

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : structure de la peau	7
Figure 2 : Follicule pileux	10
Figure 3 : Emulsions multiples.....	13
Figure 4 : Emulsions de Pickering /Emulsion avec tensioactif.....	17
Figure 5 : Indications des crèmes	26
Figure 6 : Combinaison des indications	27
Figure 7 : Principes actifs retrouvés dans les crèmes à plus 1% de l'échantillonnage	28
Figure 8 : Molécules antifongiques les plus représentatifs	29
Figure 9 : Excipients au niveau des antifongiques	30
Figure 10 : Tensioactifs dans les antifongiques	31

LISTE DES ABREVIATIONS

DCI : Dénomination Commune Internationale

AIS : Anti-Inflammation-Stéroïdien

ARV : Anti-Retro-Viral

ATB : Antibiotique

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	9
I.4.1. Des follicules pilosébacés	9
I.4.2. Des glandes sudoripares.....	9
I.4.3. Les glandes sébacées.....	9
II. GENERALITES SUR LES CREMES	11
II.1. Définition.....	11
II.2. Classification	11
II.2.1. Les émulsions simples.....	11
II.2.2. Les émulsions Eau dans Huile (E/ H)	11
II.2.3. Les émulsions Huile dans Eau (H/E)	12
II.2.4. Les microémulsions.....	12
II.2.5. Les émulsions multiples	13
III. LES AGENTS TENSIOACTIFS	14
III.1. Définition et intérêt	14
III.2. Les différents tensioactifs.....	14
III.2.1. Tensio-actifs ioniques	14
III.2.2. Tensioactifs non ioniques ou neutres	15
III.2.3. Les tensio-actifs Lipophiles	15
III.2.4. Les tensio-actifs à polarité intermédiaire	15
III.2.5. Les tensio-actifs hydrophiles.....	16

III.3.	Choix des agents tensioactifs	16
IV.	LES EMULSIONS SANS TENSIOACTIFS OU EMULSIONS DE PICKERING.....	17
V.	FABRICATION DES CREMES.....	18
V.1.	Les méthodes d'émulsification	18
V.1.1.	Le procédé d'émulsification directe ou en phase directe	18
V.1.2.	La technique d'inversion de phases	19
V.2.	Matériel utilisé dans la fabrication des crèmes	19
VI.	CONTRÔLE DES EMULSIONS	21
VII.	BIODISPONIBILITE DES CREMES	23
DEUXIEME PARTIE		24
I.	OBJECTIF	25
I.1.	Objectif général	25
I.2.	Objectifs spécifiques.....	25
II.	MATERIEL ET METHODE.....	25
II.1.	Matériel.....	25
II.2.	Méthodologie.....	25
III.	RESULTATS.....	26
III.1.	Principales indications des crèmes	26
III.2.	Pourcentage des indications combinées des antifongiques	27
III.3.	Représentativité des principes actifs	28
III.4.	Etudes spécifiques des antifongiques	29
III.4.1.	Représentativité des molécules antifongiques	29
III.4.2.	Représentativité des excipients antifongiques	30
III.4.3.	Tensioactifs au niveau des antifongiques.....	31
IV.	DISCUSSION.....	32
CONCLUSION		33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		33
ANNEXE		

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 formateur 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 crèmes dermatologiques. 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 crèmes, 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 crèmes dermatologiques, 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 crèmes 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 crèmes dermatiques 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 différentiation 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 %) [4]. 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 [5]. 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 aplatis et compactes. La dernière couche de l'épiderme viable est en contact avec des cellules mortes de la couche cornée.

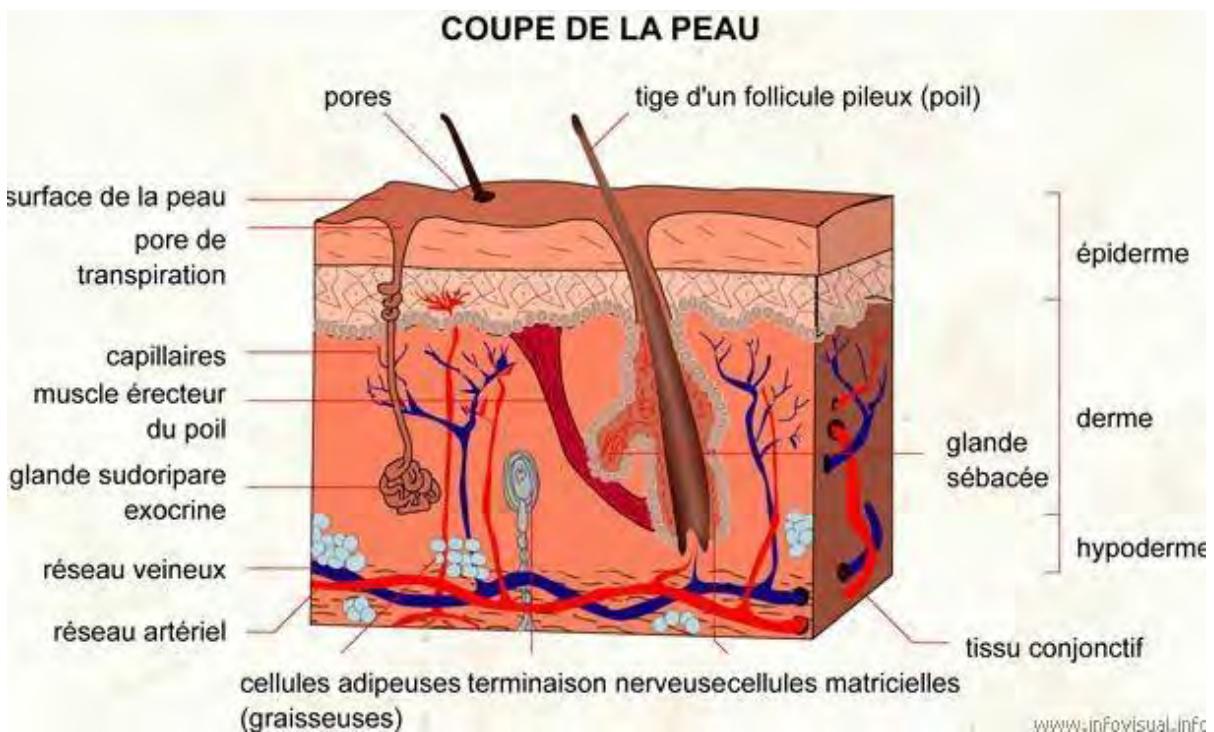


Figure 1: structure de la peau

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 glycosaminoglycans, protéoglycans, de composants fibreux et de glycoprotéines de structure. Des glycosaminoglycans (l'acide hyaluronique, entre autres) et protéoglycans 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 [19].

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... [16]

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 [7].

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 [14].

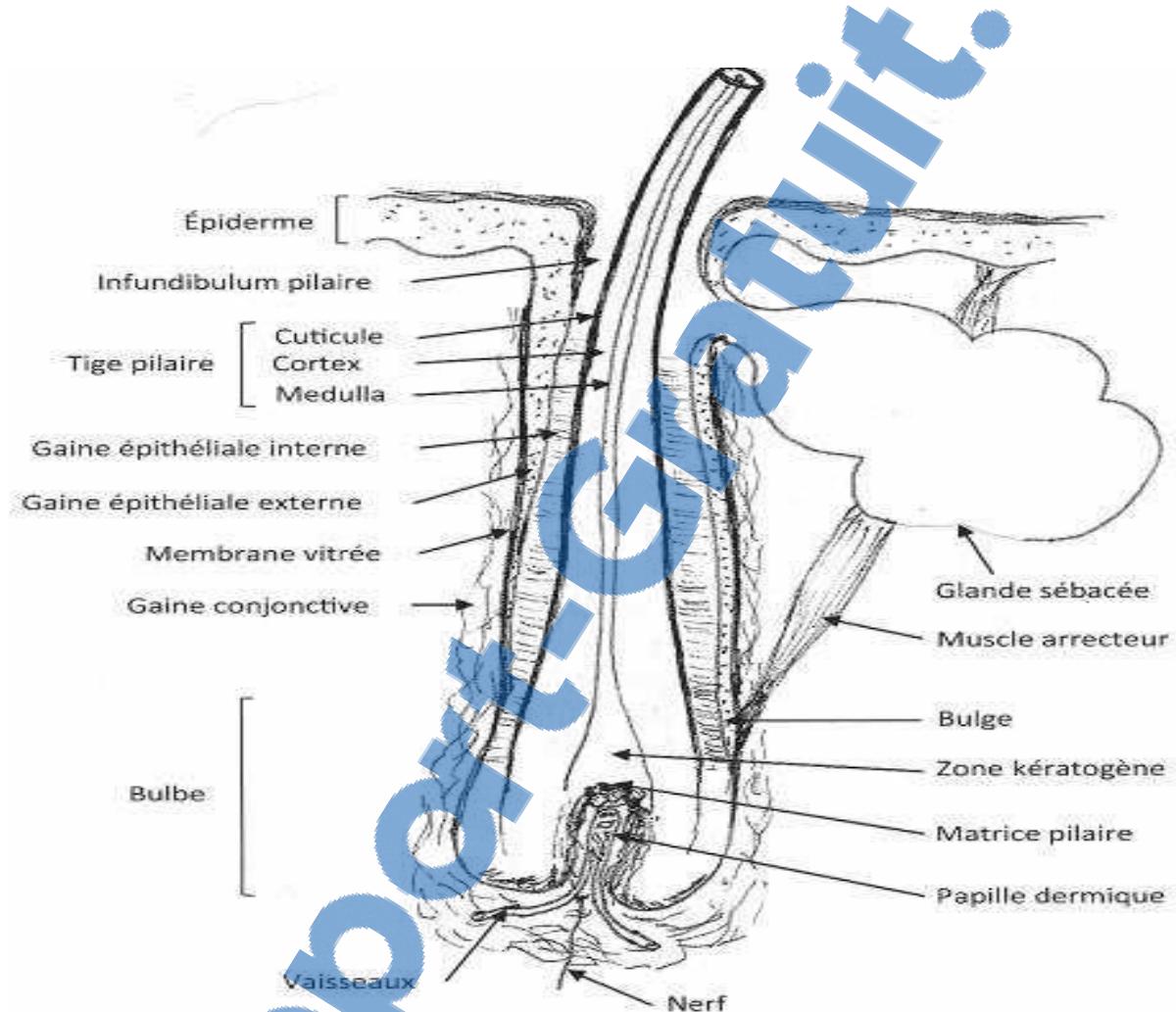


Figure 2: Follicule pileux

II. GENERALITES SUR LES CREMES

II.1. Définition

Les crèmes sont des préparations dermatologiques multiphasiques, comprenant au moins deux phases liquides non miscibles: une phase hydrophile ou aqueuse et une phase lipophile ou huileuse [3]. Ce sont donc des émulsions, c'est-à-dire des systèmes dispersés dans lesquels une des deux phases liquides, appelée phase dispersée ou interne ou discontinue, est fragmentée en fines gouttelettes (1 à 100 micromètres) qui sont distribuées de façon homogène dans l'autre liquide (phase externe, continue ou dispersante).

II.2. Classification

Les crèmes peuvent être classées, en fonction du type d'émulsion, de la nature chimique et du caractère ionique ou non de l'émulsionnant. Il existe essentiellement deux types de crèmes ou d'émulsions: les émulsions simples et les émulsions multiples.

II.2.1. Les émulsions simples

Il s'agit d'une dispersion de deux phases liquides non miscibles, semi-solides (crèmes). Selon la nature chimique de l'émulsionnant, on distingue:

II.2.2. Les émulsions Eau dans Huile (E/ H)

Dans ce type d'émulsions, dont la taille des particules est d'environ 1 µm, l'huile est en phase externe et l'eau en phase interne. Ces émulsions se présentent sous forme de préparations opaques. De couleur "blanchâtre à jaunâtre" en fonction de la nature des corps gras, elles sont non conductrices du courant électrique, non lavables à l'eau et laissent un film résiduel gras sur la peau après application. On y retrouve généralement les crèmes cosmétiques dites "nourrissantes" (crèmes pour le bain, crèmes pour les peaux très sèches, sèches, etc.) [9].

II.2.3. Les émulsions Huile dans Eau (H/E)

Elles sont les plus nombreuses. L'eau représente la phase externe et la taille des particules huileuses dispersées varie entre 1 ~m et 100 \lm. Les préparations résultantes sont opaques, de couleur blanche, conductrices du courant électrique et lavables à l'eau. D'étalement facile, elles ne laissent pas ou très peu, un film résiduel gras sur la peau.

On y retrouve les laits et les crèmes hydratants qui, selon le caractère ionique ou non de l'émulsionnant, sont regroupés en :

- crèmes anioniques, qui sont des préparations plus irritantes pour la peau et incompatibles avec les principes actifs cationiques;
- crèmes, compatibles avec tous les principes actifs et peu irritants pour la peau. Le pH de ces préparations est ajustable dans un intervalle plus large, comparativement aux crèmes anioniques [10].

II.2.4. Les microémulsions

Ce sont des émulsions simples dans lesquelles les particules dispersées sont si fines qu'elles paraissent solubilisées dans la phase aqueuse. En effet, la taille des particules, qui est comprise entre 10 et 100 nanomètres (nm), confère une transparence aux préparations et une pénétration plus favorable des substances actives à travers la couche cornée de la peau [11].

II.2.5. Les émulsions multiples

Il s'agit de dispersions dans l'eau d'une émulsion E/H (émulsion E / H/E) ou dans l'huile d'une émulsion H/E (émulsion H/E / H). Ces types d'émulsions offrent une meilleure protection des substances actives incorporées.

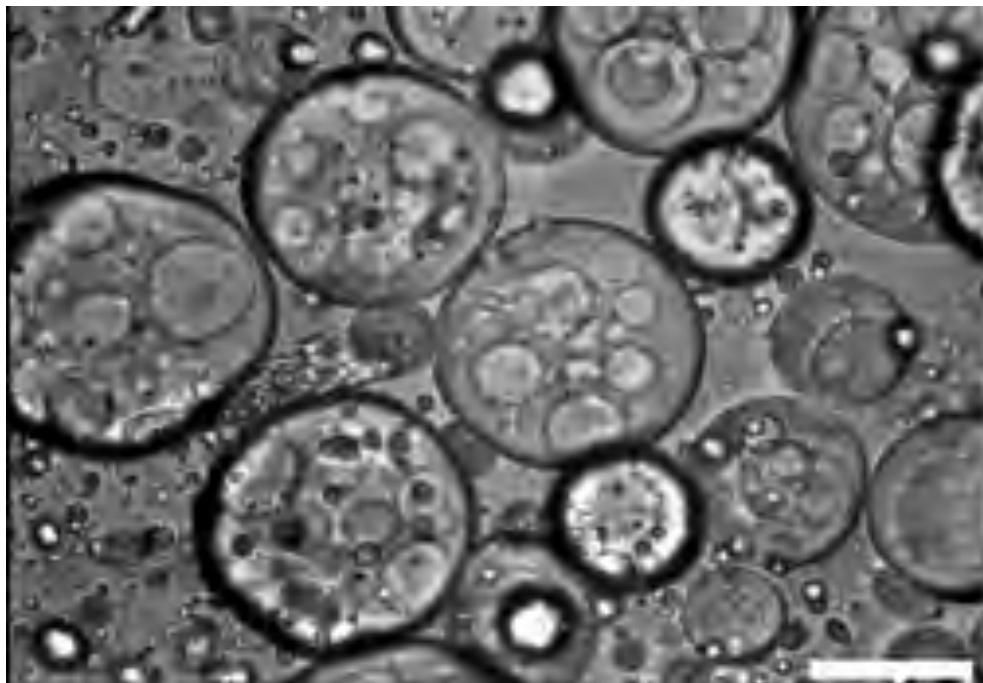


Figure 3: Emulsions multiples [8].

III. LES AGENTS TENSIOACTIFS

III.1. Définition et intérêt

Les émulsions peuvent être stabilisées par des agents tensio-actifs (ou surfactifs ou agents de surface ou encore émulsifs) qui sont des molécules amphiphiles (une partie hydrophile ou polaire et une partie hydrophobe ou apolaire). Les tensio-actifs se placent en effet à l'interface des deux phases, de manière à ce que la partie hydrophile se trouve dans la phase aqueuse et la partie hydrophobe dans la phase grasse. Ils entraînent ainsi une forte diminution de la tension interfaciale et de l'énergie libre de surface .Par conséquent, la tendance naturelle à la séparation rapide des deux phases, dans le but de diminuer l'énergie libre du système, est fortement réduite [6].

III.2. Les différents tensioactifs

Les tensioactifs sont souvent distingués en fonction de leur origine naturelle ou synthétique, de leur caractère ionique, ou de la valeur de leur Balance Hydrophilie Lipophilie(BHL=HLB).Les tensioactifs naturels qu'on rencontre le plus dans la formulation des émulsions sont la lécithine (extraite du jaune d'œuf ou de soja), la caséine (protéine issue du lait, utilisée en association avec un autre tensio-actif), les saponines et la lanoline. Les tensioactifs de synthèse, qui sont de loin les plus nombreux et les plus utilisés par l'industrie du cosmétique, peuvent être classés selon leur nature chimique.

III.2.1. Tensio-actifs ioniques

Utilisés pour stabiliser les émulsions H/E, très hydrophiles car s'ionisant en milieu aqueux. Parmi ceux-ci, on distingue:

- *les tensio-actifs anioniques* tels que les savons (savons alcalins, métalliques, de bases organiques, d'acides diterpéniques), les dérivés sulfatés (laurylsulfate de sodium, cétylsulfate de sodium), les dérivés

sulfonés (dioctylsulfosuccinate de sodium). Ils n'agissent qu'en ***milieu neutre ou alcalin*** et sont plus irritants pour la peau et les muqueuses bien que les sels de bases organiques soient mieux tolérés [13].

- ***les tensio-actifs cationiques***, actifs uniquement en milieu acide ou neutre, sont souvent utilisés comme antiseptiques, conditionneurs et substantifs à la kératine. Ce sont des sels d'ammoniums quaternaires (bromure de cetyltriméthylammonium) ou des sels d'amines (chlorhydrate d'octadécylamine) ;
- ***les tensio-actifs amphotères*** (dérivés de la bétaine), sont cationiques en milieu acide et anioniques en milieu alcalin.

III.2.2. Tensioactifs non ioniques ou neutres

Beaucoup employés à cause de leur compatibilité avec tous les principes actifs, ils sont peu irritants. Ils sont caractérisés par leur HLB. La valeur HLB, qui varie de 1 à 20, est en effet plus élevée ($HLB > 8$) lorsque la fraction hydrophile est importante, faible ($HLB < 8$) si la fraction lipophile est prédominante et moyenne ($HLB = 7$ à 8) lorsque les deux fractions ont la même importance. Elle est souvent utilisée pour classer les tensioactifs neutres ;

III.2.3. Les tensio-actifs Lipophiles

Solubles dans la phase grasse et ayant des valeurs HLB comprises entre 5 et 8, sont essentiellement constitués par les esters de glycols (exemple: glycérol mono stéarate) et les esters de sorbitane ou **spans®**.

III.2.4. Les tensio-actifs à polarité intermédiaire

Valeurs HLB s'échelonnant de 8 à 12, regroupent les esters d'acides gras et de Polyoxyéthylène glycols (PEG) ou myrjs® et les esters d'alcools gras et de PEG ou brijs®.

III.2.5. Les tensio-actifs hydrophiles [1]

De valeur HLB s'échelonnant de 12 à 20, sont solubles dans la phase aqueuse. On y retrouve les esters de sorbitane et de PEG ou **Tweens®**, les esters d'acides gras et de PEG ou **MyrjS®**, les esters d'alcools gras et de PEG ou **Brijs®** et les glycérides éthoxylés ou **Cremophor®**.

III.3. Choix des agents tensioactifs

Le choix du type et des quantités des tensio-actifs à utiliser pour stabiliser les émulsions doit tenir compte:

- de la valeur HLB préférentielle du corps gras, c'est-à-dire la valeur HLB pour laquelle l'émulsion est la plus stable ;
- du sens de l'émulsion : valeur HLB < 7 pour les émulsions E/H et valeur HLB>8 pour les émulsions H/E;
- du pH préférentiel de la préparation, dans le cas des tensioactifs non ioniques.

IV. LES EMULSIONS SANS TENSIOACTIFS OU EMULSIONS DE PICKERING

Dans le cas des émulsions de Pickering, la stabilité est assurée par la présence de particules solides fortement ancrés à l'interface. Les matériaux obtenus sont beaucoup plus stables que leurs homologues classiques, stabilisés par des molécules tensioactives, et possèdent une plus grande élasticité interfaciale. Ces propriétés macroscopiques peuvent se comprendre par la modification de la nature de l'interface. Dans le cas classique, des émulsions stabilisées par des molécules tensioactives, les interfaces sont "liquides" tandis que pour les émulsions de Pickering, la présence des particules rend l'interface "solide" et très robuste. Ces systèmes connaissent actuellement un regain d'intérêt, notamment pour des raisons écologiques, afin de limiter le recours aux tensioactifs de synthèse [15].

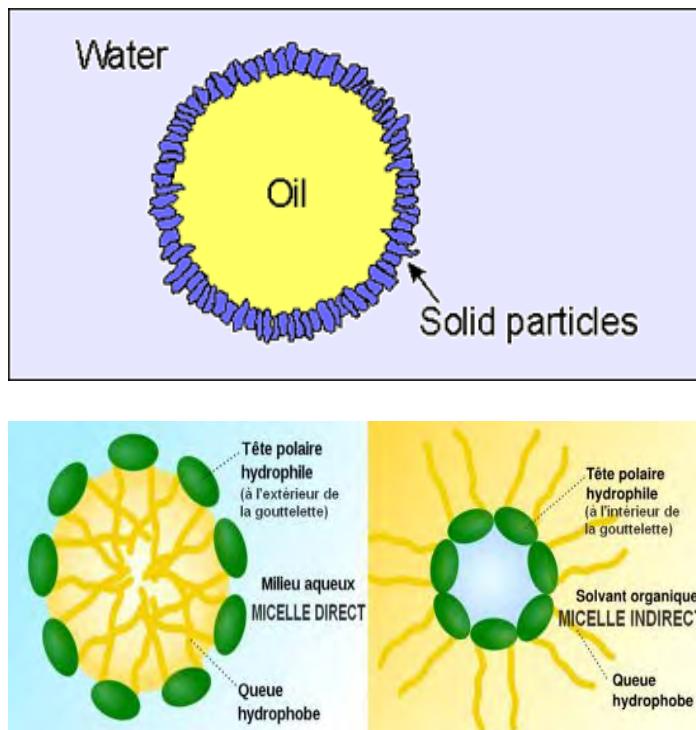


Figure 4: Emulsions de Pickering /Emulsion avec tensioactif [2].

V. FABRICATION DES CREMES

V.1. Les méthodes d'émulsification

Les procédés utilisés pour la fabrication des crèmes sont habituellement l'émulsification directe et la méthode d'inversion de phase.

V.1.1. Le procédé d'émulsification directe ou en phase directe

Les différents constituants de la formulation sont pesés à l'aide d'une balance appropriée, bien équilibrée et préalablement calibrée. Les deux phases de l'émulsion sont ensuite constituées, suivant la solubilité des différents composants de la formulation:

- La phase huileuse comporte les différents corps gras (huiles, cires), les émulsionnats lipophiles, l'agent viscosifiant lipophile et les antioxydants lipophiles ;
- La phase aqueuse contient l'eau purifiée, les agents humectant, les viscosifiants hydrosolubles, les émulsionnats hydrosolubles, les conservateurs antimicrobiens et les antioxydants hydrosolubles.

Les deux phases sont chauffées à une température de 60-80°C, sous une agitation lente afin de faire fondre la phase huileuse et dissoudre les différents constituants.

L'augmentation de la température permet aussi, de part l'énergie qu'elle apporte au système, de faciliter le travail d'émulsification et d'obtenir une émulsion plus fine. L'émulsification est réalisée lorsque les deux phases sont maintenues à la même température. Elle se fait par une addition lente (goutte à goutte) de la phase interne à la phase dispersante, sous une agitation plus ou moins violente et constante. Cela permet de réduire la phase interne en globules de petites tailles. A la fin de l'émulsification, le mélange est soumis à un refroidissement progressif et lent à la température ambiante, sous une agitation de plus en plus lente évitant les inclusions d'air. Lorsque le processus de refroidissement est

terminé, les aromatisants et les principes actifs sont ajoutés, et les pertes dues à l'évaporation de l'eau sont compensées, toujours sous agitation, par addition d'eau jusqu'au poids initial.

V.1.2. La technique d'inversion de phases

Uniquement valable pour la réalisation des émulsions H/E, elle diffère de la méthode d'émulsification directe par le fait que les émulsionnants (*lipophiles et /ou hydrophiles*) se trouvent dans la phase huileuse et que la phase dispersante est ajoutée goutte à goutte à la phase dispersée.

V.2. Matériel utilisé dans la fabrication des crèmes

Les matériels utilisés diffèrent selon le niveau de la fabrication [6]. Au niveau de l'officine où on prépare de petites quantités, la fabrication est habituellement réalisée dans des mortiers de forme haute. Par contre, au niveau industriel où les quantités à produire sont plus importantes, une agitation suffisamment intense est nécessaire pour obtenir des particules assez fines. Pour les émulsions plus épaisses (crème), on utilise le plus souvent des mélangeurs malaxeurs. Afin de contrôler la température au cours de l'émulsification, on utilise généralement des mélangeurs à double parois, qui permettent la circulation d'un fluide chaud pendant l'émulsification, et froid pendant le refroidissement. De même, un certain nombre de dispositions doivent être prises pour éviter les inclusions d'air dans la préparation.

Les préparations émulsionnées réalisées présentent souvent des particules de tailles différentes (émulsions grossières) qu'il faut réduire par homogénéisation afin d'obtenir des particules de tailles voisines et améliorer par la même occasion, la stabilité et la fluidité des préparations.

L'homogénéisation peut être réalisée à l'aide:

- ***de broyeurs ou moulin colloïdaux*** (homogénéisateurs rotatifs) :
L'émulsion grossière, soumise à l'action de la pesanteur et de la force centrifuge est entraînée entre un rotor tournant à grande vitesse et un stator dont l'écartement, très réduit, permet d'obtenir une émulsion fine aux globules réguliers ;
- ***d'homogénéisateurs à haute pression ou à filières:***
Sous l'action d'un piston, l'émulsion grossière passe de force à travers les filières ou tout autre système de laminage qui réduisent et homogénéisent la taille des globules ;
- ***d'homogénéisateurs à ultrasons.***
Les émulsions finies, qui peuvent être diluées par la phase externe, sont caractérisées (9) par une viscosité qui dépend de celle de la phase continue, de la proportion de la phase discontinue, de la nature et de la valeur HLB de l'émulsionnant et de la taille des globules dispersées. Celle-ci détermine aussi l'aspect des préparations émulsionnées.
 - Emulsions grossières plus ou moins stables: diamètre (d) $> 5 \mu$
 - Emulsions moyennes laiteuses blanches: $d = 1 \text{ à } 5 \mu\text{m}$;
 - Emulsions fines à reflets bleutés: $d = 0,1 \text{ à } 1 \mu\text{m}$;
 - Emulsions translucides et microémulsions translucides: $d < 0,1 \mu\text{m}$.

VI. CONTRÔLE DES EMULSIONS

Les émulsions, soumises à une énergie libre de surface importante, à l'action de la pesanteur et des phénomènes électrostatiques, sont par nature des systèmes peu instables. Différentes formes d'instabilités interdépendantes peuvent en effet être observées avec les émulsions [8].

- **La coalescence** : due essentiellement à une diminution insuffisante de la tension interfaciale, elle se traduit par la fusion progressive des gouttelettes dispersées, qui peut aller jusqu'à la séparation totale des deux phases. Il s'agit donc d'un phénomène irréversible, qu'on peut prévenir en ajoutant à la préparation un émulsionnant approprié et en quantité suffisante.
- **Le crémage ou la sédimentation**: les particules d'une émulsion peuvent, en fonction de leur densité, se déplacer vers le haut (crémage) ou vers le bas (sédimentation). La vitesse de crémage ou de sédimentation (V), donnée par la loi de Stokes, dépend de la constante gravitationnelle (g), du rayon des globules (r), de la différence de densités entre les phases dispersée (d_1) et dispersante (d_2) et de la viscosité de la phase dispersante (Ω)

$$V = 2 \times r^2 \times (d_1 - d_2) \times g / 9 \Omega$$

Afin de ralentir ces phénomènes, on augmente souvent la viscosité de la préparation en ajoutant un facteur de consistance ou un agent viscosifiant. L'affinage des préparations, qui permet d'avoir des émulsions très fines, contribue aussi à réduire le phénomène de crémage ou de sédimentation.

- **La floculation**: les particules dispersées se repoussent car elles portent toujours des charges électriques de même signe (positif ou négatif). La présence d'électrolytes de charges opposées entraîne la formation d'agglomérats lâches (floculation), redispersables après agitation. Par

contre, l'apport d'électrolytes de même charge que celle des particules dispersées permet d'obtenir une émulsion non flokulée et donc plus stable. En effet, bien que la flocculation soit un phénomène réversible, elle promouvoit le crémage ou la sédimentation, de même que la coalescence.

- **L'inversion de phase** : survenant par suite d'une modification chimique du tensioactif ou d'une augmentation inconsidérée de la phase interne ou de la température, elle se traduit par la transformation brusque ou progressive d'une émulsion H/E en une émulsion E/H et inversement: on dit que l'émulsion a tourné ;
- **Le mûrissement** se traduit par une dissolution des petits globules au profit des plus gros qui augmentent progressivement en taille. Ce phénomène, qui est réduite par l'affinage des préparations, est fortement accéléré par les variations cycliques de la température [13].

Le contrôle de la stabilité des crèmes et des laits consistera donc à observer, à intervalles réguliers, l'évolution des caractères organoleptiques ,physico-chimiques et microbiologiques ainsi que l'apparition des phénomènes d'instabilité .Il peut se faire dans les conditions climatiques normales ou sous des conditions de vieillissement accéléré, en soumettant par exemple l'émulsion à la centrifugation, à des cycles de congélation et de décongélation, ou encore, à l'effet de la chaleur (40oC ou 50OC).

VII. BIODISPONIBILITE DES CREMES

Dans le domaine de la dermopharmacologie, pour les formes pharmaceutiques à visée locale, la biodisponibilité peut être définie de manière plus stricte comme étant la caractéristique d'une préparation administrée à la surface de la peau indiquant simultanément selon quelle cinétique et selon quelle proportion le principe actif atteint une structure anatomique donné du tissu cutané ou des structures situées sur la peau. Cette notion de biodisponibilité peut être étendue à tout xénobiotique susceptible de franchir la barrière cutanée et d'atteindre un site défini : circulation générale ou tissu spécifique. La biodisponibilité cutanée d'un produit varie très intensément selon la composition chimique et la nature physique de l'excipient : bases lipophiles, anhydres, hydrophiles, systèmes émulsionnés (L/H et H/L)... L'excipient, par son aptitude à partager la molécule qu'il renferme avec la couche cornée, est le facteur limitant de la mise à disposition du produit par la peau en lui permettant ou non de migrer vers la couche cornée et de diffuser à travers elle. Dans le cadre d'un contact avec la peau, le métabolisme cutané peut, au moins théoriquement, se manifester à tout niveau anatomique où des systèmes enzymatiques seront capables d'induire des réactions chimiques de biotransformation et, selon leur nature, les substances néoformées pourront diffuser en profondeur, être résorbées puis éliminées [11].

DEUXIEME PARTIE

I. OBJECTIF

I.1. Objectif général

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

I.2. Objectifs spécifiques

- Connaitre les indications majoritaires des crèmes ;
- Connaitre les indications les plus associées des crèmes
- Déterminer la représentativité des DCI dans les crèmes dermiques ;
- Déterminer la représentativité des excipients de façon générale
- Déterminer la représentativité des agents tensioactifs

II. MATERIEL ET METHODE

II.1. Matériel

Nous avons utilisés au cours de notre étude comme matériel de travail,
Les notices des crèmes dermiques commercialisées au Sénégal.

II.2. Méthodologie

Il s'agit d'une étude consistant à répertorier les crèmes dans un tableur Excel où seront intégrées les indications, la liste des DCI, la liste des excipients. Nous allons ensuite faire une analyse croisée des informations pour une future formulation.

III. RESULTATS

III.1. Principales indications des crèmes

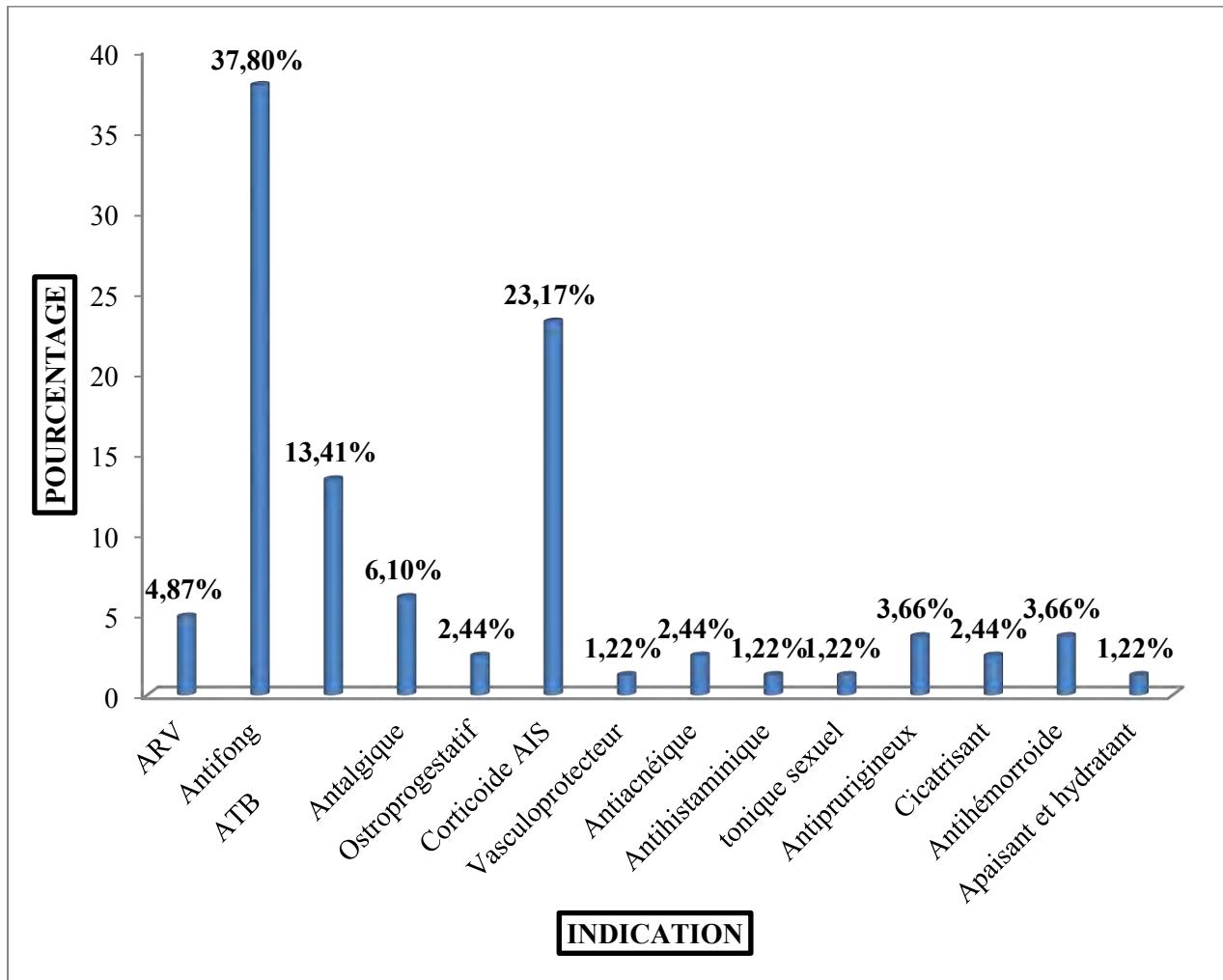


Figure 5: Les crèmes en fonction de l'indication

Les crèmes sont indiquées majoritairement comme antifongiques (37,8%) suivis par les anti-inflammatoires stéroïdiens (23,17%).

III.2. Pourcentage des indications combinées des antifongiques

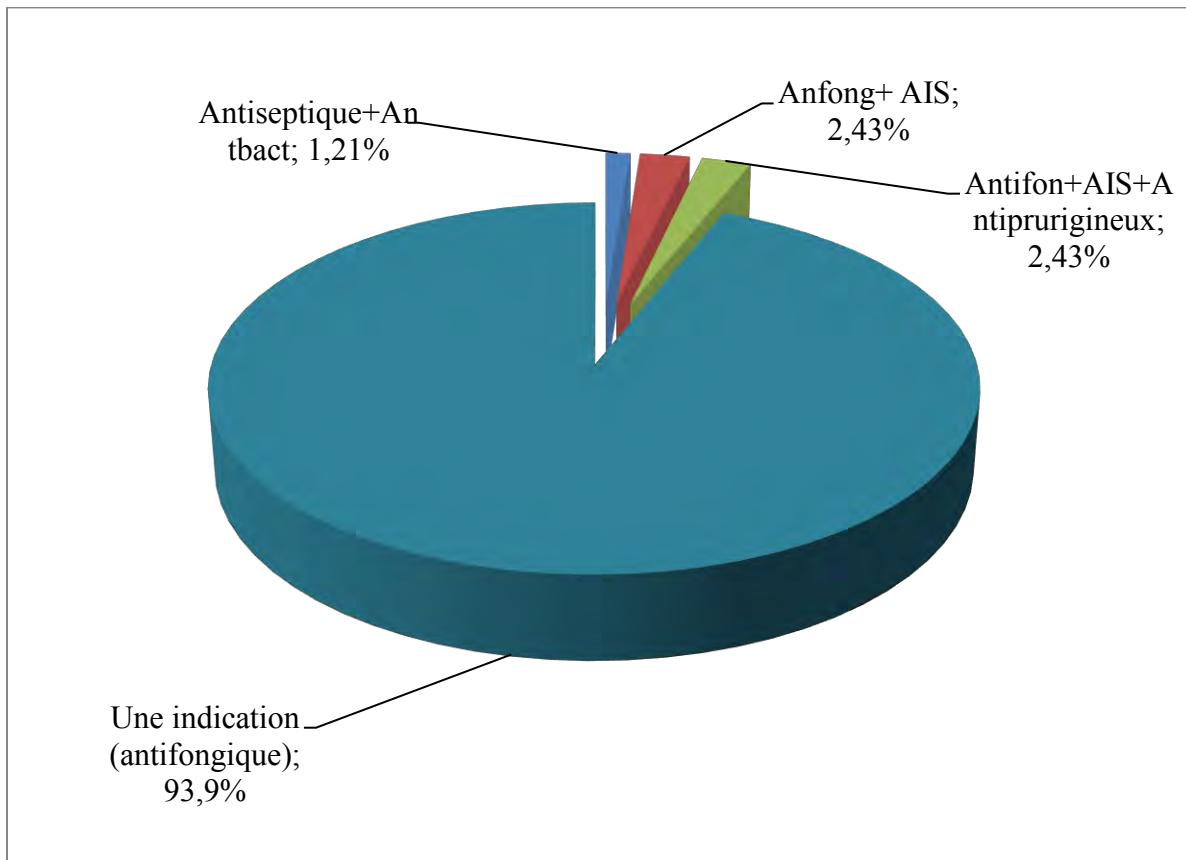


Figure 6: Combinaison des indications

Peu d'indications différentes sont regroupées dans une crème. Si elles le sont, on note qu'il s'agit d'une combinaison antifongique + anti-inflammatoire stéroïdien (**2,43%**) ; antifongique + anti-inflammatoire stéroïdien + antiprurigineux (**2,43%**) enfin antibactérien + antiseptique (**1,21%**).

III.3. Représentativité des principes actifs

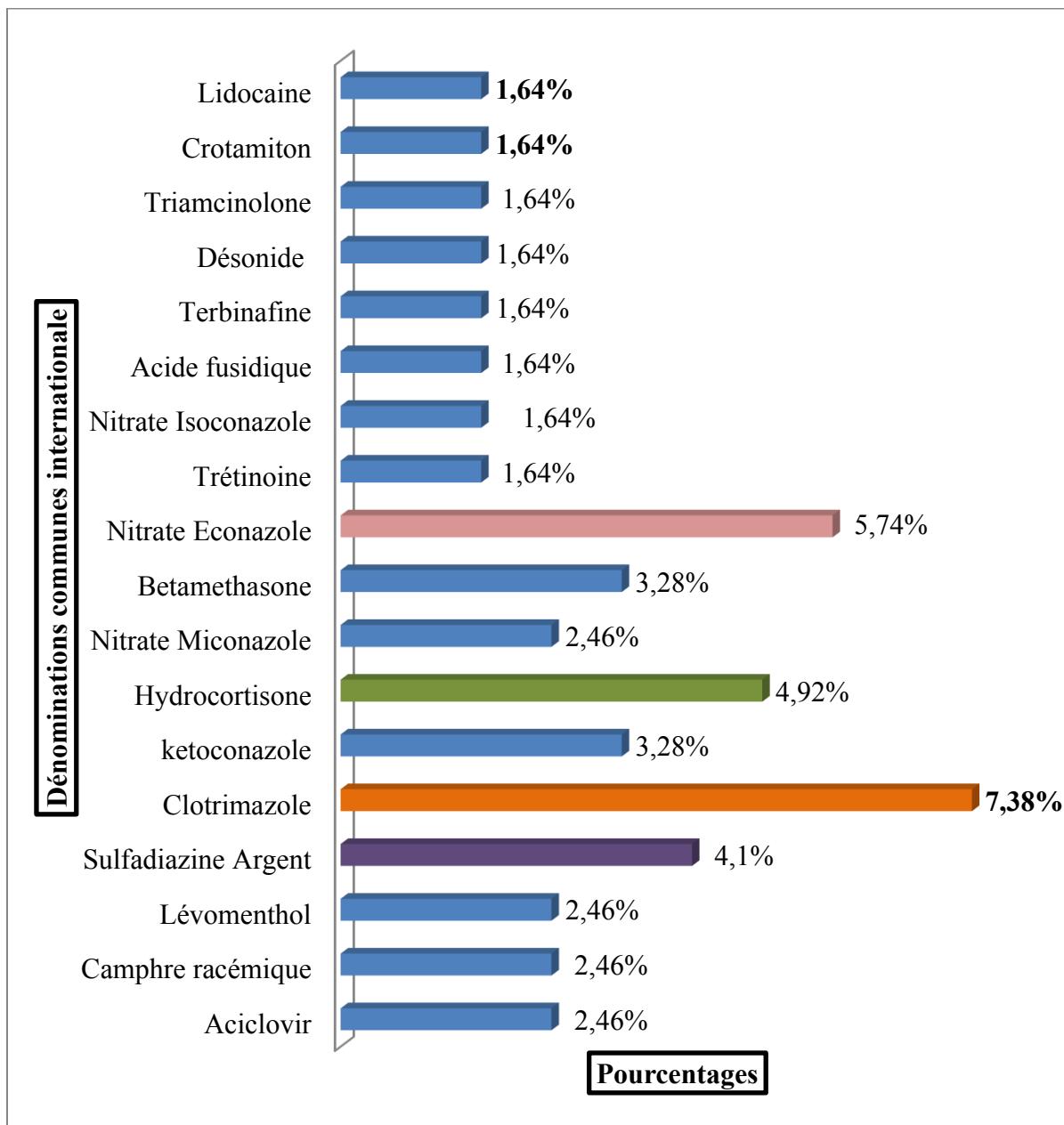


Figure 7: Principes actifs retrouvés dans les crèmes à plus 1% de l'échantillonnage

III.4. Etudes spécifiques des antifongiques

III.4.1. Représentativité des molécules antifongiques

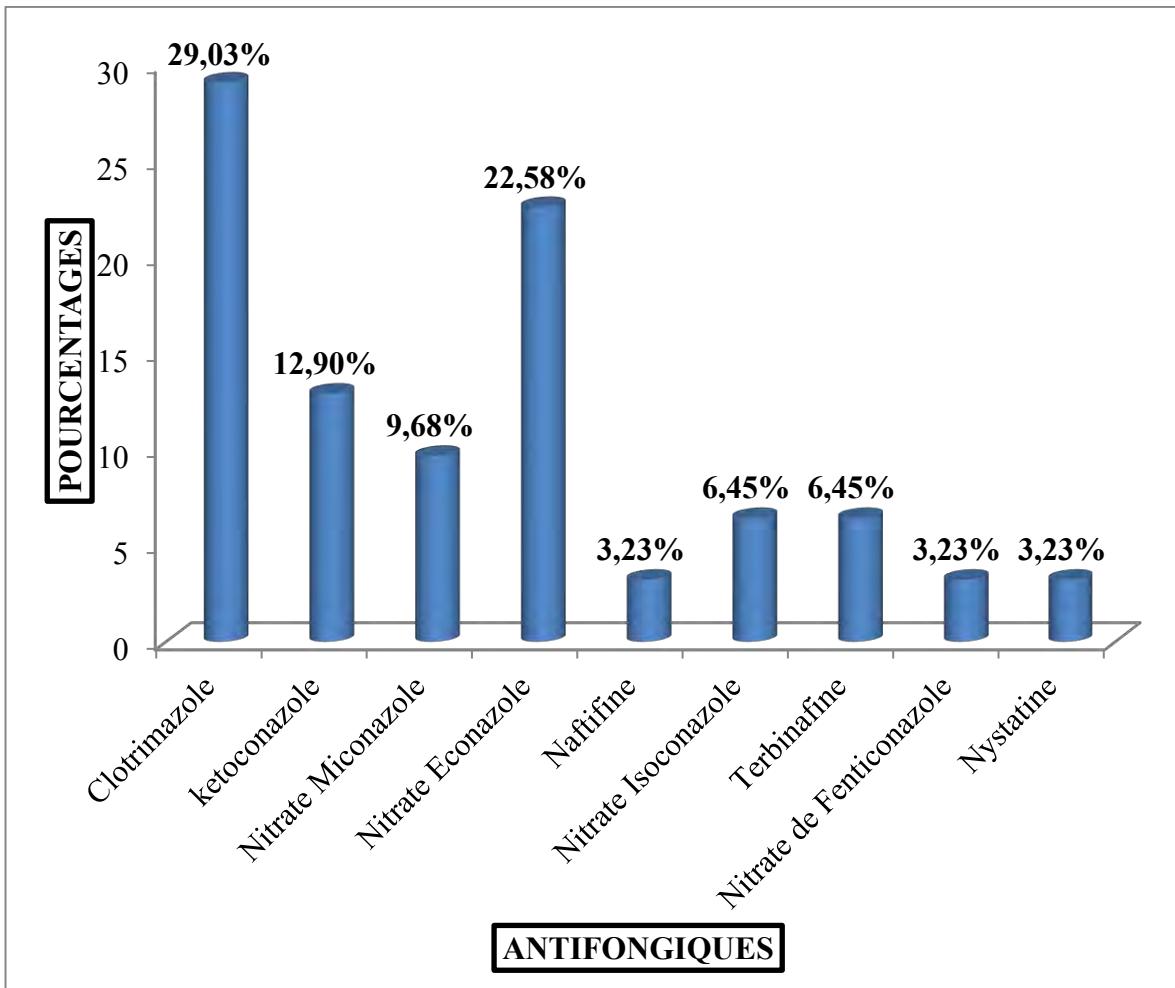


Figure 8: Molécules antifongiques les plus représentatifs

Le clotrimazole et le nitrate d'éconazole sont les antifongiques les plus représentatifs.

III.4.2. Représentativité des excipients antifongiques

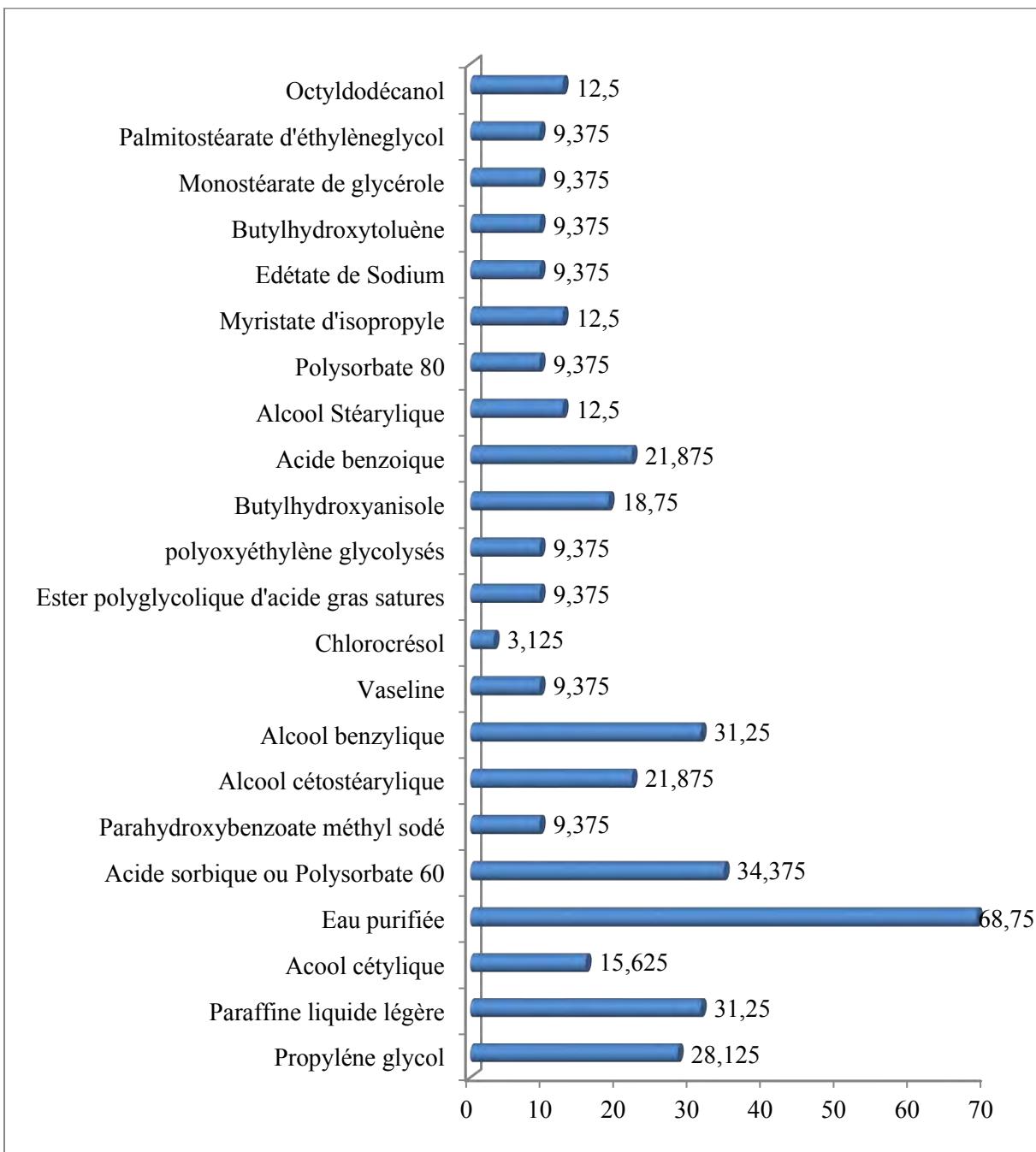


Figure 9: Excipients au niveau des antifongiques

L'eau purifiée est naturellement la plus représentée car il s'agit d'émulsion. On a ensuite l'alcool benzylique qui est un conservateur et le Polysorbate 60 qui est un tensioactif et sont les plus représentatifs sur un total de 65 excipients (voir annexe)

III.4.3. Tensioactifs au niveau des antifongiques

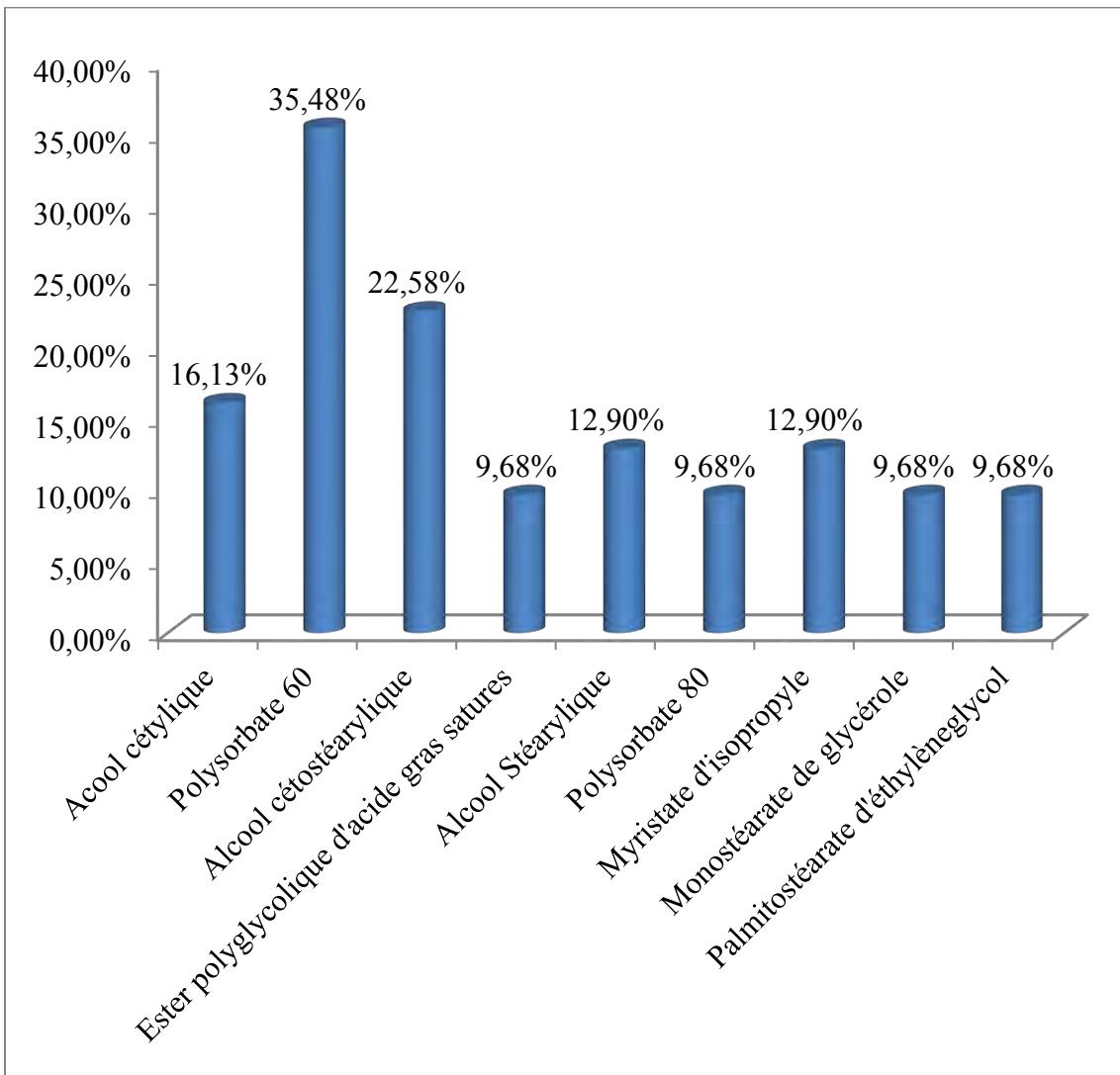


Figure 10: Tensioactifs dans les antifongiques

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 crèmes utilisées en dermatopharmacie et mises sur le marché au Sénégal.

Les crèmes constituent une forme galénique dont la formulation comprend au moins deux phases liquides non miscibles. Comme toutes les formes dermatiques, 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) ;
- Qualités cosmétologiques et tolérance.

Dans chaque formulation, une ou plusieurs contrainte(s) peut/peuvent être importante(s) et difficile(s) à résoudre. Une connaissance préalable de formules déjà expérimentées peut donc être une base de travail permettant dans le cadre d'une formulation ultérieure de fournir des éléments de préformulation.

Nous avons répertorié 82 *spécialités* pharmaceutiques sous forme de crèmes à usage dermatique.

Les résultats montrent que la majorité (37,80%), est constituée d'antifongiques et (23,17%) suivis par des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).

Cette prédominance des antifongiques dans la forme crème peut s'expliquer par le fait que les crèmes sont moins hydratantes que les autres formes dermatiques (voir figure 5). L'hydratation peut multiplier d'un facteur 5 à 10 la pénétration transcutanée d'un topique. De plus, la chaleur et la vasodilatation des autres formes (gels et pommades) augmentent encore la quantité de médicament

absorbée. Or pour les antifongiques, l'objectif est de faire agir les substances au niveau des couches superficielles de la peau.

En ce qui concerne les indications, il ya (93,9%) des crèmes où on ne trouve que l'activité antifongique. Cependant, dans certain cas il y'a des indications combinés à savoir : antifongique + anti-inflammatoire stéroïdien (**2,4%**) ; antifongique + anti-inflammatoire stéroïdien + antiprurigineux (**2,4%**) enfin antibactérien + antiseptique (**1,21%**) (Voir figure 6). Les associations concernent donc plus antifongique et AIS. Ceci peut être dû à la présence d'un phénomène inflammatoire lors d'infections fongiques.

Concernant les principes actifs nous avons répertorié un total de 67 types de DCI dont les deux plus fréquents sont le clotrimazole 7,38% et le nitrate d'éconazole 5,42% (voir figure 7). Les types de molécules antifongiques, lorsqu'on les regroupe, montrent que près de la moitié sont des sels (Nitrate d'éconazole, le nitrate d'isoconazole, le nitrate de miconazole et le nitrate de fenticonazole).

Une étude approfondie de la composition des antifongiques montre la présence de 47 types d'excipients différents et que les excipients qui y sont les plus retrouvés sont l'eau purifiée (68.65%) (Principale constituante de la phase aqueuse) suivie du Polysorbate 60 présent à (34,37%) et de l'alcool benzylique (31,25%) (Voir figure 8).

Le Polysorbate60 est un tensioactif non ionique utilisé pour préparer des émulsions huile dans eau (H/E). Il ne possède pas les inconvénients des surfactifs ioniques qui présentent de nombreuses incompatibilités et qui sont irritants. Néanmoins le Polysorbate 60 peut inhiber l'action des Para-amino-benzoate qui sont des conservateurs classiques pour les produits topiques.

L'Alcool Benzylique est un conservateur qui présente certains inconvénients (irritant, assèchement de la peau brusque, risque de réaction allergique).

CONCLUSION

Le choix des excipients dans la formulation d'un médicament dépendent 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 crèmes, qui sont des formes pharmaceutiques constituées de deux phases liquides non miscibles, il s'agira de mieux faire un choix des agents tensioactifs qui sont les clefs de la stabilité des émulsions. Le galéniste aura donc un choix d'excipients en fonction de la consistance.

Afin de connaitre les types d'excipients qui s'offrent au galéniste, nous avons réalisé une base de données sur la composition des crèmes vendues au niveau des officines au Sénégal. Au total nous avons répertorié 82 spécialités pharmaceutiques sous forme de crème à usage dermique.

Les résultats montrent que la majorité **37,80%**, est constituée d'antifongiques et **23,17%** suivis par des AIS.

Dans la majorité des cas, 93,9% de ces spécialités sont sous une seule indication (antifongique). Les associations d'indications concernent antifongique + anti-inflammatoire stéroïdien (**2,4%**) ; antifongique + anti-inflammatoire stéroïdien + antiprurigineux (**2,4%**) enfin antibactérien + antiseptique (**1,21%**).

Un total de 67 types de DCI a été recensé avec les plus retrouvés qui sont le clotrimazole 7,38% et le nitrate d'éconazole 5,42%...(voir annexe)

Les types de molécules antifongiques, lorsqu'on les regroupe, sont majoritairement des sels avec le Nitrate d'éconazole, le nitrate d'isoconazole, le nitrate de miconazole et le nitrate de fenticonazole.

Les excipients utilisés pour la formulation de crèmes antifongiques sont au nombre de 47 avec les plus retrouvés qui sont l'eau purifiée 68,65% suivie du Polysorbate 60 présent à 34,37% et de l'alcool benzylique 31,25%.

Toutes ces informations montrent la place particulière qu'occupent l'eau purifiée, le polysorbate 60 et alcool benzylique dans la formulation des crèmes

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 crèmes pour les médecins généralistes

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Barany E, Lindberg M, Loden M (2000)** Unexpected skin barrier influence from nonionic emulsifiers. *Int J Pharm*, 195: 189-195p
- 2. Barthel H, Binks BP, Dyab A, Fletcher P (2003)** Multiple emulsions. US0 175-317p
- 3. Coumont H, Delfosse M, Duyckaerts B, Feront-Vanslambrouck J.** Mémento de Pharmacie Galénique. Bruxelles: APB / Service Scientifique, 1995. 481 P
- 4. Guy RH, Hadgraft J (1989)** Transdermal Drug Delivery. Ed. Hadgraft J, Guy RH. Marcel Dekker
- 5. Hatsell S, Cowin P (2001)** Deconstructing desmoplakin. *Nat Cell Biol*, 3 : E270–E272
- 6. Le Hir A.** Pharmacie Galénique. éd. 6. Paris: Masson, 1992. 377 P
- 7. Legrand G, Alache J M.** Manuel du préparateur en pharmacie. éd. 12. Paris Masson, 1994. 644 p
- 8. Lopetinsky RGJ, Masliyah JH, Xu Z (2006)** Solid-stabilized emulsions: a review. In: Colloidal particles at liquid interfaces. Ed. Binks BP, Horozov TS. Cambridge University Press, pp. 186-224
- 9. Mangeot A, Poisson J.** Notions de pharmacie galénique. éd. 2. Paris: Masson et Cie, 1974. 209p
- 10. Martin A.** Physical Pharmacy. éd. 4. USA: William & Wilkins, 1993. 622p

- 11. Martini M.** Cosmétologie 2 Paris: éd. Masson, 2002. 140p
- 12. Marty JP,** laboratoire de Dermopharmacologie et Cosmétologie, faculté de pharmacie ; progrès en dermatologo allergologie sur le métabolisme cutanée 1999, P : 143-144.
- 13. Marzulli FN, Maibach HI (1984)** Permeability and reactivity of skin as related to age. J Soc Cosmet Chem, 35: 95-102p
- 14. Melissopoulos A, Levacher Ch. (1998)** La peau : structure et physiologie. Tec & Doc Lavoisier; Editions Médicales internationales.
- 15. Peyrefitte G, Camponovo J.** Esthétique-cosmétique. Tome 1 : biologie générale et cutanée - BTS esthétique-cosmétique. Paris, France: Elsevier-Masson; 2008. 352 p
- 16. Prost-Squarcioni C, Fraitag S, Heller M, Boehm N.** Histologie fonctionnelle du derme. Ann Dermatol Vénéréologie. janv 2008;135(1, Part 3):5-20p
- 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: 725–740p
- 18. Semdé R.** Cours de pharmacie Galénique. Troisième année Pharmacie. Université de Ouagadougou, 2003 a.
- 19. Singh S, Singh J (1993)** Transdermal drug delivery by passive diffusion and iontophoresis: a review. Med Res Rev, 13: 569–621p

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

ANNEXE

LA COMPOSITION DE QUELQUES ANTIFONGIQUES

SPECIALITE	DCI	EXCIPIENTS DES ANTIFONGIQUES
CANESTEN CREME	CLOTRIMAZOLE	ALCOOL BENZYLIQUE, EAU PURIFIEE, ALCOOL CETOSTEARIQUE, BLANC DE BALEINE, 2 – OCTYLDODECANOL, POLYSORBATE 60, MONOSTEARATE DE SORBITAN
CANDID CREME	CLOTRIMAZOLE	EAU, CIRE A BASE ESTER CETYLIQUE, POLYSORBATE 60
CLOTR-DENK 1% CREME	CLOTRIMAZOLE	ALCOOL BENZYLIQUE, ALCOOL CETYLSTEARYLIQUE, POLYSORBATE 60, STEARATE DE SORBITANE, DODECANOL D'OCTYLE, PALMITATE D'HEXADECYLE, EAU PURIFIEE
CORISOL CREME	CLOTRIMAZOLE	ALCOOL BENZYLIQUE, EAU PURIFIEE, ALCOOL CETYLSTEARYLIQUE
MYCOHYDRALIN CREME	CLOTRIMAZOLE	STEARATE DE SORBITANE, POLYSORBATE 60, PALMITATE DE CETYLE, ALCOOL CETOSTEARYLIQUE, OCTYLDODECANOL, ALCOOL BENZYLIQUE, EAU PURIFIEE
WARIMAZOLE CREME	CLOTRIMAZOLE	STEARATE DE SORBITANE, POLYSORBATE 60, PALMITATE DE CETYLE, ALCOOL CETOSTEARYLIQUE, OCTYLDODECANOL, ALCOOL BENZYLIQUE, EAU PURIFIEE
FUNGOTOX CREME	CLOTRIMAZOLE	ALCOOL BENZYLIQUE, ALCOOL CETOSTEARYLIQUE, EAU PURIFIEE
FAZOL CREME	NITRATE ISOCONAZOLE	MELANGE D'ESTERS MONO ET DISTEARIQUES D'ETHYLENEGLYCOL ET POLYOXYETHYLENEGLYCOL , GLYCERIDES POLYOXYETHYLENE GLYCOLYSES , BUTYLHYDROXYANISOLE, HUILE DE VASELINE,BUTYLHYDROXYANISOLE, ACIDE BENZOIQUE ET EAU PURIFIEE
TRAVOGEN	NITRATE ISOCONAZOLE	Vaseline, huile de paraffine épaisse, alcool cétylstéarylique, Polysorbate 60, stéarate de sorbitan, eau purifiée.
LOMEXIN	FENTICONAZOLE	huile d'amande, esters polyglycoliques d'acides gras (Xalifin 15), monostéarate de glycérol, édétate de sodium (E385), eau purifiée.
KETODERM	KETOCONAZOLE	PROPYLENEGLYCOL,ALCOOL STEARYLIQUE,ACOOL CETYLIQUE,POLYSORBATE 60,POLYSORBATE 80,MONOSTEARATE DE SORBITANE,MYRISTATE D'ISOPROPYLE
MICOZAL	KETOCONAZOLE	SULFATE DE SODIUM,PROPYL GLYCOL,ALCOOL STEARYLIQUE, ALCOOL CETYLIQUE, POLYSORBATE 60,POLYSORBATE 80,MYRISTATE D'ISOPROPYLE,STEARATE DE SORBITANE, eau
LAMISIL	TERBINAFINE	HYDROXYDE DE SODIUM,ALCOOL BENZYLIQUE,STEARATE DE SORBITAN,PALMITATE DE CETYLE, ALCOOL CETYLIQUE, ALCOOL

		STEARYLIQUE, POLYSORBATE 60 , MYRISTATE D'ISOPROPYL, EAU PURIFIEE
TEGUMA	TERBINAFINE	ALCOOL CETOSTEARYLIQUE, CETOMACROGOL 1000, MONOSTEARATE DE GLYCERYL, DIMETHICONE, DMPS , POLOXAMER, PARAFFINE LIQUIDE LEGERE, ALCOOL BENZYLIQUE, PARAFFINE BLANCHE DOUCE , EDETATE DISODIQUE, PROPYLENE GLYCOL TRIETHANOLAMINE ET EAU PURIFIEE
MYCOSTER	CICLOPIROXOLAMINE	OCTYLDODECANOL ,PARAFFINE LIQUIDE LEGERE, ALCOOL STEARYLIQUE, ALCOOL CETYLIQUE, TETRADECANOL, DIETHANOLAMINE D'ACIDE GRAS, POLYSORBATE 60, STEARATE DE SORBITAN, ALCOOL BENZYLIQUE, ACIDE LACTIQUE, EAU PURIFIEE
MYCOLEX	NITRATE MICONAZOLE	PARAFFINE LIQUIDE, ALCOOL CETOSTEARYLIQUE, POLYETHYLENE GLYCOL 4000, CETOMACROGOL 1000, ACIDE STEARIQUE, PROPYLENE GLYCOL, BUTYLHYDROXYTOLUENE, PARACHLOROMETACRESOL, ACIDE BENZOIQUE, EAU PURIFIEE
ECOREX	NITRATE ECONAZOLE	ESTER POLYGLYCOLIQUE D'ACIDES GRAS SATURES, PROPYLENE GLYCOL, PARAHYDROXYBENZOATE DE METHYLE, PARAHYDROXYBENZOATE DE PROPYLE, EAU PURIFIEE
FUNGILYSE	NITRATE ECONAZOLE	Palmitostéarate de polyoxyéthylène glycol et d'éthylène glycol, paraffine liquide légère, macroglycérideslauriques, acide sorbique, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, eau purifiée
MYCODERME	NITRATE ECONAZOLE	Palmitostéarate d'éthylène glycol et polythylene glycol, Macrogololeylether, paraffine liquide, Butylhydroxyanisole, acide benzoïque, eau purifiée
PEVARYL	NITRATE ECONAZOLE	paraffine liquide, glycérides polyglycolysés, macrogol stéarate, eau purifiée, parfum
PEVAGINE	NITRATE ECONAZOLE	ESTER POLYGLYCOLIQUE D'ACIDES GRAS SATURES, PROPYLENE GLYCOL, PARAHYDROXYBENZOATE DE METHYLE, PARAHYDROXYBENZOATE DE PROPYLE, EAU PURIFIEE, PARFUM ANALLERGIQUE.
EXODERIL	NAFTIFINE HYDROCHLORIDE	L'HYDROXYDE DE SODIUM, ALCOOL BENZYLIQUE, STEARATE DE SORBITAN, TSETYLA PALMITATE, ALCOOL CETYLIQUE, ALCOOL STEARYLIQUE, POLYSORBATE 60, ISOPROPYLMYRISTATE, EAU PURIFIEE

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

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

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

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

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

Le doyen