

LISTE DES ABREVIATIONS

AFAQ	: Association Française pour l'Assurance Qualité
AFNOR	: Association Française de Normalisation
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marche
FTM	: Formulaire Thérapeutique Magistral
ISO	: International Organization for Standardization
USP	: Unité de Soins Palliatifs
ATB	Antiboitique
AIS	Anti-Inflammatoire Stéroïdien

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : structure de la peau	7
Figure 2 : Follicule pileux	10
Figure 3 : Pommade en fonction de l'indication.....	27
Figure 4 : Principes actifs présents à plus de 5%.....	28
Figure 5 : Excipient utilisé avec le dipropionate de bethamethazone.....	29
Figure 6 : excipients retrouvés dans l'ensemble des AIS	30
Figure 7 : excipients retrouvés avec l'oxyde de zinc	31
Figure 8 : Excipients utilisés avec la néomycine	32
Figure 9 : Excipients des antibactériens.....	33
Figure 10 : Fréquence des excipients sur l'ensemble de l'échantillonnage.....	34

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE	4
I. LA PEAU ET SES ANNEXES	5
I.1. L'épiderme.....	5
I.1.1. La couche cornée.....	5
I.1.2. La couche basale	6
I.1.3. La couche épineuse	6
I.2. Le derme	7
I.3. L'hypoderme	8
I.4. Les Annexes de la peau	8
I.4.1. Des follicules pilosébacés	9
I.4.2. Des glandes sudoripares.....	9
I.4.3. Les glandes sébacées.....	9
II. LES POMMADES.....	11
II.1. Classification des pommades	11
II.1.1. Les pommades hydrophobes.....	11
II.1.2. Les pommades absorbant l'eau	12
II.1.3. Les pommades hydrophiles.....	12
II.2. Contrôles pharmacotechniques.....	13
II.2.1. Examen des caractéristiques macroscopiques.....	13
II.2.1.1. Caractères visuels.....	14
II.2.1.2. Caracteres olfactifs.....	14
II.2.1.3. Caracteres tactiles.....	14
II.3. Examen microscopique et distribution granulométrique	15
II.4. Analyse rhéologique	17
II.5. Détermination de la consistance	17
II.6. Mesure de la dureté par pénétrométrie	17
II.7. Mesure de la force d'extrusion	19
II.8. Détermination de la capacité d'étalement	20

II.9. Détermination du pouvoir d'adhésion	20
II.10. Détermination de la limite d'écoulement	21
II.11. Détermination du temps d'écoulement	21
III. NOTIONS DE BIODISPONIBILITE DES POMMADES.....	23
DEUXIEME PARTIE	25
I. OBJECTIF DE L'ETUDE	26
I.1. Objectif général	26
I.2. Objectifs spécifiques.....	26
II. MATERIEL ET METHODE.....	26
II.1. Matériel.....	26
II.2. Méthodologie.....	26
III. RESULTATS.....	27
III.1. Principales indications des pommades	27
III.2. Principes actifs représentés à plus de 1,5% sur l'ensemble de l'échantillonnage	28
III.3. Comparaison des excipients retrouvés avec le dipropionate de béthauéthazone.....	29
III.4. Excipients retrouvés dans l'ensemble des AIS	30
III.5. Excipients retrouvés avec l'oxyde de zinc	31
III.6. Excipients retrouvés avec la néomycine	32
III.7. Excipient retrouvé sur l'ensemble des antibactériens	33
III.8. Fréquence des excipients sur l'ensemble de l'échantillonnage	34
IV. DISCUSSION.....	35
CONCLUSION	39
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	42

INTRODUCTION

La peau constitue une barrière de protection très efficace. Elle protège le corps en empêchant beaucoup de substances de la traverser. Cependant, certaines substances peuvent faciliter la pénétration transcutanée et provoquer un effet systémique, ou au contraire favoriser le stockage de substance sur les couches superficielles de la peau. Le formulateur prend en compte tous ces aspects en plus des autres qui sont liés aux objectifs thérapeutiques et aux aspects pharmaco techniques des préparations. Tout cela nécessite une bonne connaissance des matières premières médicamenteuses.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la composition des pommades dermiques. Une telle démarche relève des objectifs de la Pharmacie Galénique qui consiste à trouver, pour chaque substance active, la préparation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée. Entre autres, il s'agit de valoriser et d'optimiser l'action des principes actifs sur la base du choix réfléchi et rationnel des excipients, de la sélection de la forme galénique adéquate et du choix de méthodes de fabrication fiables et reproductibles.

Dans la formulation des pommades, le choix des excipients à utiliser constitue un des problèmes qui requiert une attention particulière.

Cela tient au fait que les excipients peuvent jouer différents rôles :

- Améliorer l'aspect ou les qualités cosmétologiques
- Assurer la conservation
- Faciliter la mise en forme et l'administration du médicament
- A transporter la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme

C'est ainsi qu'on s'est fixé l'objectif de répertorier les excipients et principes actifs retrouvés au niveau des pommades dermiques, ainsi que les indications de ces dernières.

L'intérêt de ces données est multiple ; en effet :

- elles constituent dans certains cas des éléments de préformulation,
- elles contribuent non seulement à orienter les conseils à l'officine mais également la prescription des pommades pour les médecins généralistes.

Pour atteindre cet objectif, nous allons, dans une première partie faire des rappels de la peau et de ses annexes, ainsi que sur les pommades dermiques et dans une deuxième partie procéder à une analyse des formules.

PREMIERE PARTIE

I. LA PEAU ET SES ANNEXES

La structure de la peau est complexe, elle comprend avec ses annexes, tous les tissus histologiques, sauf les tissus osseux et cartilagineux. Elle se subdivise en quatre (04) régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur, l'épiderme qui à la superficie est un épithélium non vascularisé, la jonction dermo-épidermique sépare l'épiderme du derme et ce dernier se poursuit en profondeur par l'hypoderme. Cependant, on distingue plusieurs cellules au niveau de chaque région et ces différentes couches.

I.1. L'épiderme

L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié et kératinisé en perpétuel renouvellement. Il se renouvelle en 28 jours. De sa surface au derme on retrouve 5 ou 6 couches, basées sur les propriétés des cellules (Figure 1). Le nombre de couches varie selon les localisations corporelles. La plupart des cellules épidermiques sont des kératinocytes qui sont formés par différenciation des cellules de la couche basale.

I.1.1. La couche cornée

C'est la couche la plus superficielle de la peau et son épaisseur est de 10 – 20 μm . Elle est composée de cellules mortes, les cornéocytes, qui sont empilés sous forme de couches superposées. Ces cellules sont hexagonales, 40 μm en longueur et 0,5 μm d'épaisseur. Elles sont enveloppées d'une couche protéique qui est particulièrement insoluble et très stable à cause du degré élevé de liaisons des protéines [20] et Les cellules de la couche cornée sont composées majoritairement de kératine (environ 70 %) et de lipides (environ 20 %), localisés aussi dans la membrane cellulaire (5 %) [7]. La cohésion de cellules est assurée par des desmosomes appelés cornéodesmosomes.

I.1.2. La couche basale

Elle est encore appelée couche germinative. Elle adhère à la membrane basale par des cellules spécifiques. Elle contient des kératinocytes qui possèdent une activité métabolique et sont capables de se diviser. Les cellules subissent la différenciation et progressent vers les couches les plus superficielles de l'épiderme : *stratum spinosum*, *stratum granulosum* et finalement *stratum corneum*

I.1.3. La couche épineuse

Elle est constituée de 3 - 4 couches de cellules au-dessus de la couche basale. Ces cellules sont liées par des desmosomes [8]. Dans cette couche on trouve des mélanocytes et des cellules de Langerhans et de Merkel. Les mélanocytes produisent la mélanine le pigment principal de la peau humaine. Les cellules de Langerhans jouent un rôle important dans la défense immunologique. Elles peuvent métaboliser les substances chimiques exogènes [17]. Les cellules de Merkel ont un rôle de récepteur sensoriel du toucher

Les cellules du *stratum spinosum* migrent vers la troisième couche de l'épiderme : couche granuleuse *stratum granulosum*. Ces cellules produisent les lipides extracellulaires de la couche cornée. La couche claire (*stratum lucidum*) est présente uniquement au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds. Elle est composée de cellules aplaties et compactes. La dernière couche de l'épiderme viable est en contact avec des cellules mortes de la couche cornée.

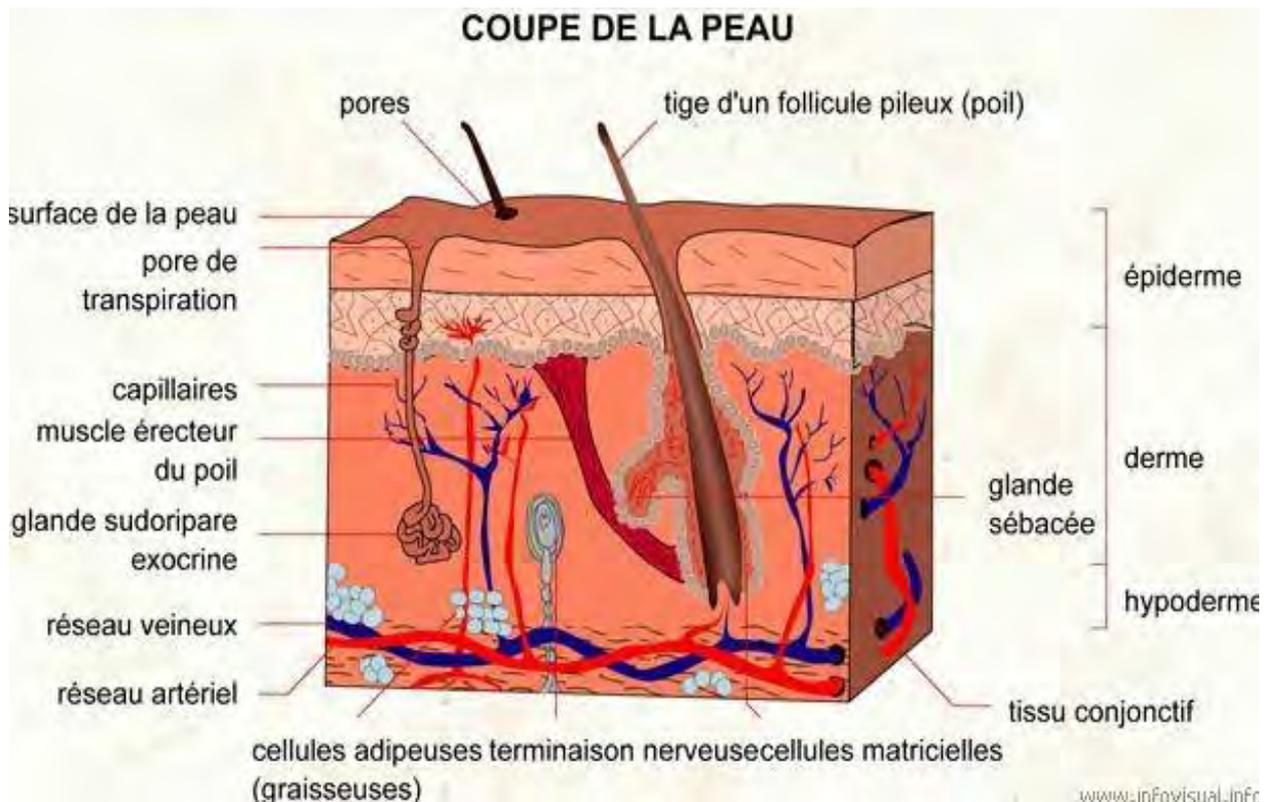


Figure 1 : structure de la peau

I.2. Le derme

Le derme est un tissu conjonctif constitué d'une substance fondamentale dans laquelle baignent des cellules, des fibres de collagène et des fibres élastiques. Son épaisseur est de 0,2 – 0,3 cm. Contrairement à l'épiderme le derme contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs.

Parmi les cellules du derme, les *fibroblastes* sont les plus nombreux et ils sont responsables de la synthèse du matériel extracellulaire. Ils synthétisent le collagène, l'élastine, la substance fondamentale de la matrice extracellulaire et les glycoprotéines de structure. Leur activité est intense lors de la cicatrisation. Dans le derme on retrouve aussi des mastocytes, macrophages et leucocytes qui jouent un rôle dans les réponses inflammatoire et immunologique.

La matrice extracellulaire est constituée de glycosaminoglycannes, protéoglycannes, de composants fibreux et de glycoprotéines de structure. Des glycosaminoglycannes (l'acide hyaluronique, entre autres) et protéoglycannes

forment un gel souple très hydraté. La pression exercée par ce gel très hydraté s'oppose aux forces de compression. Les composants fibreux sont le collagène (70 %) et les fibres élastiques (élastine). Les glycoprotéines de structure sont la fibronectine et la tenascine.

A part de son rôle de soutien, le derme assure la nutrition de l'épiderme (parce qu'il est richement vascularisé), mais aussi joue un rôle dans la régulation de la température, de la pression et de la sensation de douleur. Il assure également un rôle de réservoir en eau [10].

I.3. L'hypoderme

L'hypoderme est dans la continuité du derme. La différence se fait par un changement progressif de la nature et de la composition du tissu conjonctif.

IL est composé de deux catégories de cellules, **les cellules dites stroma-vasculaires et les adipocytes**. Les cellules dites stroma-vasculaires représentent plusieurs cellules :

- les préadipocytes qui sont des cellules immatures ;
- les cellules endothéliales nécessaires à la néovascularisation de l'hypoderme ;
- les lymphocytes et les macrophages qui ont un rôle dans l'inflammation ;
- les fibroblastes qui permettent la synthèse de procollagène et de proélastine.

Parmi ces cellules stroma-vasculaires, il y a aussi des cellules souches du tissu adipeux appelées cellules progénitrices qui ont la capacité de se différencier en différents types cellulaires (préadipocytes, cellule épithéliale...) suivant les milieux. Les adipocytes matures sont des cellules sphériques qui peuvent changer rapidement de volume suite à une prise ou une perte de poids en se remplissant de triglycérides... [21].

I.4. Les Annexes de la peau

Dans le derme et dans la partie supérieure de l'hypoderme se trouvent des annexes cutanées les follicules pilosébacés, les glandes sébacées, les glandes sudoripares

et les phanères (ongles et cheveux). Les annexes sont présentes sur tout le corps mais leur nombre varie beaucoup selon l'endroit.

I.4.1. Des follicules pilosébacés

Elles ont des invaginations tubulaires épidermiques produisant les poils ou les cheveux et le sébum. Ils se trouvent sur le corps entier à l'exception des lèvres, de la paume des mains et la plante des pieds. La peau humaine contient 40 - 70 follicules pilosébacés par cm². (Figure 2)

I.4.2. Des glandes sudoripares

Elles excrètent la sueur. Elles ont une structure tubulaire. Chez l'homme en moyenne on trouve 200 - 250 glandes sudoripares par 1 cm². On distingue deux types de glandes sudoripares:

- *les glandes sudoripares* exocrines, présentes sur toute la surface corporelle. Ces glandes sont responsables de la transpiration, dont la régulation dépend de l'état nerveux.
- *les glandes sudoripares apocrines*, annexées aux glandes sébacées et aux poils, sont abondantes dans les régions axillaires (aine, aisselle) et urogénitales. Leur rôle chez l'homme reste mal connu.

I.4.3. Les glandes sébacées

Elles sont des glandes acineuses en grappe, réparties dans le derme moyen sur toute la surface corporelle (sauf au niveau des paumes des mains et de la voûte plantaire). Les glandes sébacées sont en nombre variable selon la région cutanée, pouvant aller jusqu'à 900 par cm². Les lipides du sébum sont constitués de cires, de triglycérides, d'acides gras, de squalènes et en faible quantité, de cholestérol et d'esters de cholestérol. Le sébum protège et lubrifie la peau et maintient le pH de la peau autour de 5. La surface cutanée est recouverte d'un film hydrolipidique défini comme une émulsion sébum – sueur, la phase lipidique étant composée de

sébum excrété par les glandes sébacées et la phase aqueuse ayant pour origine la sueur et l'eau provenant de la perte insensible en eau [20].

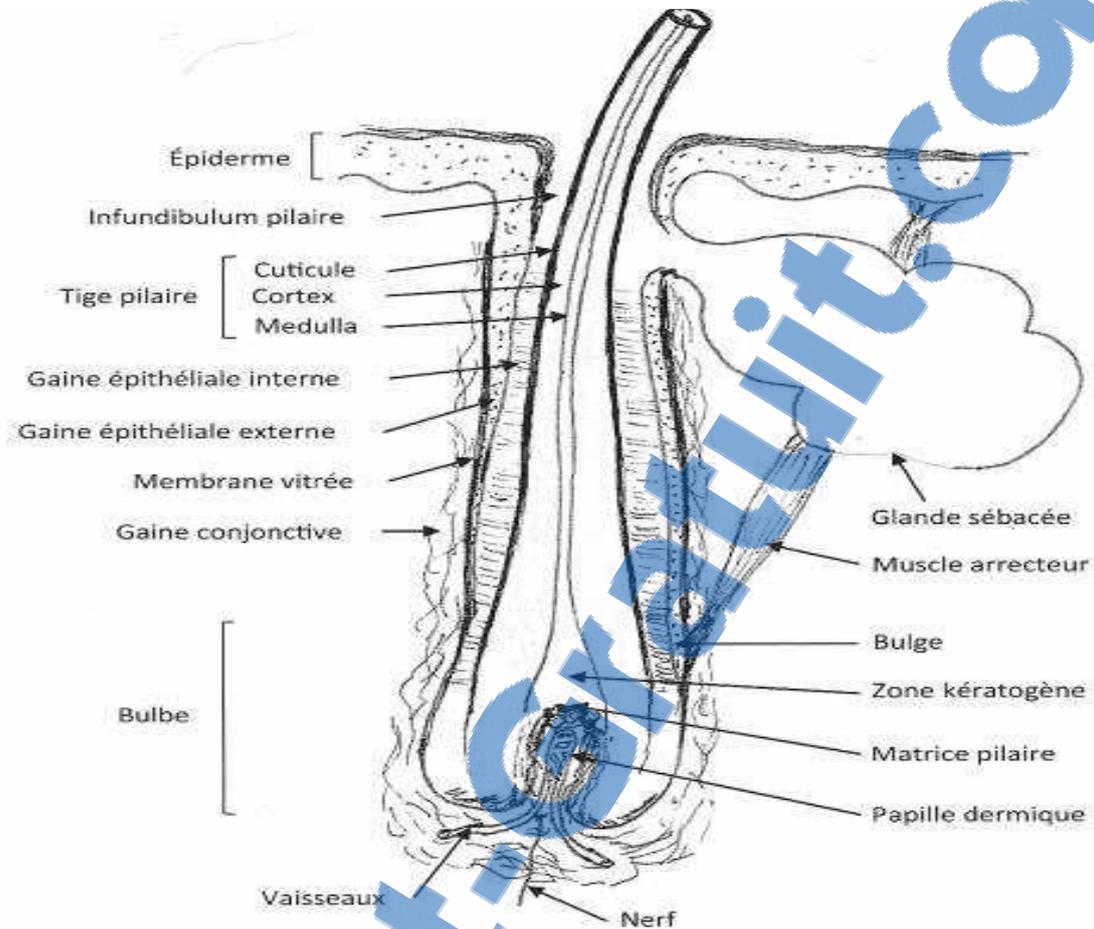


Figure 2 : Follicule pileux

II. LES POMMADES

Les pommades représentent une forme d'administration locale d'un médicament sur la peau ou les muqueuses.

En France, le médicament tel qu'il est défini par le code de la santé publique, est un produit dont la qualité dans le développement, la fabrication, le contrôle est, de façon réglementaire, minutieusement examinée.

L'agence du médicament, par un système d'autorisation de mise sur le marché qui en garantit l'évaluation, assure la conformité aux normes de sécurité, de qualité et d'efficacité.

II.1. Classification des pommades

Les pommades se composent d'un excipient monophasé dans lequel peuvent être dispersées des substances liquides ou solides. On distingue :

- Les pommades hydrophobes ;
- Les pommades absorbant l'eau ;
- Les pommades hydrophiles.

II.1.1. Les pommades hydrophobes

Ce sont des pommades qui ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau. Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine liquide, la paraffine solide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.

Les bases pour les pommades hydrophobes retenues dans le FTM sont :

- La vaseline blanche pour le clioquinol, l'acide salicylique, l'ichtammol, et l'oxyde de zinc,
- Le mélange vaseline blanche/paraffine liquide (70/30) pour les corticostéroïdes et le dithranol.

II.1.2. Les pommades absorbant l'eau

Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau.

Les bases utilisées sont celles d'une pommade hydrophobe dans lesquelles sont incorporées :

- soit des émulsifiants du type « eau dans huile » tels que de la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitans, des monoglycérides, des alcools gras,
- soit des émulsifiants du type « huile dans eau » tels que les alcools gras sulfatés, les alcools gras polyoxyéthylénés.

Le FTM décrit une base de pommade anhydre absorbant l'eau et qui renferme un émulsifiant du type « huile dans eau » le sulfate de cétostéaryle sodique ; cette base anhydre peut être appliquée sur des zones pileuses, par exemple le cuir chevelu, et être ensuite éliminée facilement par lavage l'eau.

II.1.3. Les pommades hydrophiles

Les pommades hydrophiles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Cet excipient est habituellement constitué de macrogols (polyéthylèneglycols) liquides et solides.

Elles peuvent contenir des quantités appropriées d'eau.

La pommade hydrophile a 10% de povidone iodée du FTM renferme un mélange de macrogols 400 et 4000 additionné d'un faible pourcentage d'eau purifiée [6].

II.2. Contrôles pharmacotechniques

Les formes pharmaceutiques pour application locale, comme toutes les autres formes pharmaceutiques, doivent être formulées, fabriquées et conditionnées de manière à assurer leurs qualités en relation avec la biodisponibilité, la stabilité chimique et physique, l'absence de contamination microbienne, et a un degré moindre avec les critères cosmétologiques. Toutes ces qualités doivent être maintenues pendant la durée de conservation, et reproductibles d'un lot a l'autre. Les contrôles à réaliser sur le produit fini ont donc pour objectif de s'assurer, d'une part de la qualité du produit obtenu après fabrication et a péremption et, d'autre part, de sa reproductibilité [5].

II.2.1. Examen des caractéristiques macroscopiques [5, 11, 18]

L'examen des caractéristiques macroscopiques constitue la première approche de la qualité de la préparation et doit faire l'objet d'une étude approfondie par le fabricant, afin de lui permettre l'observation de tout changement. En effet, des modifications perçues au niveau des caractéristiques visuelles, olfactifs, ou tactiles, sont des indicateurs possibles d'une dégradation de causes diverse (oxydation, variation de pH). L'USP XXII confirme l'importance de cet examen pour le même objectif [19]. Ces modifications peuvent être aussi détectées par l'utilisateur qui trouvera alors le produit suspect.

L'examen macroscopique peut être effectué sur la préparation placée dans le conditionnement définitif, ou bien sur l'échantillon prévu pour l'examen microscopique.

II.2.1.1. Caractères visuels

Différents facteurs doivent être examinés avec soin :

➤ L'aspect

Il dépend en général de la nature des véhicules, et de l'état du principe actif dans la préparation et peut être :

- Brillant, satiné ou mat ;
- Transparent, translucide, opalescent ou opaque ;
- La consistance : elle revêt différents qualificatifs, il est possible par exemple de décrire : Une rigidité, compacte ou filante ; une gélification, ferme ou tremblante.

➤ L'homogénéité

Elle est primordiale et doit être vérifiée au niveau de :

- L'aspect qui est lisse, granuleux, ou grumeleux ;
- La couleur ;
- La présence ou l'absence de particules étrangères ou d'une exsudation.

II.2.1.2. Caractères olfactifs

Il faut détecter :

- Une odeur typique (principe actifs, excipients, parfums) ;
- Une absence d'odeur ;
- Une odeur anormale ou une perte d'odeur (parfum), qui peut être le signe d'une dégradation.

II.2.1.3. Caractères tactiles

Après étalement sur le revers de la main, si la préparation n'est pas caustique, il faut préciser :

- Le toucher, qui peut être gras, évanescent, collant, granuleux ou lisse, rugueux ;
- La sensation qui peut être chaude ou fraîche.

II.3. Examen microscopique et distribution granulométrique

Ce contrôle physique est fondamental. Il a pour objectif :

- de déterminer : La taille, la forme, l'homogénéité de répartition des principes actifs dispersés dans les pommades.
- de vérifier l'absence de particules anormales en suspensions ou de bulles d'air.

Cet examen est indispensable pour les systèmes dispersés. En effet la granulométrie (taille et répartition) est un paramètre qui peut avoir une influence sur la consistance, la stabilité et sur l'activité thérapeutique de la préparation, en agissant en particulier sur la libération du principe actif, première phase de la biodisponibilité d'une forme dermique. Dans ce cas les pharmacopées françaises européenne [14, 15] exigent le contrôle de la taille des particules des substances incorporées.

L'examen microscopique peut permettre aussi de déceler des changements, dus en particulier aux conditions de fabrication (température de fabrication, de refroidissement), ou de stockage. Il en résulte des conséquences diverses, souvent en rapport avec l'activité de la pommade, telles que :

- l'augmentation de la granulométrie d'un principe actif due à une dissolution partielle, par chauffage au cours de la fabrication, et suivie d'une précipitation pendant le stockage ;
- la dissolution d'une substance médicamenteuse dans le véhicule, à l'origine en suspension ;
- la recristallisation d'un conservateur.

En outre, la présence de particules palpables peut provoquer une irritation de la peau, et être plus grave dans le cas de pommades ophtalmiques. En effet la palpabilité est non seulement fonction de la dureté et de la forme de la particule, mais aussi de sa dimension (20 μ m). Malgré les progrès de la technologie, associés aux bonnes pratiques de fabrication, l'absence de particules étrangères est rare. Pour

éviter cette contamination, les particules présentes dans les tubes doivent être éliminées avant le remplissage [5].

Cet examen peut être réalisé directement ou après dilution.

Dans le premier cas, il s'effectue en plaçant la préparation entre lame et lamelle, et en exerçant une légère pression sur la lamelle pour expulser les bulles d'air, et avoir suffisamment de transparence. Puis l'échantillon est observé à l'aide d'un objectif de grossissement convenable, généralement compris entre x40 et x500, afin de mesurer la taille des particules ou globules, à l'aide d'un micromètre oculaire, ou de vérifier en lumière polarisée l'absence de cristallisation anormale. Aucun traitement préalable (dilution, chauffage, agitation), pouvant modifier la distribution granulométrique, ne doit être effectué.

Dans le second cas, le mode opératoire peut s'effectuer selon le protocole décrit par la norme AFNOR, qui standardise les modes de prélèvement, de dilution et d'observation, sans préciser le nombre de globules à mesurer [12]. Elle fait remarquer que toute dilution peut modifier la distribution granulométrique et qu'il ne faut attribuer aux observations, et, éventuellement aux photographies, qu'une valeur quantitative limitée.

Il est souhaitable que l'appareillage comporte un système photographique, afin de suivre facilement, au cours du vieillissement, l'évolution éventuelle des particules ou des globules, ou de s'assurer de l'absence de cristallisation.

L'examen au microscope permet de calculer le pourcentage de particules ou de globules de chaque dimension et d'en étudier la forme. Mais, pour que les résultats soient statistiquement valables, il faut compter un nombre élevé de particules. Cependant, un système de projection d'images sur écran, associé à un comptage automatisé, peut faciliter la lecture.

L'évaluation des systèmes dispersés peut aussi être faite à l'aide de compteurs électroniques ou optiques [9, 18].

II.4. Analyse rhéologique [2]

La connaissance du comportement rhéologique des formes dermiques est très importante, car ce paramètre peut exercer une influence déterminante au niveau de :

- la technologie ;
- incorporation de substances médicamenteuses ou auxiliaires ;
- facilité d'extrusion d'une pommade à partir d'un tube ;
- l'utilisation ;
- facilité d'application : l'étalement ;
- adhésion sur la peau : elle dépend en partie du système physique utilisé, solide ou liquide, mais aussi de la nature des substances auxiliaires.

La consistance des pommades est la résultante de la formulation (structure des matières premières, rapport des phases aqueuses et huileuses d'une émulsion, nature, diamètre et concentration des particules de principes actifs dispersés) et des conditions opératoires de la fabrication (température et mode de refroidissement, vitesse d'agitation, homogénéisation).

II.5. Détermination de la consistance

La consistance est la propriété de s'opposer aux déformations provoquées par des forces extérieures. Elle traduit des caractéristiques rhéologiques, telles que la dureté, la perméabilité, la plasticité, la rigidité, la déformabilité, l'adhésivité, qui sont mises à profit dans les différentes méthodes qui vont être successivement décrites dans les paragraphes suivants.

II.6. Mesure de la dureté par pénétrométrie [2, 11]

La pénétrométrie est une méthode empirique, qui permet de déterminer la dureté d'une préparation, facteur qui conditionne la facilité d'expulsion d'un tube, ou d'application.

Elle consiste à mesurer l'enfoncement d'un mobile normalisé, sous l'effet de la pesanteur, dans le matériau à étudier, contenu dans un récipient, dans des conditions expérimentales bien définies.

Trois caractéristiques du mobile ont une influence sur la pénétration, et doivent être décrites avec précision :

- Sa forme (cône, aiguille, cylindre, disque, tige) ;
- Ses dimensions ;
- Sa masse.

En outre, sa surface doit être parfaitement polie. Le choix du mobile est fonction du produit à étudier.

- Récipient : Il doit être à fond plat et de dimensions suffisantes, afin de limiter les effets de bord. Son diamètre est relié à celui du mobile.

- Conditions expérimentales :

La détermination de la pénétration se fait selon des modalités qui doivent être standardisées, afin d'assurer la reproductibilité et la répétabilité des essais. Elles concernent principalement :

- Le traitement des prises d'essais. Il faut :
 - Homogénéiser les échantillons ;
 - Remplir les récipients sans incorporer d'air ;
 - Tenir compte de la thixotropie.

En effet, la dureté varie entre la dernière contrainte et le moment de la mesure.

Les conditions opératoires. Il est indispensable :

- d'équilibrer la température des prises d'essai, du mobile et des récipients ($23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), sauf justification. En effet, en cas de différence de température, la structure de la préparation pourrait être modifiée à l'endroit de l'enfoncement ;
- de fixer la durée de pénétration (supérieure 3 seconde) ;

- D'éviter les chocs et vibrations durant la mesure ;
- De réaliser 3 essais, sur des prises de préférence différentes, et de nettoyer le mobile à chaque nouvelle mesure. La profondeur de pénétration est exprimée en dixièmes de millimètres, en effectuant la moyenne arithmétique des trois mesures.

Grace à la normalisation, et aux exigences des conditions opératoires, le pénétromètre est un appareil susceptible d'être utilisé pour apprécier des différences dans les caractéristiques rhéologiques. En outre, il est facile à utiliser et résistant. Seule la pharmacopée française fait figurer la description d'un pénétromètre(V.5.E)

Actuellement dans le commerce, on trouve différents types de pénétromètres.

Toutefois les plus utilisés sont :

- des cônes simples (angle au sommet de 40° à 90°)
- le pénétromètre décrit par l'AFNOR [5, 11]
- les pénétromètres DIN et IP

A côté de ces dispositifs simples, il existe un modèle élaboré et entièrement automatisé de « pénétromètre », appelé analyseur de texture [18]. Il permet d'enregistrer l'évolution au cours du temps, de la force subie par un mobile, dont on programmé le déplacement le déplacement au sein de la substance. Cet appareil, d'un emploi très simple, permet d'évaluer quantitativement, avec précision et reproductibilité, des propriétés visco-élasto-plastiques des produits semi-solides, grâce à la variété des capteurs et des modes de fonctionnements.

II.7. Mesure de la force d'extrusion

Cette technique, qui consiste à mesurer la force nécessaire pour expulser une quantité déterminée de pommade à partir d'un tube souple, est particulièrement intéressante pour les pommades conditionnées dans des tubes dont le diamètre est étroit.

Le mode opératoire est le suivant :

- Remplir complètement un tube de pommade ;
- Fermer le tube à son extrémité la plus large ;
- Placer le tube sous la tige destinée à supporter les poids.

La pression est, en général, déterminée par la masse, exprimée en gramme, qu'il faut appliquer pour obtenir un boudin, de longueur fixée, en un temps donné. Cette valeur est influencée par différentes paramètres :

- ceux influençant la consistance (composition de la formulation, conditions de fabrication) ;
- ceux dépendant du tube (dimensions du tube et diamètre de l'orifice).

II.8. Détermination de la capacité d'étalement

Cette méthode a pour principe la mesure de la surface d'étalement d'une pommade sous l'action d'une force déterminée. Pozo Odeja [20] a mis au point un appareillage très simple, appelé extensomètre et utilisé par différents auteurs [1, 13].

La mesure s'effectue de la façon suivante :

- déposer un disque de pommade de dimensions précises au centre d'une plaque de verre, graduée en millimètres, à partir d'un cercle central ;
- appliquer une autre plaque de verre, de même diamètre, et de masse définie ;
- mesurer, après une minute, le diamètre moyen (d) du cercle occupé par la pommade. Il correspond à la moyenne des valeurs obtenues dans les quatre directions graduées ;
- calculer la surface $S \text{ (mm}^2\text{)} = d^2 \cdot \pi / 4$;
- recommencer la mesure, après avoir appliqué des masses croissantes sur la plaque supérieure.

II.9. Détermination du pouvoir d'adhésion

Cette technique consiste à mesurer le temps nécessaire pour séparer deux surfaces

solides enduite d'une quantité déterminée de pommade, sous l'effet d'un poids donné [2].

Il faut souligner que, si la consistance est le principal paramètre qui influence la valeur du temps nécessaire pour séparer les deux surfaces, dans certains cas, cette valeur est fonction de la nature des composants de la pommade, en particulier de ceux qui ont un rôle dans le pouvoir adhésif, qui n'est pas toujours relié à la consistance.

II.10. Détermination de la limite d'écoulement [19]

Le principe de cette méthode est de déterminer la masse nécessaire pour provoquer l'arrachement d'un corps de mesure, immergé dans la préparation, maintenue à une température précise.

Il suffit ensuite de multiplier la valeur trouvée par un facteur donné pour connaître la limite d'écoulement (T en dynes/cm²). Cet instrument peut couvrir des limites d'écoulement allant de 20000 à 2000000 dynes/cm². Les résultats sont également influencés par les propriétés adhésives de la préparation testée.

L'intérêt récent, qui se manifeste pour les propriétés bio adhésives des pommades, et plus particulièrement des gels, valorise ces deux derniers types de méthodes. Actuellement, des dispositifs, susceptibles d'évaluer le pouvoir d'adhésion de la préparation, sont, soit mis au point, soit modifiés par rapport à leur objectif d'origine, pour être adaptés à cette nouvelle utilisation. Les résultats obtenus peuvent être reliés à ceux fournis par les techniques précédemment décrites, et même apporter des renseignements précis sur la structure d'un gel. [23].

L'ensemble des méthodes, décrites jusqu'à présent, pour évaluer la consistance des préparations, s'applique en général à des formulations semi-solides. Il existe d'autres techniques plus adaptées aux formes semi-liquides.

II.11. Détermination du temps d'écoulement

Différents appareillages permettent de mesurer le temps (en seconde) mis par un échantillon, de volume connu, à s'écouler à travers un orifice [3]. L'USP XXII

[19] préconise cette méthode pour les huiles, en précisant les dispositifs les plus employés (Engler, Ford, Redwood, Saybolt). Il est aussi possible de déterminer la longueur parcourue en un temps donné, par une quantité fixée de produit.

Ces techniques sont de manipulation très simple, conçues pour des contrôles rapides. Les appareils utilisés sont en général peu fragiles, peu coûteux, et de nettoyage facile. Mais les résultats obtenus ne sont valables que pour un dispositif donné, et les unités de viscosité, qui sont suivies du nom de l'appareil, sont arbitraires.

III. NOTIONS DE BIODISPONIBILITE DES POMMADES

La biodisponibilité des principes actifs à partir des pommades peut être influencée par la viscosité de ces derniers. En effet, celle-ci intervient dans la diffusion des principes actifs, notamment lorsque ceux-ci sont dispersés. Ce problème est d'ailleurs complexe, car les pommades combinent le comportement d'un solide et celui d'un liquide : elles peuvent en effet se détruire sous l'effet d'une contrainte, et se restructurer plus ou moins vite suivant la nature du système. Il en résulte une imprécision, dans le domaine de l'utilisation, principalement due à la différence dans le mode d'application.

Ces exemples apportent la preuve que l'étude et le contrôle des propriétés rhéologiques sont indispensables, aux différents stades de développement des pommades.

En conception, cette recherche a pour objectif de déterminer la microstructure de la préparation, et d'essayer de comprendre les relations avec le comportement rhéologique observé.

Elle permet aussi de déterminer l'influence des procédés et des conditions de fabrications sur la qualité du produit, et sur la reproductibilité de la production.

Enfin, ces mesures sont parmi les plus sensibles pour mettre en évidence des changements, physique ou chimique, au cours de la conservation, comme le fait remarquer l'USP XXII [19]. Dans ce cas, des mesures subjectives, tel que l'étalement, sont insuffisantes, car elles ne peuvent être reliées aux transformations observées.

Plusieurs méthodes peuvent être envisagées, pour apprécier la consistance des pommades, mais leur choix dépend de l'objectif fixé. Une classification selon deux types est possible :

- celles permettant de réaliser une étude plus ou moins approfondie du comportement rhéologique de la préparation, suivant le choix de l'appareillage, et généralement utilisées dans le domaine de la recherche ;
- celles mesurant un paramètre lié à la consistance de la formulation. Plus faciles à mettre en œuvre, celles-ci sont cependant suffisantes pour s'assurer de la constance de cette caractéristique.

Dans tous les cas, la température de la substance devra être rigoureusement contrôlée, car une faible variation de ce paramètre peut entraîner un changement marqué de la viscosité.

DEUXIEME PARTIE

I. OBJECTIF DE L'ETUDE

I.1. Objectif général

L'objectif de ce travail consiste à élaborer une base de données sur les pommades dermiques.

I.2. Objectifs spécifiques

- Connaitre les indications majoritaires des pommades ;
- Déterminer la représentativité des principes actifs dans les pommades dermiques ;
- Déterminer la représentativité des excipients dans les pommades dermiques.

II. MATERIEL ET METHODE

II.1. Matériel

Nous avons utilisés au cours de notre étude comme matériel de travail.

Les notices des pommades dermiques commercialisées au Sénégal.

II.2. Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective qui s'est déroulé du mois d'août 2015 au mois de juin 2016 consistant à répertorier les pommades dans un tableau Excel ou seront intégrées les indications, la liste des principes actifs, la liste des excipients. Nous allons ensuite faire une analyse croisée des informations pour une future formulation s'inspirer de celles existantes.

III. RESULTATS

III.1. Principales indications des pommades

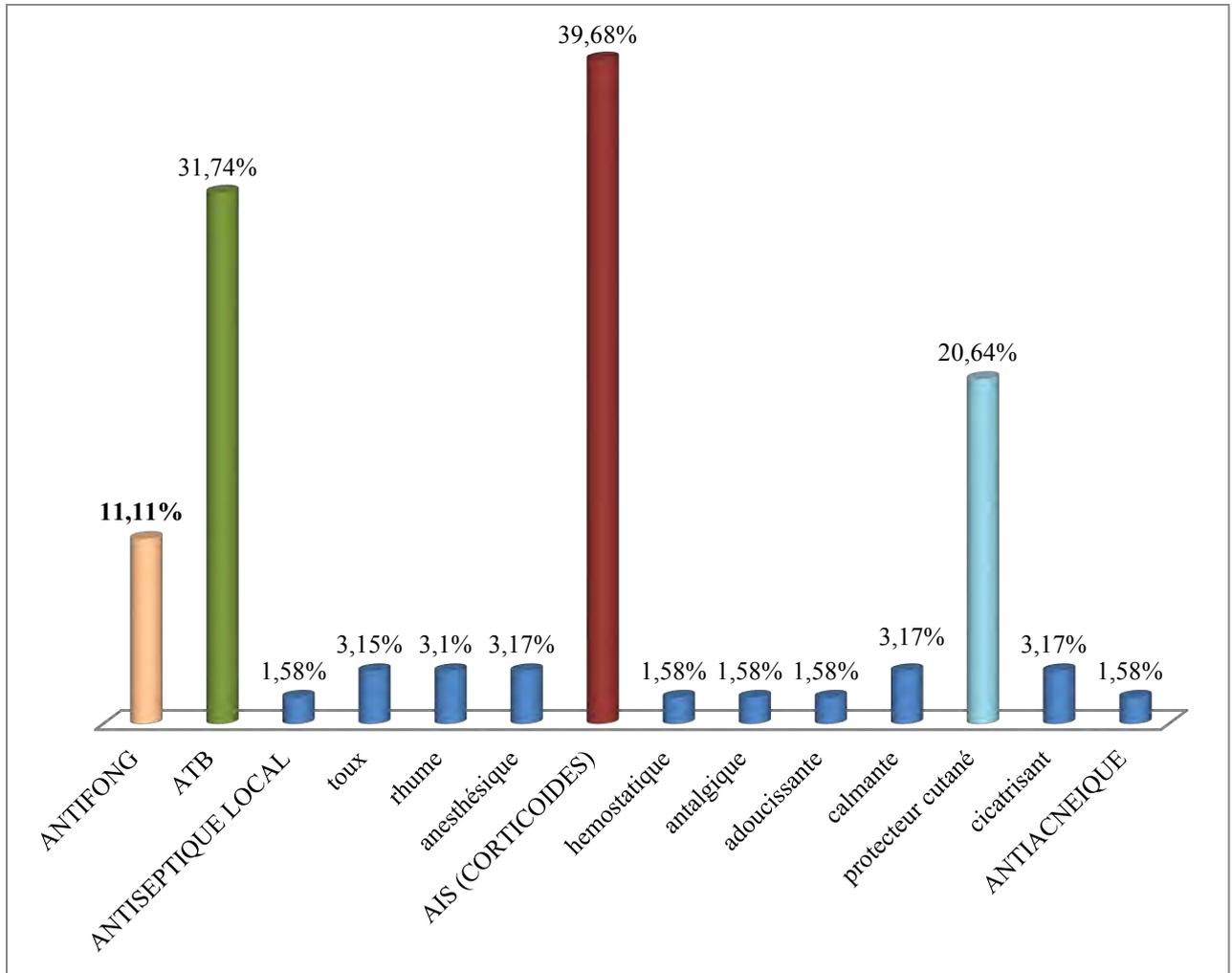


Figure 3 : Pommade en fonction de l'indication

Les pommades sont majoritairement retrouvées dans des indications comme AIS 39,68%, antibactérienne 31,74% et protecteur cutané contre les rayons solaires et les érythèmes les 20,64%.

III.2. Principes actifs représentés à plus de 1,5% sur l'ensemble de l'échantillonnage

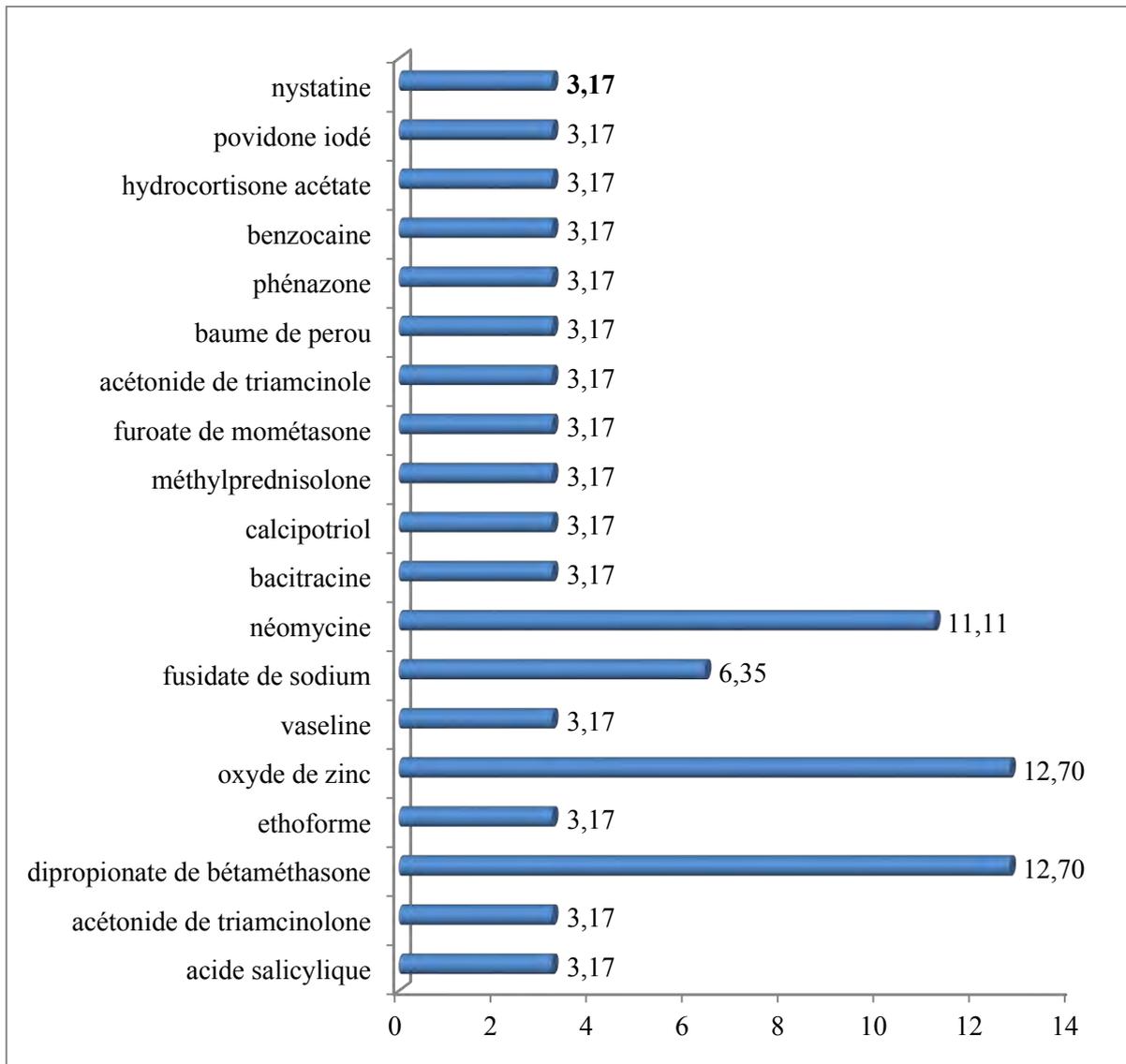


Figure 4 : Principes actifs présents à plus de 5%

L'oxyde de zinc (12,69%) qui est un antibactérien et le dipropionate de bethamethasone 12,69% qui est une AIS sont les principes actifs les plus utilisés.

III.3. Comparaison des excipients retrouvés avec le dipropionate de béthauéthazone

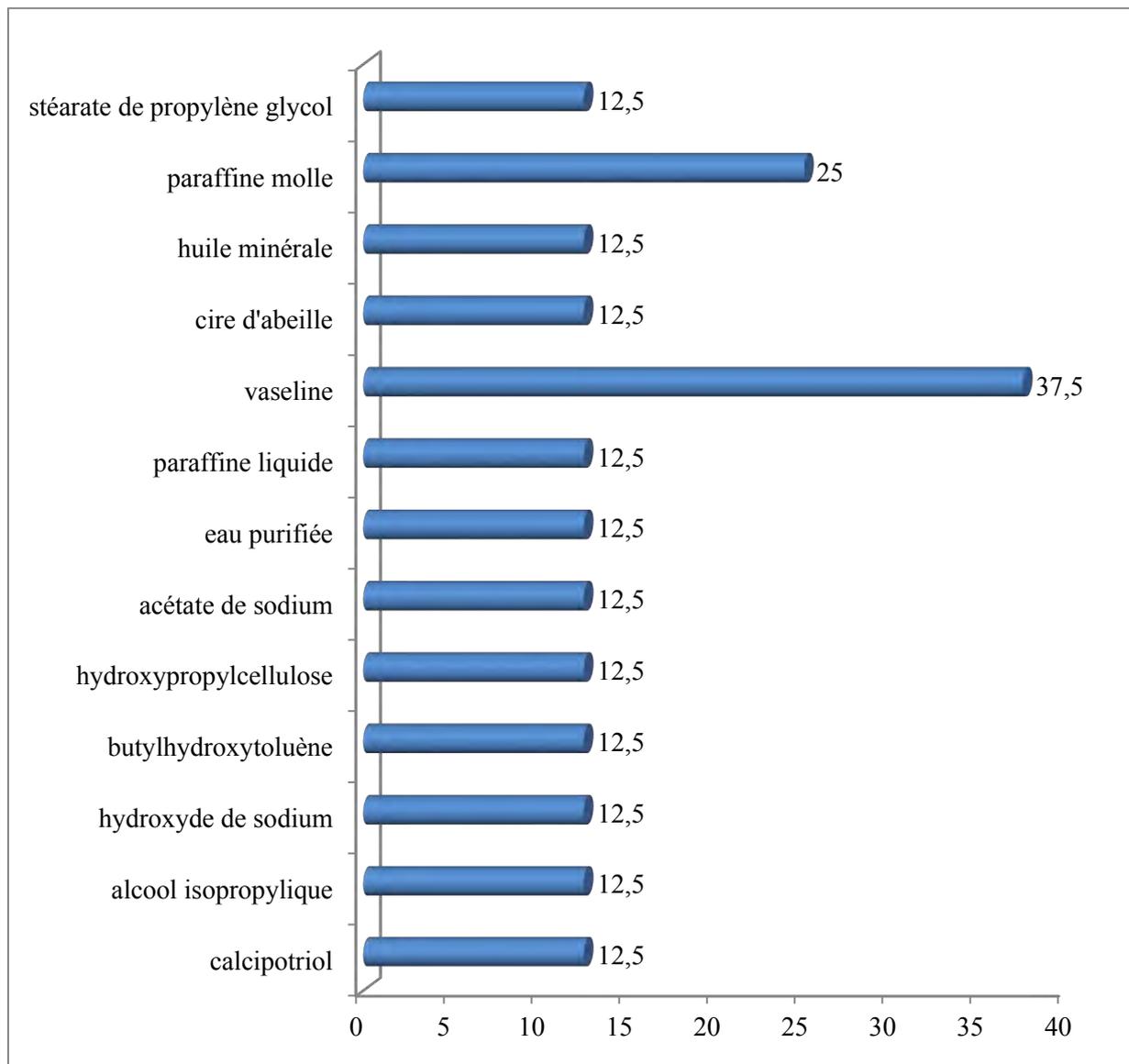


Figure 5 : Excipient utilisé avec le dipropionate de bethamethazone.

La vaseline et la paraffine sont les plus retrouvés avec le dipropionate

III.4. Excipients retrouvés dans l'ensemble des AIS

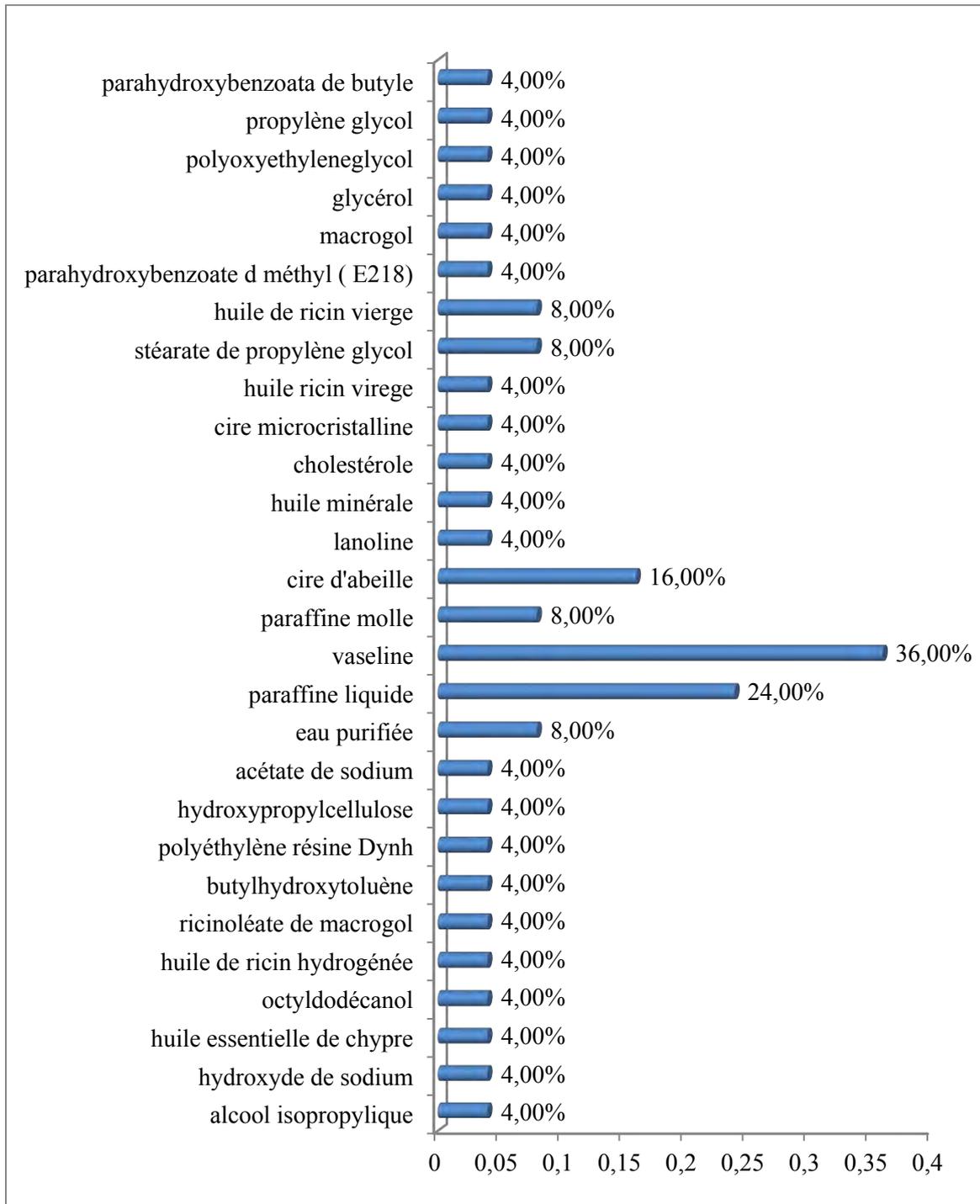


Figure 6 : excipients retrouvés dans l'ensemble des AIS

La vaseline 36%, la paraffine liquide 24% et la cire 16% sont les plus utilisés.

III.5. Excipients retrouvés avec l'oxyde de zinc

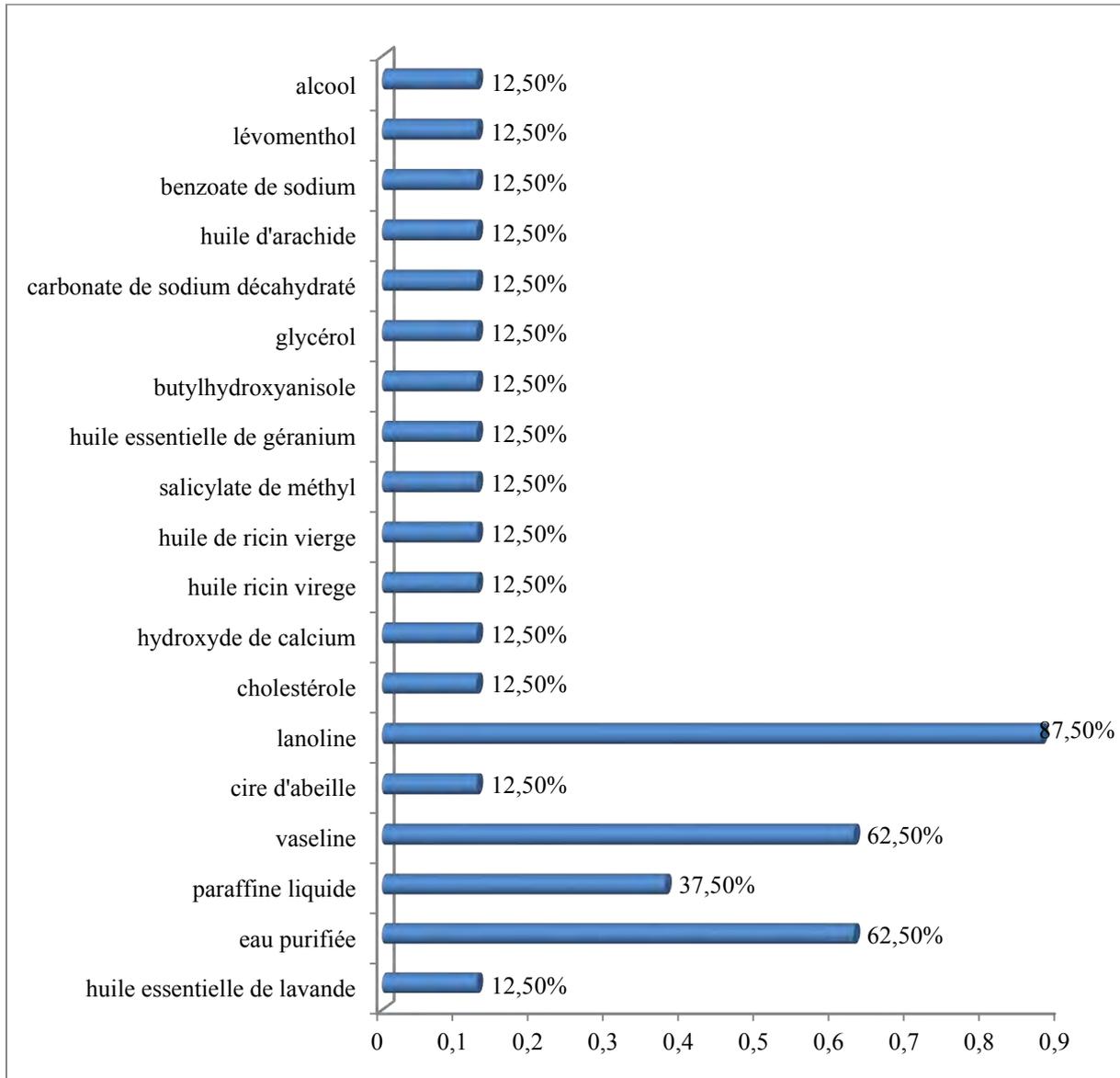


Figure 7 : excipients retrouvés avec l'oxyde de zinc

On a 87,5% des pommades contenant de l'oxyde zinc qui contiennent également de la lanoline comme excipients.

III.6. Excipients retrouvés avec la néomycine

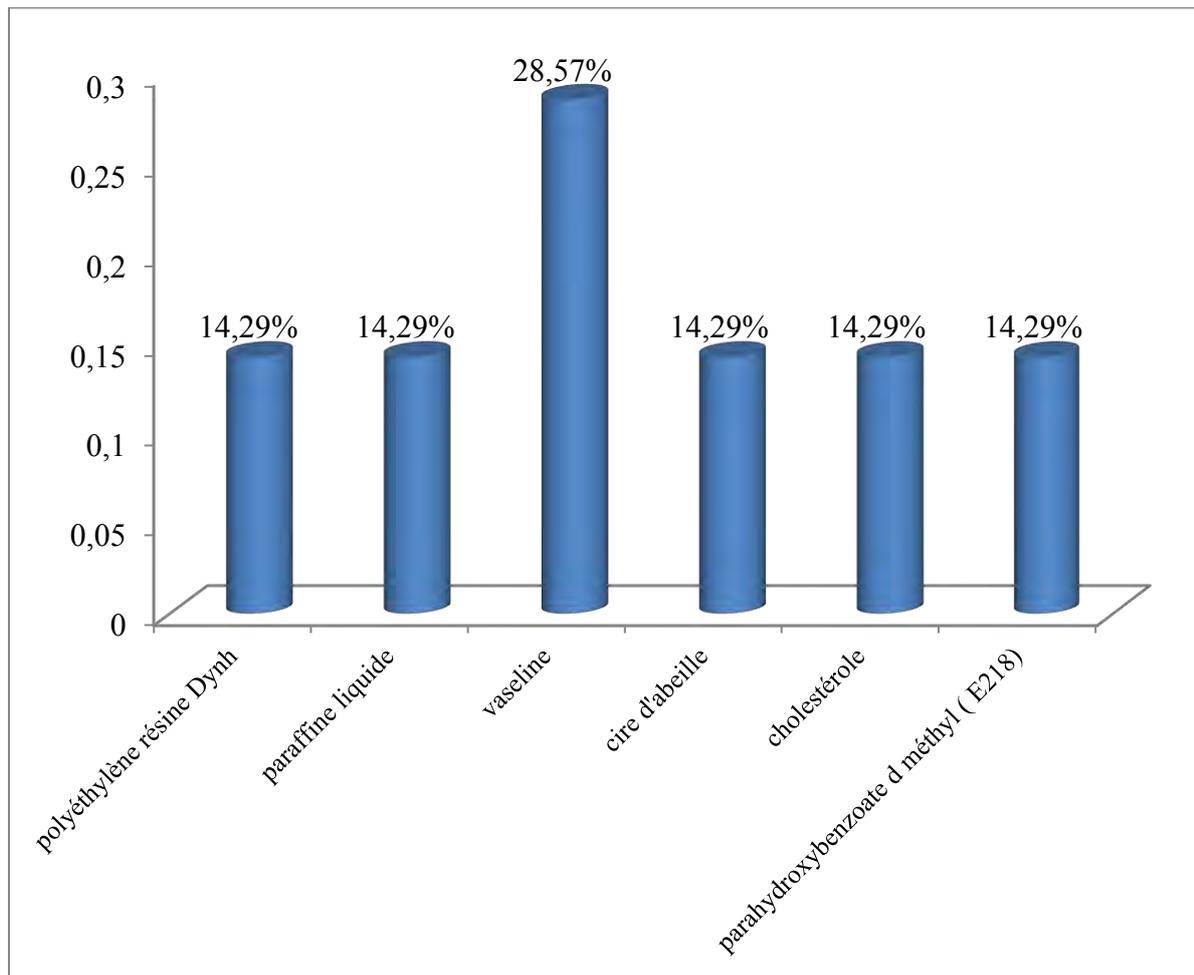


Figure 8 : Excipients utilisés avec la néomycine

La vaseline est majoritaire avec 28, 57%.

III.7. Excipient retrouvé sur l'ensemble des antibactériens

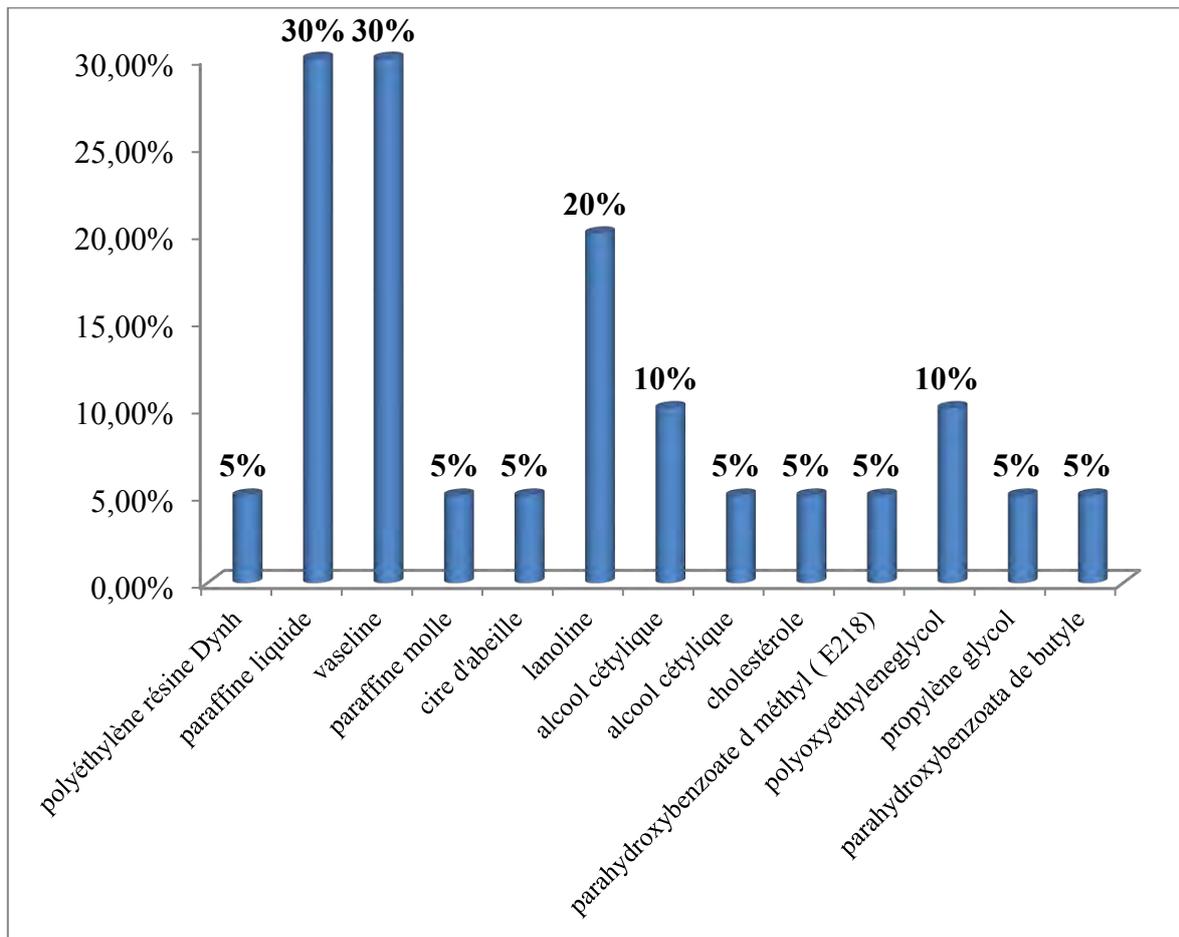


Figure 9 : Excipients des antibactériens

Vaseline et paraffine liquide sont les plus utilisées.

III.8. Fréquence des excipients sur l'ensemble de l'échantillonnage

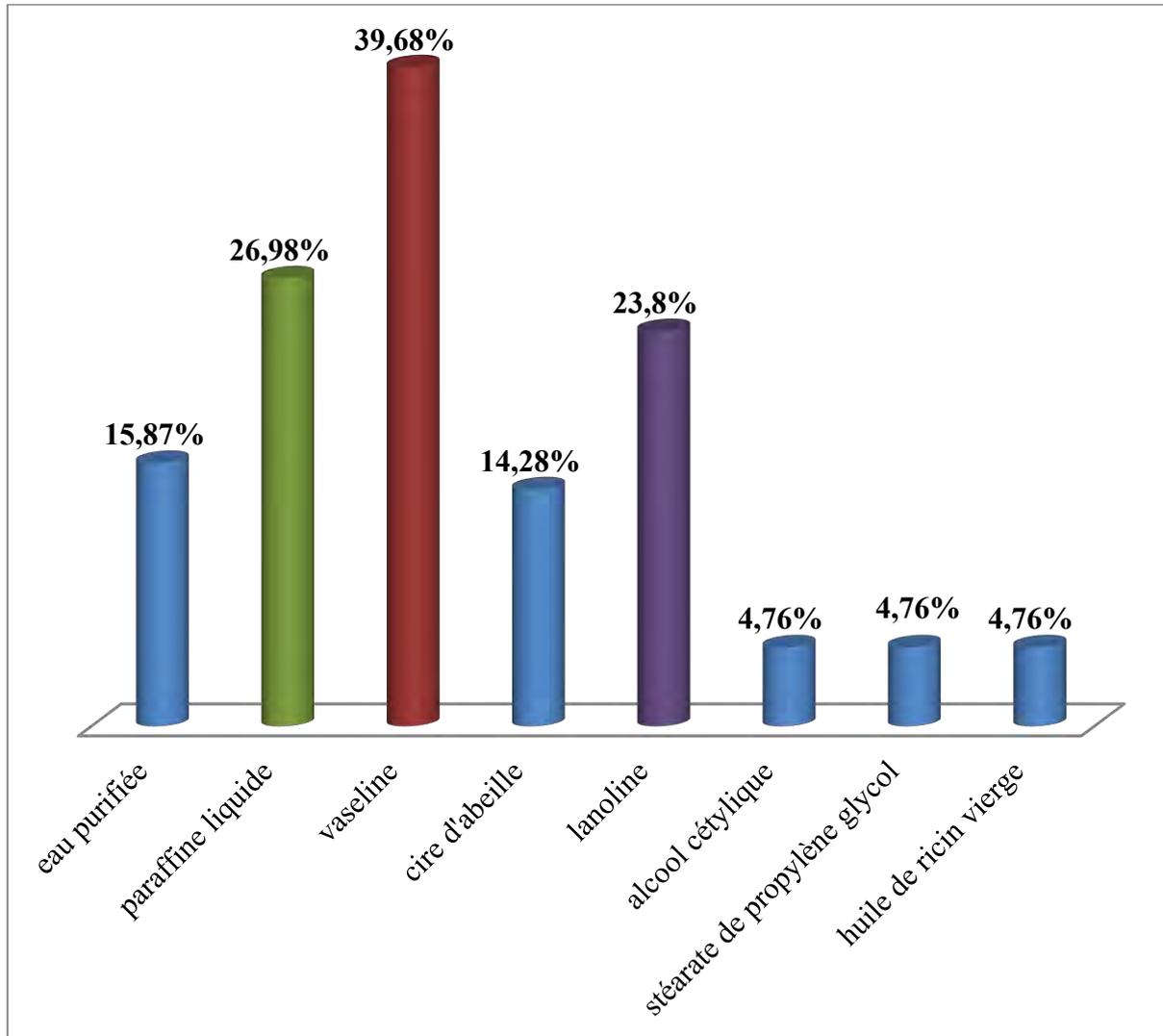


Figure 10 : Fréquence des excipients sur l'ensemble de l'échantillonnage

La vaseline 39,68, la paraffine liquide 26,98% et la lanoline 23,8% sont les excipients les plus utilisés. On note cependant que l'eau malgré sa propriété à solubiliser les produits est bien représentative avec 15,87%. Ce qui montre la possibilité d'utiliser des principes actifs hydrophile dans les pommades similaires à ceux contenant l'eau.

IV. DISCUSSION

Le développement d'un médicament débute par des études d'orientations qui déterminent a priori, le cadre dans lequel la formulation va se faire. Ce cadre concerne autant la faisabilité technique de la préparation que les aspects juridiques et économiques. Cette étude d'orientation va tenir compte aussi bien du choix des principes actifs que des excipients. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail qui s'est intéressé aux pommades utilisés en dermopharmacie et mises sur le marché au Sénégal.

Les pommades constituent une forme galénique dont la formulation dépend en grande partie de la phase continue dans lequel sera /seront dissous ou dispersé (s) le (s) principe(s) actif(s). Comme toutes les formes dermiques, le choix des excipients doit tenir compte des éléments suivants ;

Types de traitement et degrés de pénétration

- Importance du flux de passage pour une activité significative ;
- Nature du principe actif (Stabilité, solubilité) ;
- Qualité cosmétologique et tolérance.

Nous avons répertorié 63 spécialités pharmaceutiques sous forme de pommades à usage dermique.

Les résultats montrent que la majorité **39,63%** est constituée d'AIS et **32%** constitué par des antibactériens. Cette prédominance des AIS peut être dû au fait que l'inflammation a pour site les couches profondes de la peau. Une forme pommade étant occlusive, cette occlusion augmente l'hydratation cutanée ce qui va favoriser le passage des AIS dans les couches profondes. Ce même phénomène pourrait expliquer aussi la prédominance des antibactériens, dont l'effet recherché est une diffusion au niveau de la couche cornée de l'épiderme.

Les indications des pommades répertoriées sont assurées par **68** types de principes actifs dont les plus représentées sont le dipropionate de béthaméthasone **12,69%** qui est une AIS, la néomycine (**11,11%**) et l'oxyde de zinc (**12%**) qui sont des antibactériens. Cette représentativité des molécules montre qu'ils sont les plus génériques.

Lorsqu'on regroupe les produits dont la DCI est le dipropionate de béthaméthasone, on note qu'ils sont plus associés à la vaseline (37,5%) et à la paraffine molle (25%).

De la même façon que l'eau est utilisée comme véhicule inerte des substances actives hydrophiles dans les tests d'allergie cutanés (patch), la vaseline est communément employée pour véhiculer les substances actives lipophiles dans de nombreuses applications.

L'inertie étant l'une des qualités les plus recherchées pour les excipients, ceux-ci doivent être le plus neutre possible vis-à-vis des principes actifs et les autres constituants de la formule.

La vaseline est inerte ce qui implique une compatibilité totale quel que soit le principe actif. Les onguents à base de vaseline sont reconnus parmi les meilleurs systèmes de libération d'actifs en termes d'efficacité. Par exemple l'efficacité des stéroïdes topiques peut être augmentée par l'application du film occlusif créé par l'onguent. En effet, la peau sous occlusion devient plus perméable et les principes actifs peuvent mieux pénétrer.

Cette inertie chimique et physiologique fait de la vaseline un véhicule idéal pour protéger les ingrédients actifs délicats, pour préparer des pommades pour les peaux les plus sensibles ou pour formuler les produits avec un pH acide ou alcalin. En réduisant la perte d'eau à travers l'épiderme de plus 98%, la vaseline est un excellent hydratant occlusif de référence. Elle crée une barrière hydrophobe inerte à la surface de la peau, bloque la perte insensible en eau transcutanée et piège l'eau sous la surface de la peau.

Grace à cet excellent pouvoir hydratant, de nombreux dermatologues utilisent la vaseline pour le traitement des peaux présentant des problèmes de sécheresse cutanés ou de squames. La vaseline accélère le retour normale de la barrière cutanée dans le cas de peau lésée. C'est sa raison d'être dans la composition des pommades prescrites dans les cas de sécheresse cutanée, le psoriasis, la dermatite atopique, hyperkératose et les xérodermatoses.

L'huile de paraffine a un effet semi-occlusif sur la peau, elle reste en surface et forme une barrière protégeant l'épiderme de l'agression extérieure. Elle retient également l'humidité permettant ainsi d'accentuer l'effet hydratant et calmant des produits. Etant moins occlusif que la vaseline et de moindre consistance, cette paraffine va être utilisé en association avec la vaseline pour moduler la consistance et l'hydratation de la peau.

Sur l'ensemble des AIS quel que soit la DCI, on a la vaseline 36%, la paraffine liquide 24% et la cire 16% sont les plus représentatifs. La paraffine liquide molle n'étant représentée qu'à 8%. La cire et la paraffine liquide molle étant des agents de consistance ; leur fréquence montre que dans la formulation d'AIS, la consistance de la pommade, donc la capacité d'hydratation doit être prise en compte en fonction des caractéristiques du principe actif. Une étude sur les aspects de biodisponibilité des DCI retrouvés devrait permettre de faire un lien entre les propriétés physicochimiques d'un produit et les excipients.

L'oxyde de zinc qui est représenté à 12,69% est le plus combiné avec la lanoline 87,5%. Cette forte présence de la lanoline est due aux substances hydrophiles (Salicylate de sodium, baume de Pérou) contenues dans les pommades contenant l'oxyde de zinc mais qui doivent être dissoutes préalablement dans l'eau. Ce qui explique la présence de cette dernière à 62,5%.

Pour la néomycine qui est l'autre DCI antibactérien le plus représentatif avec 11,11% on a la vaseline qui est le plus représentatif avec 28,57%. Cependant on ne retrouve pas de la paraffine molle qui est plus stable et hydratante que la vaseline. Ceci peut être dû au fait que pour les AIS la pénétration est plus favorisée

que pour les antibactériens qui atteignent rarement les couches profondes. Les bactéries se développent plus au niveau des couches superficielles.

Sur l'ensemble des antibactériens on a au total la vaseline 30% et la paraffine liquide 30% et la lanoline 20% qui sont les excipients les plus représentatifs.

Sur l'ensemble des échantillons, toutes indications comprises, la vaseline 39,68% la paraffine liquide 26,98% et la lanoline 23,8% sont les excipients les plus utilisés. La paraffine liquide est souvent utilisée pour fluidifier les pommades et la lanoline pour incorporer des substances hydrophiles.

CONCLUSION

Le choix des excipients dans la formulation d'un médicament dépend de plusieurs paramètres dont l'indication thérapeutique, les propriétés physicochimiques des principes actifs et des excipients. Une connaissance des excipients peut donc faciliter la tâche au galéniste dans ces choix.

Pour les pommades, qui sont des formes pharmaceutiques constituées d'une phase continue dans lequel est/sont dissous ou dispersé(s) un ou plusieurs principe(s) actif(s), le galéniste aura donc un choix d'excipients en fonction de la consistance.

Afin de connaître les types d'excipients qui s'offrent au galéniste, nous avons réalisé une base de données sur la composition des pommades vendues au niveau des officines au Sénégal. Au total nous avons répertoriés 63 spécialités pharmaceutiques sous forme de pommades à usage dermique.

Les résultats montrent que la majorité **39,63%** est constituée d'AIS et **32%** constitué par des antibactériens.

Nous avons répertorié **68** types de principes actifs dont les plus représentés sont le dipropionate de bethamethasone **12, 69%** qui est une AIS, la néomycine (**11,11%**) et l'oxyde de zinc (12%) qui sont des antibactériens.

Les produits dont la DCI est le dipropionate de bethaméthasone ont pour excipient la vaseline dans 37,5% des cas et à la paraffine molle dans 25% des cas. La paraffine molle est légèrement plus épaisse que la vaseline et est plus stable. Il devrait donc être envisagé le plus au Sénégal où les températures sont assez élevées.

Sur l'ensemble des AIS répertoriés quel que soit la DCI, on a la vaseline 36%, la paraffine liquide 24% et la cire 16% qui sont les plus représentatifs. Une étude sur les aspects de biodisponibilité des DCI retrouvés devrait permettre de faire un lien entre les propriétés physicochimiques d'un produit et les excipients.

Les antibactériens sont représentés par l'oxyde de zinc et la néomycine. L'oxyde de zinc est le plus combiné avec la lanoline 87,5%. Cette forte présence est due aux autres substances hydrophiles (Salicylate de sodium, baume de Pérou) contenues dans les pommades contenant l'oxyde de zinc mais qui doivent être dissoutes préalablement dans l'eau incorporée dans la lanoline pour la rendre miscible à la vaseline. Ce qui explique la présence de cette dernière à 62,5%.

Pour la néomycine on a la vaseline qui est le plus représentatif avec 28,57%.

En comparant les excipients entre les AIS et les antibactériens, on note la faible présence de paraffine molle au niveau des antibactériens. Ceci peut être dû au fait que pour les AIS la pénétration est plus favorisée que pour les antibactériens qui atteignent rarement les couches profondes.

Enfin, nous avons répertorié 68 types d'excipients dont les plus représentatifs sont les mêmes que ceux retrouvés dans les indications majoritaires à savoir la vaseline 39,68%, la paraffine liquide 26,98% et la lanoline 23,8%. Les autres excipients étant faiblement représentatifs et constitués d'antioxydants et de conservateurs pour l'essentiel.

Toutes ces informations montrent la place particulière qu'occupent la vaseline, la paraffine et la lanoline dans la formulation des pommades et constituent dans certains cas une aide précieuse dans les études de préformulation.

En outre ces données permettent de mieux orienter les conseils en officine et la prescription des pommades pour les médecins généralistes.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Amdidouche D, Dutertre H, Chaumeil JC, 1989.** Excipients composés pour pommades ophtalmiques destinées aux pays à climat tropical. *Pharma. Acta Helv.*, 64,10-15
- 2. Denoel A, Jaminet, 1971.** Pharmacie galénique : préparations dermatologiques (t.v) 344p. Ed. Les presses universitaires de Liège A. SB.L.
- 3. Détermination des points de troubles et d'écoulement des huiles lubrifiantes,** huiles combustibles et gas-oil. Norme AFNOR NF T 60-105, mai 1970.
- 4. Ferrari F, Bertoni M, Caramella C, la Manna A, 1993.** Description and validation of an apparatus for gel strength measurements. 12th pharmaceutical technology conference, march 30th-31st-1st april. Elsinor.
- 5. Flynn G, 1979.** Topical drug absorption and topical pharmaceutical systems In : *Modern pharmaceuticals*, pp. 289-325. BANKER G.S and RHODES C.T, Ed. MARCEL DEKKER, NC, N.Y. and BASEL.
- 6. FTM, édition 2010**
- 7. Guy RH, Hadgraft J 1989.** *Transdermal Drug Delivery*. Ed. Hadgraft J, Guy RH. Marcel Dekker.
- 8. Hatsell S, Cowin P 2001.** Deconstructing desmoplakin. *Nat Cell Biol*, 3 : E270–E272

- 9. Laurencon-Courteille F, Seiller M, PROGNON P, Pradeau D, Grossiord JL, F. 1991.** Preformulation du médicament et développement galénique : comportement rhéologique des systèmes dispersés liquides et semi-solide. Recherche et comparaison d'analyses rhéologiques de formes liquides et semi-solides. 3^{iem} journée scientifique. Faculté de pharmacie de DIJON, vendredi 20 septembre.
- 10. Le Hir A, Thibaudon D, 1993.** tableau de bord qualité en production pharmaceutique. SFSTP. STP pharma 3 parenthese3, 157-166.
- 11. Lotteau P, Seiller M, Bostsarron AM, Desmolin H, Fourniat J, Malfroid F, Mazza M, Vaution C, Zuber M, 1990.** Les pommades : proposition d'essais. STP pharma, 6, 333-343.
- 12. Ministère de la Santé et de l'Action Humanitaire :** arrêté du 7 décembre 1992 relatif aux bonnes pratiques de fabrication.
- 13. Nakano M., Patel NK 1970.** Effect of organic molecules through dimethylpolysiloxane membrane. J.pharm.Sci., 59,77-81.
- 14. Pharmacopée européenne, II Edition.**
- 15.** Pharmacopée française, X Edition, Ed. Maisonneuve, SA Moulins-Lès-Metz
- 16. Pozo-Ojeda de la, Sune Arbussa JM, 1955.** Extensibilidad en pomadas. Definición y determinación. Galenica Acta, 8,7.
- 17. Romani N, Holzmann S, Tripp CH, Koch F, Stoitzner P 2003.** Langerhans cells - dendritic cells of the epidermis. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand, 111: 725–740

18. Sagor J. 1983. contrôle et conditionnement des émulsions dans galenica : Agents de surface et émulsions pp. 437-466, volume 5, Ed. Lavoisier technique et documentation. Paris.

19. USP XXII

20. Watkinson A, Harding CR, Rawlings, AV 2002. the cornified envelope: its role on stratum corneum structure and maturation. In: Skin Moisturization. Ed. Leyden JJ, Rawlings AV. Taylor and Francis, pp. 95–117

21. Zeller Andreas O. 1993. Cleaning validation and residue limits : a contribution to current discussions. Pharmaceutical technology Europe (5 10), 18-27

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ce qui m'ont instruit dans les principes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la sante publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président de jury

Vu :

Pour le doyen

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh AntaDiop de Dakar

Et par délégation