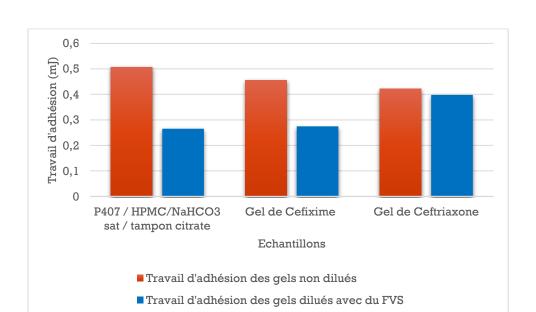


Figure 27 : L'évolution du travail d'adhésion sur muqueuse vaginale de porc à différentes températures.

Le travail d'adhésion du gel sans PA était de 437.4 10-3 mJ à 25°C sur muqueuse vaginale de porc et de 506.7 10-3 mJ à 37°C. Le travail d'adhésion du gel de Cefixime était de 368.2 10-3 mJ à 25°C et de 456.4 10-3 mJ à 37°C. Celui du gel de Ceftriaxone était de 319.6 10-3 mJ à 25°C et de 421.7 10-3 mJ à 37°C.

A 25 °C comme à 37°C, le travail d'adhésion du gel sans PA était plus important que ceux des gels avec PA. Pour tous les gels, le travail d'adhésion à 37°C était plus important que celui à 25°C. Cela dénote de l'influence de la température sur l'adhésion..



IV.6.3. Influence du FVS sur le travail d'adhésion à 37°C des gels (figure 28).

Figure 28 : L'évolution du travail d'adhésion des gels sur muqueuse vaginale de porc en absence et en présence de FVS à 37°C.

Le travail d'adhésion du gel sans PA était de 506.7 10-3 mJ à 37°C sur muqueuse vaginale de porc, mais une fois le gel dilué il passait à 265.5 10-3 mJ.

Le travail d'adhésion du gel de Cefixime était de 456.4 10-3 mJ à 37°C, une fois le gel dilué il était de 274.5 10-3 mJ. Celui du gel de Ceftriaxone était de 421.7 10-3 mJ à 37°C et une fois le gel dilué il était de 397.9 10-3 mJ.

Sans FVS, le travail d'adhésion du gel sans PA était plus élevé que celui des gels avec PA alors qu'en présence de FVS, le travail d'adhésion du gel avec PA était plus important que celui du gel sans PA. Sans FVS, le travail d'adhésion des deux gels avec PA n'était pas significativement différent mais avec la présence de FVS le travail du gel de Ceftriaxone était plus élevé que celui du gel de Ceftriaxone. Le travail d'adhésion du gel de Ceftriaxone non dilué et celui du gel de Ceftriaxone dilué avec le FVS n'était pas si différent. Pour tous les gels, le travail d'adhésion des gels non dilués était plus important que celui des gels dilués avec du FVS. Le FVS entrainait donc une diminution du travail d'adhésion à environ 1.6 10-3 mJ.

CHAPITRE III: DISCUSSION

L'objectif de notre travail était de mettre au point un gel vaginal à base d'antibiotiques pour le traitement de la gonococcie. C'est ainsi que nous avons formulé des systèmes associant le poloxamer P407 (agent gélifiant), l'Hydroxypropylmethylcellulose HPMC (agent mucoadhésif), la solution saturée de NaHCO₃ (agent solubilisant), le tampon citrate et la substance active (cefixime ou ceftriaxome). Les caractéristiques sur le plan macroscopique, physicochimique (dosage des PA), rhéologique et textural ont été évaluées. Enfin le profil de libération des antibiotiques à partir des gels a également été évalué.

Essai de solubilité

La bonne solubilité de la cefixime dans la solution saturée de NaHCO3 a déterminée le choix de cette solution comme solvant dans les formulations.

Choix de la formule

Pour la formulation de nos gels nous avons utilisé comme excipients le P407 un polymere dont les propriétés thermosensibles favorisent la gélification à la temperature corporelle. Le choix s'est porté sur le P407 qui permet d'obtenir des hydrogels transparents, incolores et facilement lavables à l'eau. Ces hydrogels sont peu irritants pour les muqueuses. Cependant, ils ne présentent pas de propriétés d'adhérence, il est donc necessaire de les associer avec d'autres polymères bioadhésifs tels que les ethers de cellulose. Nous avons donc ajouté au P407 de l'Hydroxypropylmethylcellulose HPMC comme polymere mucoadhésif sur la base des travaux de AKA et al (2). Ceci permettra d'accroitre le temps de residence de la formulation au site d'application. De plus l'HPMC fait partie des excipients utilisés et approuvés pour les formulations vaginales (45).

Pour répondre à l'une des exigences de la voie vaginale qui est le pH à 4-5,5, nous avons ajouté du tampon citrate à nos systèmes. Il est bien toléré par l'organisme ce qui justifie son utilisation pour cette étude. L'étude de AKA et al dans la formulation de ses gels destinés à la voie vaginale a également utilisé le tampon citrate pour ajuster le pH des gels au pH vaginal.

La NaHCO3sat a amelioré la solubilité de la Ceftriaxone dans le tampon citrate car celui-ci se dissolvait qu'à chaud dans le tampon citrate.

Les gels retenus après analyse macroscopique sont : P407 (20%); HPMC (1%); solution saturée de NaHCO₃ (20%); Cefixime (3,3%); tampon citrate (55,7%) et P407 (20%); HPMC (1%); solution saturée de NaHCO₃ (10%); Ceftriaxone (8,4%); tampon citrate (60,6%). Ces hydrogels étaient homogènes, jaunâtres, onctueux au touché. Ils étaient stables à la centrifugation et à la variation de températures. Ils ont présenté de bonnes caractéristiques physicochimiques. Le dosage du principe actif a permis de confirmer la présence d'antibiotiques dans nos gels et de les quantifier également. Cependant, la teneur de la ceftriaxone restait non conforme en absence et en présence de 10% de bicarbonate ce qui s'expliquerait par le fait qu'elle soit instable en milieu acide. En effet, en milieu acide, il ya une destruction progressive de la Ceftriaxone (46). Neanmoins la présence de NaHCO3sat a amélioré la teneur de la Ceftriaxone dans le gel B.

3g de ces gels contenaient 250mg de Ceftriaxone (dose requise dans le traitement de la gonococcie) ou 100mg de Cefixime. Retenons que, 400mg de cefixime par voie orale sont requis pour le traitement de la gonococcie. Sur les 400mg, seulement 200mg sont absorbés (19). Lorsque 3g de gel contiennent 200mg de cefixime, le pH reste basique malgré la présence de tampon citrate car la quantité de NaHCO3sat requise pour solubiliser la Cefixime était élevée. Nous avons donc fractionné la dose pour avoir des gels dosés à 100mg. Toujours est-il que nous sommes à une dose très supérieure à la CMI 0,016μg/ml.

* Rhéologie

Les systèmes à base de P407 ont présenté un comportement viscoélastique. Les propriétés élastiques ont été plus prononcées que les propriétés visqueuses (G ' > G "), sauf à basse fréquence où les propriétés du liquide ont été prépondérantes. Des résultats similaires ont également été signalés par AKA et al (2) et KOUAKOU SEVERINE et al.(75). En outre, la présence de HPMC dans les solutions de P407 a permis d'augmenter la viscoélasticité des gels et de diminuer la température de

gélification. 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 (97).

La NaHCO3sat a augmenté de manière significative la viscosité de nos systèmes. Ce phénomène fut observé à basse température (15°C). A températures au dessus de la Tgel du P407, cette influence est non significative. Cela s'expliquerait par le fait qu'a ces températures la viscosité dépend fortement du P407.

Nos Principes actifs quant à eux n'inflencaient pas de manière significative la viscosité.

Les gels A et B ont vu leur viscosité augmenter avec la température et diminuer avec la vitesse de cisaillement. Nos gels sont donc rhéofluidifiants. Ces resultats étaient comparables à ceux de AKA et al (2) et de KOUAKOU SEVERINE et al (75).

Nos gels avaient un caractère viscoélastique et rhéofluidifiant. Cette viscoélasticité permet d'avoir des systèmes visqueux lors de la conservation du gel et élastique lors de son administration, ce qui faciliterait son étalement sur la muqueuse vaginale. Ces résultats similaires sur les gels à base de poloxamer 407 associés ou non à des polymères muccoadhésifs ont été obtenus par de nombreux auteurs (75).

Le caractère thixotrope de nos gels a été évalué à 37°C température du corps et à 25°C pour mimer les conditions de conservation. Nos gels étaient non thixotropes.

La température de gélification était de 23°C pour le gel de Cefixime et de 20°C pour le gel de Ceftriaxone.

Cette Tgel n'était pas influencée par la vitesse de cisaillement mais influencée par la FVS. La dilution des formulations avec du FVS a entraîné une augmentation progressive de la température de gélification. Environ 6 °C de différence ont été observés avant et après dilution de 3g d'hydrogel avec 0,75 mL de FVS. Pour les deux formulations, les températures finales de gélification étaient inferieur à 30° C. Cette

influence n'affecte donc pas la gelification de nos systèmes à temperature corporelle. Ces résultats sont similaires à ceux du AKA et al (2).

La variation de la température de gélification est due à la diminution de la concentration en polymère après la dilution des formulations, mais également due à une modification des propriétés physicochimiques des hydrogels ; il est à noter que la variation de l'élasticité des hydrogels n'est pas seulement affectée par la concentration pluronique mais aussi par la composition du milieu (2). Ces résultats peuvent être expliqués par la présence de co-solutés, par exemple, des ions, des protéines, des électrolytes dans le milieu SVF qui pourraient interagir avec les pluroniques (2).

Dans le cas des pluroniques, les processus de gélification et de micellisation sont fortement liés. La diminution de la température de gélification résulte de la diminution de la concentration critique de micelles ou d'une diminution de la température critique de la micelle (CMT).

***** Etude d'adhésion

Dans le présent travail, des tests sur muqueuse vaginale de porc et sur film de polypropylène, ont permis de caractériser les propriétés bioadhésives des hydrogels en mesurant le travail d'adhésion de nos formulations à 25°C et à 37°C.

Dans l'ensemble l'adhésion était plus importante sur muqueuse vaginale de porc, résultats contraires à ceux obtenus par KOUAKOU SÉVÉRINE et al (75). A 25 °C comme à 37°C, le travail d'adhésion du gel sans PA était plus important que ceux des gels avec PA. Le travail d'adhésion était meilleur à 37°C pour nos systèmes.

Sans FVS le travail d'adhésion du gel sans PA était plus élevé que ceux des gels avec PA alors qu'en présence de FVS, nous avons l'effet contraire. Dans l'ensemble, le travail des gels non dilués était plus important que celui des gels dilués avec du FVS. La dilution avec FVS a entrainé une diminution significative du travail d'adhésion du fait de la diminution de la concentration en polymère. À de faibles concentrations, il n'y a pas assez de chaînes disponibles pour l'interaction avec la couche de gel de mucus.

En outre, l'effet lubrifiant des fluides d'immersion rend difficile le contact entre la formulation de la muqueuse vaginale. D'un point de vue pratique, il convient de noter que le potentiel mucoadhésif beaucoup plus élevé des formulations sans dilution avec FVS devrait être pris en compte en particulier lorsqu'on envisage des produits pour les femmes ayant une lubrification vaginale pauvre ou insuffisante, comme par exemple pendant la ménopause (2).

CONCLUSION

Notre travail s'est proposé de formuler et de caractériser des gels d'antibiotiques pour le traitement de la gonococcie. Les essais de préformulation et de formulation effectués nous ont permis d'identifier deux formulations. Ces formulations ont par la suite été caractérisées d'un point de vu organoleptique, physicochimique, rhéologique et textural. Ces formulations obtenues étaient stables, homogènes avec un pH entre 4-5, rhéofluidifiants, thermosensibles et bioadhésifs. Par ailleurs, nous avons aussi demontré que la Tgel et la mucoadhésion étaient influencées par le fluide vaginal simulé.

Les résultats de ce travail paraissent encourageants. Toutefois, des études plus approfondies seront réalisées pour mieux évaluer les profils de libération de nos antibiotiques. A ces études seront associées des études de passage membranaire, de stabilité plus poussée et des études précliniques qui permettrons de proposer nos formulations comme des candidats potentiels pour des études cliniques.

PERSPECTIVES

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

- ✓ L'étude de libération des PA à partir des gels,
- ✓ L'étude du passage membranaire sur chambre USSING / Dual chamber,
- ✓ L'étude in vitro de l'activité anti gonoccocie des gels,
- ✓ L'étude de l'innocuité des gels,
- ✓ Les essais de conservation dans le conditionnement primaire,
- ✓ Les essais de biodisponibilité sur les animaux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. A.VAN EYK, P. VAN DER BIJL,

Porcine vaginal mucosa as an in vitro permeability model for human vaginal mucosa, Int. J. Pharm. 305 (2005) 105-111.

2. AKA-ANY-GRAH, BOUCHEMAL K., KOFFI A. et al.

Formulation of mucoadhesive vaginal hydrogels insensitive to dilution with vaginal fluids. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010; 76: 296-303.

3. AMIN S, RAJABNEZHAD S, KOHLI K.

Hydrogels as potential drug deliverysystems. Sci Res Essays. 2009; 4(11):1175-83.

4. 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, 210pages, Thèse de doctorat ; Université paris sud et Université de Cocody : 14/06/2012

5. AVRIL JL, DABERNAT H, DENIS F, MONTEIL H.

Bactériologie clinique. Paris, Ellipses, 2000.74-106

6. 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.

7. BALDACCI M.

Pharmaceutical compositions for topical use containing hyaluronic acid and Doederlein's bacillus for the treatment of vaginal diseases. EP 769298, 1997.

8. BALOGLUE, KARAVANA SY, SENYIGIT ZA, GUNERI T.

Rheological andmechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. Pharmaceutical development and technology. 2011; 16(6):627-36.b E pub 2010/08/19.

9. BARDIN T.

Gonococcal arthritis. Best Pract Res 2003. 17: 201-208.

10. BASF. Ludwigshafen

Pluronic® and tetronic® surfactants. *Performance chemicals BASF*. Ludwigshafen: BASF. P1-37

11. BICARBONATE DE SODIUM-WIKIPEDIA®

https://fr/wikipedia.org/wiki/bicarbonate-de-sodium

12. BILENSOY E., ROUF M.A., VURAL I., SEN M., HINCAL A.A.

Mucoadhesive, thermosensitive, prolonged-release vaginal gel for clotrimazole: β-cyclodextrin complex. AAPS PharmSciTech. 2006, 7 (2), 38, E1-E7

13. BOMBART F.

Aqueous vaginal douche compositions. US Patent n°5, 292,532, 1994

14. BURKITT, H.G., YOUNG, B., HEATH, J.W.,

Histologia Funcional, 3rd ed.Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, p. 353.1994

15. C.A. SQUIER, M.J. MANTZ, P.M. SCHLIEVERT, C.C. DAVIS.

Porcine Vagina ex Vivo as a Model for Studying Permeability and Pathogenesis in Mucosa, J Pharm Sci-US. 97 (2008) 9-21.

16. C. ROQUES, K. BOUCHEMAL, G. PONCHEL, Y. FROMES, E. FATTAL

Parameters affecting organization and transfection efficiency of amphiphilic copolymer/DNA carriers, J. Control. Release. 138 (2009) 71—77.

17. CAILLOUETTE J.C., SHARP JR. C.F., ZIMMERMAN G.J., ROY S.

Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. Am. J. Obstet. Gynecol. 1997, 176, 1270–1275.

18. CATALAN F, MILOVANOVIC A, MINZ M, PETAVY-MAYNIER MF.

Cahier de formation n°19 : Vaginites et vaginoses. Paris, Bioforma, 2009. 25-36.

19. CEFIXIME EVOLUGEN 200 mg, comprimé pelliculé

Résumé des caractéristiques du produit.Base-données-publique .medicaments.gouv.fr/affichage Doc.php? Specid=69410877. (Dernière mise à jour le 21/12/2017)(Consulté en avril 2018).

20. CEFTRIAXONE PANPHARMA- RCP

Agence -prd.ansm.santé.fr/php/ecodex/rcp/r0185503.htm

21. CEFTRIAXONE TYROL RCP—annexes I-II-III

www.ema.europa.eu/docs/fr/../ceftriaxone-tyrol-pharma/wc500009948.pdf (consulté le 18 avril 2018)

22. CELINE ACKER MEDETE

Intérêt d'une technique de biologie moléculaire dans le diagnostic des infections à Neisseria gonorrhoaea : Etude de 1165 patientes - Thèse - 2010 [en ligne, consulté le 26 février 2014]. http://docnum.univ-lorraine.fr

23. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.

Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. MMWR 2002. 51

24. CHANG J.Y., OH T-K., CHOI H-G. et al.

Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginals gels in physiological conditions. *Int. J. Pharm.* 2002; 241: 155- 163

25. CHANG J.Y., OH Y.K., KONG H.S., et al.

Prolonged antifungal effect of clotrimazole-containing mucoadhesive thermosensitive gels on vaginitis. J. Control. Release. 2002b, 82, 39-50

26. CHIEN Y.W., LEE C.H.

Drug delivery, vaginal route. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2nd ed. 2002, pp. 961–985.

27. COMITE DE L'ANTIBIOGRAMME DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE.

Recommandations 2010.

28. CONE R.A.

Barrier properties of mucus. Adv. Drug Deliv. Rev. 2009, 61 (2), 75-85.

29. COURVALIN P, LECLERCQ R, BINGER E.

Antibiogramme. Paris, Eska, 2006. 429-434., Collège National des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Abrégés de Gynécologie Obstétrique. Paris, Masson, 2006. 93-102

30. D.H. OWEN, D.F. KATZ,

A vaginal fluid stimulant, Contraception, 59 (1999) 91--95.

31. DAL CONTE I, STARNINO S, DI PERRI G, STEFANELLI P.

Disseminated gonococcal infection in an immunocompetent patient caused by an imported *Neisseria gonorrhoeae* multidrug resistant strain. J Clin Microbiol 2006. 44: 3833-3834

32. DAS, N., MADAN, P., LIN, S.,

Development and in vitro evaluation of insulin-loaded buccal Pluronic F-127 gels. Pharm. Dev. Technol. 2010.15, 192–208.

33. DAS NEVES J., BAHIA M.F.

Gels as vaginal drug delivery systems. Int. J. Pharm. 2006, 318 (1-2), 1-14.

34. DERRICK JP, URWIN R, SUKER J, FEAVERS IM, MAIDEN MCJ.

Structural and evolutionary inference from molecular variation in *Neisseria* porins. Infect Immun 1999. 67: 2406-2413

35. DOMINIQUE S, DELMAS V, HORPITEAN V, BOCCON-GIBOD L.

Infections génitales masculines. EMC – Maladies infectieuses 2004. 1: 55-65.

36. EDWARDS JL, APICELLA MA.

The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. Clin Microbiol Rev 2004. 17: 965-981.

37. EDWARDS JL.

The role of complement in gonococcal infection of cervical epithelia. Vaccine 2008. 26: 156-161.

38. EDSMAN K., HAGERSTROM H.

Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes. J. Pharm. Pharmacol., 2005, 57, 3-22.

39. FARBI D, DUPIN N.

The rise of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Swiss Med Wkly 2008. 138: 223-224

40. FLEMING DT, WASSERHEIT JN.

From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm Infect 1999; 75:3-17.

41. 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

42. GALLAY A, BOUYSSOU-MICHEL A, LASSAU F, BASSELIER B, SEDNAOUI P.

Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. BEH 2008. 5-6 : 33-36.

43. GANDRA, SARATH CHANDRA,

"The preparation and characterization of poloxamer-based temperature-sensitive hydrogels for topical drug delivery" (2013). *Thses and Dissertations*. Paper 75.

44. GARG S., GOLDMAN D., KRUMME M., ROHAN L.C., SMOOT S., FRIEND D.R.

Advances in development, scale-up and manufacturing of microbicide gels, films, and tablets. Antiviral Res. 2010, 88 (SUPPL.).

45. GARG S., KAUSTUBH R., TAMBWEKAR, KAVITA VERMANI, ALKA GARG, et al.,

Compendium of Pharmaceutical Excipients for Vaginal Formulations .Pharmaceutical Technology .SUPL.2001 14-24.www.pharmtech.com

46. GAUDIN K, LANGLOIS MH, KAUSS T, PHOEUNG T, ARRACHART S, et al.

In Vitro Ceftriaxone Stability at New-borns' Rectal PH Assessed by UV and HPLC Methods. Pharm Anal Acta 6:393. Doi: 10.4172/2153-2435.1000393 (2015)

https://www.omic sonline.org/.../in-vitro-ceftriaxone stability (Consulté mai 2018)

47. GHOSN SH, KIBBI AG.

Cutaneous gonococcal infections. Clin Dermatol 2004. 22: 476-480

48. GOLDBLOOM R.

Prophylaxie de l'ophtalmie à gonocoques et à Chlamydia du nouveau-né. Chapitre 16 : 190-198.

49. GOODYEAR-SMITH F.

What is the evidence for non-sexual transmission of gonorrhoea inchildren after the neonatal period? A systematic review. J Forensic Leg Med 2007. 14: 489-502

50. GORDON-WRIGHT A.P., ELDER M.G.

The systemic systemic absorption from the vagina of prostaglandin E2 administered for the induction of labour. Prostaglandins 1979, vol.18, p 153-160

51. 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

52. 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

53. GUPTA P.N., PATTANI A., CURRAN R.M., KETT V.L., ANDREWS G.Pet al.

Development of liposome gel based formulations for intravaginal delivery of the recombinant HIV-1 envelope protein CN54gp140. Accepted 6 February 2012. Available online 14 February 2012. http://dx.doi.org.chimie.gate.inist.fr/10.1016/j.ejps.2012.02.003.

54. HALIOUA B, LASSAU F, JANIER M, DUPIN N, BOUSCARAT F, CHARTIER C.

Gonococcie. AnnDermatol Venereol 2006. 133: 11-12

55. HENRY R.L., SCHMOLKA I.R.

Burn wound coverings and the use of poloxamer preparations. *Critical Reviews in Bioincompatibility*. 1989; 5: 207-220

56. HUANG Y., LEOBANDUNG W., FOSS A., et al.

Molecular aspects of muco and bioadhesion: tethered structures and site-specific surfaces. J. Control. Release 2000, 65, p 63-71.

57. ILINA EN, VERESHCHAGIN VA, BOROVSKAYA AD, MALAKHOVA MV, SIDORENKO SV, et al.

Relation between genetic markers of drug resistance and susceptibility profile of clinical *Neisseria gonorrhoeae* strains. Antimicrobial Agents Chemother 2008. 52: 2175-2182.

58. ITEM $N^{\circ}95$:

Maladies sexuellement transmissibles : infections urogénitales à gonocoque et *Chlamydia trachomatis* (en dehors de la maladie de Nicolas-Favre). Ann Dermatol Vénéréol 2005;132(Suppl 10):59-63

59. JEEVAN SEN, SUJIT PILLAI, GOPKUMAR P, and SRIDEVIG*

Formulation and Evaluation of Mucoadhesive *In-situ* Gel for Site-Specific Delivery of Clotrimazole, Volume 2 | Issue 3 | July - September, 2014, Page 4

60. JENNIFER M.ANDREWS,

Determination of minimum inhibitory concentrations. Journal of antimicrobial chemotherapy (2001)48, suppl. S1; 5-16.

61. JEONG S.H., HUH K.M., PARK K.

Hydrogel Drug Delivery systems. Polymers in drug delivery, by Taylor & Fancis Group. LLC 2006. pp 49-62

62. JONES D.S., BRUSCHI, M. L., DE FREITAS, O., GREMIAO, M. P., LARA, E. H. AND ANDREWS, G. P.

Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of ther more sponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drugdelivery systems for use in the oral cavity. International journal of pharmaceutics.2009; 372(1-2):49-58. E pub 2009/05/12.

63. JONES D.S., LAWLOR M.S., WOOLFSON A.D.

Rheological and mucoadhesive characterization of polymeric systems composed of poly (methylvinylether-co-maleic anhydride) and poly (vinylpyrrolidone), designed as platforms for topical drug delivery. J. Pharm. Sci. 2003, 92, 995-1007

64. JUDLIN PG, THIEBAUGEORGES O.

Physiopathologie, diagnostic et prise en charge desinfections génitales hautes. Gynecol Obstet Fertil 2009. 37: 172-182

65. JUNGINGER H.E., THANOU M., VERHOEF J.C.

Mucoadhesive hydrogels in drug delivery. J. Swarbrick (Ed.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker, New York 2002, 1848–1863.

66. JUSTIN-TEMU M., DAMIAN F., KINGET R., et al.

Intravaginal gels as drug delivery systems. J. Womens Health (Larchmt.), 2004, 13, 834–844.

67. 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

68. KATZ M.H, GERBERDING J.L.,

Postexposure Treatment of People Exposed to the Human Immunodeficiency Virus through Sexual Contact or Injection-Drug Use. N. Engl. J. Med. 1997, 336, 1097-1100.

69. 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

70. KHANVILKAR K., DONOVAN M.D., FLANAGAN D.R.

Drug transfer through mucus. Adv. Drug Deliv. Rev. 2001, 48, 173–193.

71. KIEWEG S.L, KATZ D.F.

Interpreting Properties of Microbicide Drug Delivery Gels: Analysing Deployment Kinetics due to Squeezing. J. Pharm. Sci 2007, 96(4), 835-850.

72. KLOUDA L., MIKOS A.G.

Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008, 68, 34-45

73. KOFFI A., AGNELY F., PONCHEL G., GROSSIORD J.L.

Modulation of the rheological and mucoadhesives properties of thermosensitives poloxamer-based hydrogels intended for the rectal administration of quinine. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006. 27:328–335

74. KOLLER C., BURI P.

Propriétés et intêret pharmaceutique des gels de poloxamers et poloxamines. *S.T.P. Pharma*.1987; 3: 115-124

75. KOUAKOU AMENAN SEVERINE

Formulation d'un gel mucoadhesif rectal à base de CTA pour le traitement du paludisme chez l'enfant.129 pages.these.UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques de Côte d'Ivoire.03 juillet 2017.

76. KRAUSE W.

Male accessory gland infection. Andrologia 2008. 40: 113-116.

77. LEE J.W., PARK J.H., ROBINSON J.R.

Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. J. Pharm. Sci. 2000; 89: 850-866

78. LE HIR A. ed. masson. 2006

79. LE JOYEUXF.

Evalauation de la bioadhésion de systèmes matriciels d'acide polyacrylique : influence de paramètres physicochimiques et pharmacotechniques. Th Doc Sc Pharm : Paris. Université de Paris-Sud, 1991

80. LE LIN B, PASTORE R, LIASSINE N, ARAMBURU C, SUDRE P.

A new sexually transmittedinfection (STI) in Geneva? Ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, 2002-2005. SwissMed Wkly 2008. 138: 243-246.

81. LEVENS E.

Disseminated gonococcal infection. Prim Care Update Ob/Gyns 2003.10:217-219

82. LIMAYE AR.

Disseminated gonococcal infection in women. Prim Care Update Ob/Gyns2003. 186-190

83. LITTLE JW.

Gonorrhea: update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006.101: 137-143.

84. MARAZZO JM, MARTIN DH.

Management of women with cervicitis. Clin Infect Dis 2007.44: 102-110

85. MARTIN HL, RICHARDSON BA, NYANGE PM, LAVREYS L, HILLIER SL, CHOHAN B, et al.

Vaginal lactobacilli, microbial flora and the risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. J Infect Dis 1999; 180:1863–8

86. MCGHEE JR, FUJIHASHI K, XU-AMANO J, JACKSON RJ, ELSON CO, BEAGLEYKW, et al.

New perspectives in mucosal immunity with emphasis on vaccine development. Semin Hematol 1993; 30(Suppl 4):3–12

87. MEIGNANT C., VIEILLARD-BARON C., VERDIER S.

Synergistic pharmaceutical combination containing imidazole derivatives for locally treating vulvovaginitis and vaginosis. WO 99- FR973 1999, p 199

88. MERENS A, JANVIER F, COYNE S, CAVALLO JD.

Actualités de la résistance aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae* en 2008. Antibiotiques 2009. 11: 97-105.

89. MILLER KE.

Diagnosis and treatment of *Neisseria gonorrhoeae* infections. Am FamPhysician 2006. 73: 1779-1784.

90. MILLER L, PATTON DL, MEIER A, THWIN SS, HOOTON TM, ESCHENBACHDA.

Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and Changes in vaginal flora and epithelium. Obstet Gynecol 2000; 96: 431–9

91. MORISHITA, M., BARICHELLO, J.M., TAKAYAMA, K., CHIBA, Y., TOKIWA, S., NAGAI, T.,

Pluronic F-127 gels incorporating highly purified unsaturated fatty acids for buccal delivery of insulin. Int. J.Pharm.2001. 212, 289–293.

92. MUMPER R.J., BELL M.A., WORTHEN D.R., CONE R.A., LEWIS G.R., AND MOENCH T.R.

Formulationg a sulfonated Anti-viral Dendrimer in a Vaginal Microbicidal gel having Dual Mechanisms of Action. Drug Dev. Ind. Pharm. 2009, 35(5), 515-524.

93. NAKASHIMA MITSUYOSHI KANAMARU MITSUTAKA NOGUCHI HIDEYO et KAJIHO TOKUAKI

Pharmacokinetics of FK027 (Cefixime) in Healthy Volunteers after Intravenous Injection J Clin Pharmacol Ther 17(3) Sept 1986 559 (Received on Jan. 23, 1986)

94. NAUCIEL C, VILDE JL.

Abrégés de Bactériologie médicale. Paris, Masson, 2005.

95. NEWMAN LM, et al.

Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012. PLosOne 2015.

96. NG LK, MARTIN IE.

The laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*. Can J Infect Dis.Med Microbiol 2005.16: 15-25.

97. NYSTRÖM B., WALDERHANG H.

Dynamic viscoelasticity of an aqueous system of a Poly (ethylene oxide) -Poly (propyle oxide) triblock copolymers during gelation. *J. Phys. Chem.* 1996; 100:5433-5439

98. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS,

WaterSolubility, Adopted by the Council on 27th July 1995

99. OFFNER III M.C., KLETH-GELOTTE C.M.

Gels and jellies. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2002. By Marcel Dekker.

100. OH Y-K., PARK J-S., YOON H., et al.

Enhanced mucosal and systemic immune responses to a vaginal vaccine coadministered with RANTES expressing plasmidDNA using in situ-gelling mucoadhesive delivery system. Vaccine 2003, 21, 1980-1988.

101. OLSHEN E, SHRIER L.

Diagnostic tests for chlamydial and gonorrheal infections. SeminPediatr Infect Dis 2005. 16: 192-198.

102. ONLINETM, L.-C., L.-D. ONLINETM, AND O. HUDSON

Lexi-Comp. 2012, INC.34.PORTER, R.S., et al., the merck manual online. 2006: merck research laboratories.

103. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Global Prevalence and Incidence of selected curable STI. Overview and Estimates. 2001.

104. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseia* gonorrhoeae.

105. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. Genève, 2012.

106. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Stratégies et méthodes analytiques pour le renforcement de la surveillance des infections sexuellement transmissibles 2012.http://www.who.int/iris/handle/10665/90797Groupe de travail ONUSIDA/OMS sur la surveillance mondiale du VIH/sida et des IST. (2013). Apps.who.int/iris/bitstream/10665/90797/1/9789242504477-fre.pdf

107. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae .2016.

108. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Stratégie mondiale du secteur de la santé contre le VIH, 2016-2021. Genève, 2016 (WHO/HIV/2016.05).

Apps.who.int/iris/bitstream/10665/250576/1/who-hiv-2016.05-fre.pdf

109. OWEN, DH, KATZ, DF.

A vaginal fluid simulant. Contraception 1999, 59 (2), 91–95.

110. OWEN D.H., PETERS J.J., KATZ D.F., et al.

Rheological properties of contraceptive gels. Contraception 2000, 62, 321-326.

111. PAGE V:

Diffusion de matière dans les gels : applications aux systèmes à libération contrôlée, thèse de Doctorat en pharmacie, UNIVERSITE DE NANCY (2001)

112. PATEL, A., MEQUANINT, K., 2011.

Hydrogel Biomaterials, in: Fazel, R. (Ed.), Biomedical Engineering -

Frontiers and Challenges. InTech. Available

from:http://www.intechopen.com/books/biomedical-engineering-frontiers-and challenges/hydrogelbiomaterials.

113. PATERSON I., CHOWDHRY B. AND LEHARNE S.

Investigations of naphtalene solubilization in aqueous solutions of ethylene oxide-b-propylene oxide-b-ethylene oxide copolymers. *langmuir*. 1999; 15:6187-6194.

114. PAVELIC Z., SKALKO-BASNET N., FILIPOVIC-GRCIC J., MARTINAC A., JALSENJAK I.

Development and *in vitro* evaluation of a liposomal vaginal delivery system for acyclovir. J. Control. Release 2005, 106 (1-2), 34-43.

115. PELLATI D, MYLONAKIS I, BERTOLONI G, FIORE C, ANDRISANI A, AMBROSINI G, ARMANINI D.

Genital tract infections and infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008. 140: 3-11

116. PEPPAS N.A., BURI P.A.

Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *J. Control. Release.* 1985; 2: 257–275

117. PEROTTI M.E., PIROVANO A., PHILLIPS D.M. CARRAGEENAN

Formulation prevents macrophage trafficking from vagina: implications for microbicide development. Biol. Reprod. 2003, 69, 933-939.

118. PHARMACIE GALENIQUE:

Gel, modification de cette page le 3/03/2017

(Consulté le 03/12/2016): http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gel.

119. PHARMACOPEE EUROPEENNE7.0

Poloxamères, in: Pharmacopée Européenne 7.0. 2008. Strasbourg, France.

120. PILCHER H.

Starting to gel. Nature, 2004, 430, 138–140.

121. PILLAI O., PANCHAGNULA R.

Transdermal delivery of insulin from poloxamer gel: ex vivo and in vivo skin permeation studies in rat using ionophoresis and chemical enhancers. *Journal of Controlled Release*. 2003;89:127-140.

122. PONCHEL G., MONTISCI M-J., DEMBRI A., et al.

Mucoadhesion of colloïdal particulate systems in the gastro-intestinal tract. Eur. J. Pharm. Biopharm.1997, 44, 25-31.

123. PONCHEL G., IRACHE J-M.

Specific and non-specific bioadhesive particulate systems for oral delivery to the gastrointestinal tract. Adv. Drug Deliv. Rev. 1998, 34, 191-219.

124. PROJET IMPACT-CI

Rapport d'aout 2017.

125. QIU, Y., PARK, K.,

Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 53,321–339.2001.

126. QIU Y, PARK K.

Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. AdvDrug Deliver Rev. 2012; 64:49-60

127. QUIRKE M, CULLINANE A.

Recent trends in chlamydial and gonococcal conjunctivitis among neonates and adults in an Irish hospital. International J Infect Dis 2008. 12: 371-373

128. RICHARDSON J.L., ILLUM L.

The vaginal route of peptide and protein drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 1992, 8, 341–366.

129. RICHARDSON J.L., TREVER T.I.

Vaginal delivery of calcitonin by hyaluronic acid formulations. Drugs. Pharm. Sci. 1999, 98, 563-599.

130. ROHAN L.C., RATNER D., MCCULLOUGH K., HILLER S.L., GUPTA P.

Measurement of Anti-HIV Activity of Marketed Vaginal Products and Excipients Using a PBMC-Based *in Vitro* assay. Sex. Transm. Dis. March 2004, 31(3), 143-148.

131. ROHAN L.C., SASSI A.B.

Vaginal Drug Delivery for HIV Prevention. AAPS J. 2009, 11(1), 78-87.

132. ROWE, R., SHESKEY, P., OWEN, S.,

Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed. London UKand American Pharmaceutical Association, Washington, USA.2005.

133. ROY S.

Vaginal anatomy and physiology as they relate to sexual intercourse. In: Mauck CK, Cordero M, Gabelnick HL, Spieler JM,Rivera R, eds. Barrier contraceptives: current status and future prospects. New York: Wiley-Liss, 1994:77–89.

134. RUEL-GARIÉPY E., LEROUX J.C.

In situ-forming hydrogels – review of temperature-sensitive systems. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004, 58, 409–426.

135. SAGRADO F., GUZMAN M., MOLPECERES J. et al.

Pluronic copolymer - characteristics, properties and pharmaceutical applications. *Pharmaceutical Technology Europe*, 1994. P38-44; 46-56.

136. SALERNO C, CARLUCCI, A., AND BREGNI, C.

Study of In Vitro Drug Release and Percutaneous Absorption of Fluconazole from Topical Dosage Forms. AAPS Pharm SciTech. 2010; 11(2):986-93.

137. SCHMOLKA I.R.

Applications of Pluronic polyols in the cosmetic industry. *American Perfumer and Cosmetics*. 1967; 82:25-30

138. 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

139. SCHMOLKA I. R.

Poloxamers in the pharmaceutical industry.In: Tarcha P.J.*Polymers for controlled drug delivery*.Boston: CRC Press, 1991. P 189-214

140. SCHWEBKE JR, MORGAN SC, WEISS HL.

The use of sequential selfobtained vaginal smears for detecting changes in the vaginal flora. Sex Transm Dis 1997; 24:236–9

141. SCRIVENER Y, CRIBIER B.

Urogenital infections due to gonococcal and Chlamydia (other than Nicolas-Favre disease). Epidemiology, diagnosis, prognosis, treatment. Clinique dermatologique des hôpitaux universitaires de Strasbourg. Revue du Praticien Février 2001;28;51(4):453-8.

142. 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.

143. SIBOUET A, COULAUD J.P, BASSET A, BOHBOT J.M.

Blennorragie gonococcique, maladies sexuellement transmissibles, Paris : Masson 1991

144. SKOLER-KARPOFF S., RAMJEE G., AHMED K., ALTINI L., PLAGIANOS M.G., FRIEDLAND B., and AL.

Efficacy of Carraguard for prevention of HIV infection in women in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008, 372 (9654), 1977–1987.

145. SMART, J.D.

The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. Adv. Drug Deliv. Rev. 2005, 57, 1556-1568.Smart, 2005

146. SMART J.D., KELLAWAY P.W. WORTHINGTON H.E.C.

An in-vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery. J. Pharm. Pharmacol. 1984, 36, 295-299.

147. SOIXANTE -SEPTIEME SESSION DU COMITE REGIONNALE DE ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE -AFRIQUE

Stratégie mondiale du secteur de la santé contre les infections sexuellement transmissibles, 2016-2021 : cadre de mise en oeuvre dans la région africaine. Victoria. Falls, Republique du Zimbabwe, 28 aout-1er septembre 2017.

AFR-RC67-7-cadre de mise en œuvre de la stratégie mondiale sur les IST 2016-2021

148. SPURBECK RR, ARVIDSON CG.

Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* epithelial cell interactions by vaginal lactobacillus species. Infect Immun 2008. 76: 3124-3130

149. ST AMANT DC, VALENTIN-BON IE, JERSE AE.

Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by *Lactobacillus* species that are commonly isolated from the female genital tract. Infect Immun2002. 70: 7169-7171

150. SU, Y.-L., WEI, X.-F., LIU, H.-Z., 2003.

Effect of sodium chloride on association behavior of poly (ethylene oxide)-poly (propylene oxide)-poly (ethylene oxide) block copolymer in aqueous solutions. J. Colloid Interface Sci. 264, 526–531.

151. TANG B.T., DAWSON M., LAI S.K., WANG Y.Y., SUK J.S., YANG M., ZEITLIN P.L., BOYLE M.P., FU J., HANES J.

Biodegradable polymer nanoparticles that rapidly penetrate the human mucus barrier.Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2009, 106 (46), 19268-73

152. THORPE EM, SCHWEBKE JR, HOOK AW, ROMPALO A, MCCORMACK WM, MUSSARI et al.

Comparison of single-dose cefuroxime axetil with ciprofloxacin in treatment of uncomplicated gonorrhea caused by penicillinase-producing and non penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains. Antimicrob Agents Chemother 1996,40: 2775-2780.

153. TODAR K.

Online Textbook of Bacteriology.http://www.textbookofbacteriology.net/ (page consultée le 12 juin 2010)

154. 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.

155. USP MONOGRAPHS: CEFTRIAXONE SODIUM-PHARMACOPEIA

Usp monograph: ceftriaxone sodium

www.pharma.pharmacopeia

156. VADNERE, M., AMIDON, G.,

Thermodynamic studies on the gel-sol transition of some pluronic polyols. Int. J. Pharm. 1984.22, 207–218.

157. VALORE EV, PARK CH, IGRETI SL, GANZ T.

Antimicrobial components of vaginal fluid. Am J Obstet Gynecol 2002; 78:167–9

158. VAN DE GRAAFF, K., 2001.

Human Anatomy, 6th ed. McGraw-Hill Education, Europe, pp. 736-737

159. VERMANI K., GARG, S.

The scope and potential of vaginal drug delivery. Pharm. Sci. Technol, 2000, vol. 3, p 359–364

160. VERNEL-PAUILLAC F, NANDI S, NICHOLAS RA, GOARANT C.

Genotyping as a tool for antibiotic resistance surveillance of *Neisseria gonorrhoeae* in New Caledonia: evidence of a novel genotype associated with reduced penicillin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 2008. 52: 3293-3300...

161. VEYRIES M.L., COUARRAZE G., GEIGER S., AGNELY F.

Controlled release of vancomycin from poloxamer 407 gels. *Int. J. Pharm.* 1999; 192: 183–193

162. WANG Y., LEE C.H.

Characterization of a female controlled drug delivery system for microbicides. Contraception 2002, 66, 281–287.

163. WEBER J., DESAI K., DARBYSHIRE J.

The development of vaginal microbicides for the prevention of HIV transmission. PLoS Med 2005, 2, e142.

164. WIKIFRA.RU

Comment faire une solution saturée de bicarbonate de sodium.

Wikifra.ru .Loisirs, jeux et jouets .Science & Nature .Science.

165. WIKIPEDIA.CEFIXIME

https://fr.wikipedia.org/wiki/cefixime

166. WIKIPEDIA.CEFTRIAXONE

https://fr.wikipedia.org/wiki/ceftriaxone

167. WIKIPEDIA.GELS

https://fr.wikipedia.org/wiki/hydrogels

168. WIKIPEDIA.VOIE VAGINALE

https://fr.wikipedia.org/wiki/ Voie vaginale

169. WITVROUW M., DECLERQ E.

Sulfated polysaccharides extracted from sea algue as potential antiviral drugs. Gen. Pharmacol., 1997, vol. 29, p 497-511.

170. WOODS CR.

Gonococcal infections in neonates and young children. Pediatr Infect Dis J2005. 258-270.

171. ZANEVELD L.J., WALLER D.P., ANDERSON R.A., et al.

Efficacy and safety of a new vaginal contraceptive antimicrobial formulation containing high molecular weight poly (sodium 4-styrenesulfonate). Biol. Reprod. 2002, 66, 886–894

ANNEXES

Annexe 1 : Texturomètre TA1® AMETEK



Annexe 2 : Viscosimètre rotatif à géométrie type couette.



Annexe 3: HPLC type WATERS 2695



Annexe 4 : Cellule à flux continu



RESUME

La gonococcie ou chaude pisse est la deuxième Infection Sexuellement Transmissible (IST) après la Chlamydiose. Les infections gonococciques constituent un réel problème de santé publique, avec un chiffre estimatif de 106,1 millions de nouvelles infections par an. Cette maladie est de répartition mondiale mais atteint plutôt les pays en voie de développement. Ces dernières années, le gonocoque est devenu rapidement résistant aux antibiotiques d'usage dans leurs formes conventionnelles (formes entérales, formes parentérales) et il ne reste aujourd'hui que très peu d'options thérapeutiques. L'enjeu actuel est de trouver de nouvelles formes galéniques et voie d'administration pour le traitement de la gonococcie. C'est ainsi que notre équipe de recherche s'est intéressée à la mise au point de gel vaginal pour le traitement de la gonococcie.

L'objectif de ce travail était de mettre au point un gel vaginal à base d'antibiotique pour le traitement de la gonococcie.

Nous avons utilisé des substances actives, des excipients thermosensibles, mucoadhésifs et des tampons pour formuler nos gels. Ces gels ont été soumis à des essais macroscopiques, physicochimiques et ont été caractérisés sur le plan rhéologique et textural. Le dosage des principes actifs (PA) a été également effectué.

Les essais de pré-formulations et de formulations nous ont permis de mettre au point deux gels , un gel à base de Cefixime et un gel à base de Ceftriaxone qui étaient homogènes, translucides, de couleur jaune, viscoélastiques, rhéofluidifiants, non thixotropes et thermosensibles avec un Tgel de 23°C pour le gel de Cefixime et de 20°C pour le gel de Ceftriaxone. Le PH du gel de Cefixime était de 5.03 et celui de la Ceftriaxone de 4,85. Les gels ont présenté de bonnes propriétés rhéologiques et d'adhésion. La présence de fluide vaginal simulé FVS modifiait le comportement rhéologique et mucoadhesif de nos gels.

Ces gels prometteurs vont faire l'objet d'études d'efficacité in vitro, de stabilité et éventuellement d'études cliniques.

Mots clés: gel, vaginal, antibiotiques (Cefixime, Ceftriaxone), gonococcie.