République Algérienne Démocratique et Populaire

Université d'Oran

Faculté de médecine

Département de Pharmacie

Thèse de Doctorat Es-Sciences médicales

Thème

Etude Analytique en Chimie – Thérapeutique des Phénothiazines

Présenté Par :

YAHIA DELLAOUI

Maitre – Assistant en Chimie - Thérapeutique

Devant le Jury composé de :

Président	: Professeur M.B. Mansouri	Faculté de médecine d'Alger
Membre	: Professeur H. R. Rezk-Kallah	Faculté de médecine d'Oran
Membre	: Professeur F.Z. Hadjadj	Faculté de médecine d'Alger
Membre	: Professeur H. Toumi	Faculté de médecine d'Oran
Membre	: Professeur K. Kezzal	Faculté de médecine d'Alger
Directeur	: Professeur S. Benharrat	Faculté de médecine d'Oran

Année Universitaire
2010 - 2011

REMERCIEMENTS

A Notre Maitre,

Monsieur le Professeur M.B. Mansouri

Professeur Chef de Service, à la faculté de médecine d'Alger et Directeur du Laboratoire National de Contrôle des produits Pharmaceutiques

Nous Vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider et orienter le travail.

Veuillez bien trouver dans ce modeste travail, le témoignage de notre profond respect, de notre sincère gratitude et de notre très grande considération.

Vous nous faites le grand Monsieur de la Pharmacie Algérienne.

Nous avons toujours admiré la qualité de votre enseignement, sans oublier l'art et la manière de vos qualités de gestion pédagogique

Votre gentillesse et votre amour pour le travail bien fait, font de vous un homme apprécié.

A Madame le Professeur Benharrat S.

Médecin Biochimiste et Directrice de Thèse

Vous nous avez guidé et orienter au cours de cette étude analytique en

Chimie - Thérapeutique

Nous avons été très touchés par votre patience avec laquelle vous avez

accepté de diriger ce travail.

Nous vous remercions infiniment d'avoir acceptée de suivre et juger ce

travail

A Madame le Professeur Hassiba. R. Rezk-Kallah

Pharmacienne Toxicologue

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous faites en acceptant la participation au jury de thèse de Chimie-Thérapeutique

Nous avons su apprécier votre gentillesse, veuillez trouvez dans ce travail, le témoignage de notre sincère gratitude et notre amitié

Soyez assurée de notre grande admiration et de notre sincère gratitude

Généreuse, modeste et laborieuse, je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée, que le tout puissant vous garde longtemps en vie.

A Madame le Professeur F/Z. Hamzaoui Hadjadj

Pharmacienne et Chimiste -Thérapeute à la faculté de médecine d'Alger

Permettez-nous de vous remercier pour la confiance que vous nous avez accordée en acceptant de juger notre travail

Nous sommes heureux de pouvoir vous exprimer notre grande considération et respect

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail qui est le fruit de votre collaboration

A Monsieur le Professeur H. Toumi

Pharmacien –Pharmacologue

Nous sommes très honorés de vous voir siéger dans ce jury.

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté d'orienter ce travail

Soyez assuré de notre grande admiration et de notre sincère gratitude

Vous Nous avez toujours réservé un accueil amical et bienveillant

Tu es ce compagnon qui m'a toujours prêté une oreille attentive.

Je compte sur ton amitié éternelle.

A Monsieur le Professeur K. Kezzal

Pharmacien –Microbiologiste et directeur général de la banque nationale du sang

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail de thèse qu'il nous soit permis de vous assurer notre sincère reconnaissance.

Nous vous remercions infiniment d'avoir accepté de juger ce travail

PLAN

Partie A **: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE ET PROBLEMATIQUE**

I. Introduction ;..... 09
II. Le sommeil 13

II.1. Un domaine inexploré ;..... 13

II.2. A quoi sert le sommeil ; 14

II.3. Les rythmes du sommeil ; 15

II.4. La durée du sommeil ;..... 16

II.5. Les étapes du sommeil ; 17

II.6. Vers un meilleur sommeil ; 19

II.6.a. Les conditions biologiques ; 19

II.6.b. Les conditions liées à l'environnement ;..... 20

II.6.c. Les conditions liées au dormeur ; 24

II.6.d. Vers un meilleur sommeil : le réveil ;..... 25

II.6.d. Vers un meilleur sommeil : la sieste ;..... 27

II.7. Les troubles du sommeil ; 27

II.7.a. L'insomnie ; 27

II.7.b. Les parasomnies ;..... 29

II.7.c. L'hypersomnie ; 30

II.8. Le sommeil et les plantes ; 30

II.9. Les médicaments du sommeil ; 31

II.9.a. Classification :..... 31

A. Les barbituriques ; 32
B. Les anxiolytiques ou calmants : 32

B_1. Les carbamates ;..... 32

B_2. Les benzodiazépines ; 32

C. Les autres somnifères ; 33

II.9.b. Que faut il penser des somnifères ;..... 33

II.9.c. Les effets secondaires des hypnotiques ;..... 35

II.9.d. Comment choisir un somnifère ;..... 36

III. Les neuroleptiques ; 37

III.1. L'histoire de la chlorpromazine ou chloro-3-(diméthylamino-3' propyl)10-phénothiazine ; 37

III.2. Définition ; 45

III.3. Pharmacocinétique : 48

III.3.a. Absorption ; 48

III.3.b. Distribution ;..... 48

III.3.c. Métabolisme ; 48

III.3.d. Elimination ; 53

III.4. Pharmacodynamique ;..... 53

III.4.a. Rappel physiopathologique 53

III.4.b. Pharmacologie des neuroleptiques ; 54

III.4.c. Neurochimie des voies dopaminergiques ; 55

III.4.d. Psychologie ; 55

III.5. Propriétés thérapeutiques indications ;..... 56

III.6. Pharmacovigilance ;..... 60

III.6.a. Contre-indications ;..... 60

III.6.b. Précaution d'emploi ;..... 60

III.6.c. Interactions médicamenteuses ;..... 60

III.6.d. Effets indésirables – incidents et accidents ;..... 61

A. Effets à incidence psychomotrice ;..... 61
B. Effets neurologiques ;..... 62
C. Effets affectant d'autres organes ou fonctions ; 63
D. « Syndrome malin » des NL ou « pâleur-hyperthermie » ; 63

D_1. Etiologie ; 63

D_2. Physiopathologie ; 64

D_3. Clinique ; 64

D_4. Traitement ; 64

E. Intoxication aigue des neuroleptiques ; 65

IV. Les phénothiazines ;..... 67

IV.1. Structure des phénothiazines ; 67

IV.2. Etude des principaux représentants ;..... 68

IV.2.a. Dérivés anciens(les colorants) ;..... 68

IV.2.b. Les phénothiazines neuroleptiques ; 70

A. Phénothiazines neuroleptiques aliphatiques ; 70
B. Phénothiazines neuroleptiques à chaine pipéridinée ;. 70
C. Phénothiazines neuroleptiques à chaine pipérazinée ; 71

C_1. Les phénothiazines antihistaminiques ; 73

C_2. Les phénothiazines antiparkinsoniennes ;..... 74

C_3. Les phénothiazines spasmolytiques ;..... 75

C_4. Les phénothiazines myorelaxantes ; 75

IV.3. Synthèse des phénothiazines ;..... 75

IV.3.a. Mécanisme général de synthèse ; 75

A. L'édification de l'ensemble phénothiazinique plus ou moins substitué ;..... 76

A_1. Thionation d'une diphénylamine : 76

A.$_{1/a}$. Le soufre : 77

- Etat naturel ;..... 77
- Propriétés physiques ; 77
- Propriétés chimiques ;..... 78

A.$_{1/b}$. Mécanisme réactionnel ; 78

A_2. Cyclisation d'un sulfure de diphénylamine ; 79

B. La synthèse de la chaine latérale ; 81

C. Fixation sur la phénothiazine ;..... 82

IV.3.b. Synthèse de la chlorpromazine : Largactil ; 85

IV.3.c. Synthèse de la prométhazine : Phénergan* ;..... 86

IV.4. Relation structure-activité biologique ;..... 88

IV.5. Recherche qualitative dans les liquides biologiques ; 91

IV.6. Démarche analytique ;..... 91

IV.6.a. Principe du dosage des phénothiazines ; 92

IV.6.b. Recherche et caractérisation ; 92

- Réactions pratiquées directement sur une urine ou liquide gastrique (réaction de Forrest) ;.. 92

IV.6.c. Analyse des phénothiazines ; 93

A. Lévomépromazine (Maléate) ; 93

A_1. Définition ; 93

A_2. Dosage de la lévomépromazine (maléate de) ; 93

A_3. Dosage de la lévomépromazine (chlorhydrate de) ; 94

A_4. Conservation ;..... 95

B. Prométhazine (chlorhydrate) ;..... 95

B_1. Définition ;..... 95

B_2. Dosage de la prométhazine (chlorhydrate de) ; 95

B_3. Conservation ; 95

B_4. Impuretés ; 96

C. Trifluoperazine (chlorhydrate) ; 96

C_1. Définition ; 97

C_2. Dosage de la trifuopérazine (chlorhydrate de) ; 97

C_3. Conservation ; 97

Partie B: SUIVI CHIMIQUE DES PHENOTHIAZINES A PARTIR DE LA MATIERE PREMIERE VERS LE CONTROLE.

Chapitre I : consommation, synthèse et réactions d'identifications :

I.I Résumé : 99

I.I.1. Matériels utilisés ; 100

I.I.2. Introduction ; 101

I.I.3. Résultats ; 128

I.II Synthèse : 128

I.II.1. Principe ; 128

I.II.2. Mécanisme réactionnel ; 129

I.II.3. Réactifs et produits à obtenir ; 129

I.III Mode opératoire : 130
I.III.A. Thionation ; 130
I.III.B. Isolement du produit brut ; 130
I.III.C. Purification ; 131
I.III.D. Calcul du rendement ; 131
I.III.E. Caractères physico-chimiques ; 134
I.III.F. Méthode pratiquée après extraction ; 135

I.III.1. Discussions ; 135

I.IV Réactions élaborées sur le noyau fondamental : 137

I.IV.1. Essais pratiques ; 137

I.V Réactions particulières élaborées sur des dérivés ; 139
I.VI Identification à l'échelle de l'industrie pharmaceutique : 150

I.VI.1. Identification de chaque dérivé ; 151

I.VI.2. Identification selon les indices de l'orientation ; 151

1. Alimémazine; 152

2. Chlorpromazine : largactil ; 152

3. Chlorprothixène : phenergan ; 153

4. Fluphénazine : moditen ; 154

5. Lévomépromazine : nozinan ; 155

6. Perphénazine : trilifan ; 156

7. Prométhazine phenergan ; 157

8. Thiéthylpérazine torecan; 158

9. Thiopropérazine : majeptil ; 159

10. Thioridazine : melleril; 160

I.VI.3. Discussions ; 160

Chapitre II : Méthodes de dosage et techniques spectrales :

II.A. *Méthodes spectrales et potentiométrie :* *162*

II.A.I Introduction ; 162
II.A.II Objectifs ; 162
II.A.III Définition ; 162
II.A.IV Principes : 163
IV.1. la spectroscopie Infrarouge ; 163
IV.2. la spectroscopie RMN ; 166
IV.3. la spectroscopie UV-visible ; 167
II.A.V discussion ; 169
V.A. chlorpromazine (chlorhydrate de); 169
A.1.définition ; 169

A.2.caractères ; 169
A.3. identification ; 170
A.4. essai ; 171
A.5. dosage, ... 173
V.B. lévomépromazine (chlorhydrate de) ; 174
B.1. définition ; 174
B.2. caractères ; 174
B.3. identification ; 175
B.4. essai ; 175
B.5. dosage, ... 177
V.C thioridazine (chlorhydrate de) ; 178
C.1. définition ; 178
C.2. caractères ; 178
C.3. identification ; 178
C.4. essai ; 178
C.5. dosage, ... 181

B.5.1. titrage de lévomépromazine HCL ; 183

C.5.1. titrage de la thioridazine HCL ; 187

II.A.VI.interprétation des résultats 189

II.2.B. *Mise au point des méthodes de dosage des phénothiazines neuroleptiques par chromatographie liquide haute performance muni d'un détecteur à barrette de diodes (DAD)* : 190

II.B.I.Définition d'une chromatographie liquide haute performance ;190
II.B.II. Principe d'une chromatographie liquide haute performance ;190
II.B.III. Définition d'un détecteur ; 191
II.B.IV. Détecteur à barrette de diodes : 191
IV.1. Principe ; 191
IV.2. Avantage ; 191

II.B.V.Mise au point de la technique de dosage: 192
V.1. Appareillage ; 192
V.2. Réactifs et préparation des solutions : 192

V.2.a. Préparation des solutions mères ; 193

V.2.b. Préparation des points des gammes ; 194

A. Gamme d'étalonnage de la chlorpromazine préparée dans le méthanol ; 194

B. Gamme d'étalonnage de la lévomépromazine préparée dans le méthanol ; 194

C. Gamme d'étalonnage de la thioridazine préparée dans le méthanol ; 195

V.3. Conditions chromatographiques ; 195

II.B.VI. Critères de validation : «définition et protocole» : 196
VI.1. La spécificité ; 196
VI.2. La linéarité ; 196
VI.3. L'exactitude ; 197
VI.4. La fidélité: 198

VI.4.a. La répétabilité ; 198

VI.4.b. La répétabilité intermédiaire ; 199

VI.5. Limite de détection et limite de quantification ; 199

VI.5.a. approche utilisant la droite d'étalonnage ; 199

VI.5.b. approche utilisant le bruit de fond ; 200

VI.6. La sensibilité ; 200

II.B.VII. Résultats de la mise au point de la technique de dosage : 201
VII.1. Chlorpromazine ; 201
VII.2. Lévomépromazine ; 203
VII.3. Thioridazine ; 205

II.B.VIII. Validation de la technique par l'étude des différents critères 209
VIII.1. validation analytique de la chlorpromazine : 209
VIII.1.a. étude de la spécificité ; 209
VIII.1.b. étude de la linéarité : 210
A. Résultats ; 210
1. 1er jour ; 210
2. 2ème jour ; 211
3. 3ème jour ; 212
B. Calculs : 214

B1. Données brutes ; 214
B2. Coefficient de la droite de régression ; 215
B3. Données estimées ; 215
B4. Test d'homogénéité des variances ; 216
B5. Test de l'existence d'une pente significative ; 216
B6. Test de validité de la droite ; 217
B7. Graphique des résidus ; 218
C. Conclusion ; 218
VIII.1.c. étude de l'exactitude : 218
A. Calculs ; 218
B. Conclusion ; 220
VIII.1.d. étude de la fidélité : 220
A. Données de référence ; 220
B. Calculs : 221
B1. Recouvrement : (droite de régression) ; 221
B2. Test d'homogénéité des variances ; 222
B3. Coefficient des variances ; 222
B4. Graphique des résidus ; 223
C. Conclusion ; 223
VIII.1.e. étude de la limite de détection et de quantification : 223
A. Approche utilisant la droite d'étalonnage ; 223
B. Approche utilisant le bruit de fond ; 223
VIII.1.f. étude de la sensibilité ; 225
VIII.2. validation analytique de la lévomépromazine ; 226
VIII.2.a. étude de la spécificité ; 226
VIII.2.b. étude de la linéarité : 227
A. Résultats ; 227
1.1er jour ; 227
2.2ème jour ; 228
3. 3ème jour ; 229
B. Calculs : 231
B1. Données brutes ; 231
B2. Coefficient de la droite de régression ; 231
B3. Données estimées ; 231

B4. Test d'homogénéité des variances ; 232
B5. Test de l'existence d'une pente significative;232
B6. Test de validité de la droite ;..... 232
B7. Graphique des résidus ; 233
C. Conclusion ;..... 233
VIII.2.c. étude de l'exactitude :..... 234
A. Calculs ;..... 234
A1. Recouvrements :(référence : droite de régression) ;.... 234
A2. Tests d'homogénéité des variances ; 235
A3. Test de validité des moyennes ;..... 235
A4. Recouvrement moyen (référence : droite de régression) ; 235
A5. Graphique des recouvrements ; 236
B. Conclusion ;..... 236
VIII.2.d. étude de la fidélité :..... 237
A. Données de référence ;..... 237
B. Calcul : 237
B1. Recouvrement : (la droite de régression) ; 237
B2. Test d'homogénéité des variances ; 238
B3. Etude statistique ; 238
B4. Coefficient de variance ;..... 238
C. Conclusion ;..... 238
VIII.2.e. étude de la limite de détection et la limite de quantification :..... 239
A. Approche utilisant la droite d'étalonnage ;..... 239
B. Approche utilisant le bruit de fond ;..... 239
VIII.2.f. étude de la sensibilité ;..... 240
VIII.3. validation analytique de la thioridazine ;..... 241
VIII.3.a. étude de la spécificité ; 241
VIII.3.b. étude de la linéarité : 243
A. Résultats ; 243
1.1er jour ; 243
2.2ème jour ; 244
3. 3ème jour ; 245
B. Calculs :..... 247
B1. Données brutes ;..... 247

B2. Coefficient de la droite de régression ; 248
B3. Données estimées ; 248
B4. Test d'homogénéité des variances ; 249
B5. Test de l'existence d'une pente significative ; 249
B6. Graphique des résidus ; 250
C. Conclusion ; 251
VIII.3.c. étude de l'exactitude : 251
A. Calculs ; 251
A1. Recouvrements (référence : droite de régression) ; 252
A2. Test d'homogénéité des variances ; 252
A3. Test de validité des moyennes ; 252
A4. Recouvrement moyen (référence : droite de régression) ; 253
A5. Graphique des résidus ; 253
B. Conclusion ; 253
VIII.3.d. étude de la fidélité : 254
A. Données de référence ; 254
B. Calculs : 254
B1.Recouvrement: (référence: la droite de régression);254
B2. Test d'homogénéité des variances ; 255
B3. Etude statistique ; 255
B4. Coefficient de variance ; 255
C. Conclusion ; 255
VIII.3.e. étude de la limite de détection et de quantification :256
A. Approche utilisant la droite d'étalonnage ; 256
B. Approche utilisant le bruit de fond ; 256
VIII.3.f. étude de la sensibilité ; 257
II.B.IX. discussion ; 258

Chapitre III : Identifications spectrales et contrôle de qualité :

III. I Identifications spectrales : 259
III. I.1. Spectres IR : 259
1.a. Spectre IR du Levomépromazine ; 259
1.b. Spectre IR du Chlorpromazine ; 261
1.c. Spectre IR de Thioridazine ; 263

III. I.2. Spectres R.M.N : 265
2.a. L'apport de la RMN à l'identification moléculaire de la Chlorpromazine ; 265
2.b. L'apport de la RMN à l'identification moléculaire de la Thioridazine ; 267
III. I.3. Discussion ; 270
III. I.4. Conclusions et perspectives 271
III. II Contrôle de qualité : 272
III. II.1. Gélules : 272
1.1. Essai d'uniformité de masse : 272
1.1.a. Principe ; 272
1.1.b. Matériel et méthode ; 272
1.1.c. Normes ; 272
1.1.d. Commentaire ; 273
1.2. Essai d'uniformité de teneur : 273
1.2.a. Principe ; 273
1.2.b. Matériel et méthode ; 273
1.2.c. Normes ; 273
1.2.d. Commentaire ; 274
1.3. Essai de libération ; 274
1.3.a. Essai de désagrégation : 274
A. Principe ; 274
B. Matériel et méthode ; 274
C. Normes ; 274
D. Commentaires ; 275
1.3.b. Essai de vitesse de dissolution : 275
A. Principe ; 275
B. Matériel et méthode ; 275
C. Normes ; 275
D. Commentaire ; 276
III. II. 2. Autres formes solides : 276
2.1. Essai d'uniformité de masse ; 276
2.2. Essai d'uniformité de teneur ; 277
2.3. Essai de désagrégation ; 277
2.4. Granulométrie : 277
2.4.a. Principe ; 277

2.4.b. Matériel et méthode ; 277
2.4.c. Commentaires ; 278

III. II. 3. Conclusion générale : 279

PROBLEMATIQUE :

A l'horizon 2020, *l'industrie pharmaceutique* connaitra une relance qui permettra une couverture à 100% des besoins du marché. Grace à l'édification d'une industrie nationale, en partenariat avec les laboratoires étrangers, l'Algérie arrivera en 2014 à couvrir près de 70% de ses besoins en médicaments.

L'application stricte de la *législation* médicamenteuse et de la *déontologie* pharmaceutique à toujours posé problème en Algérie.

En ce qui concerne la famille des *phénothiazines*, par exemple. Le législateur met particulièrement l'accent sur ces médicaments. Aussi les à-t-il classé en différents tableaux ou listes en y associant des dispositions relatives à leur prescription, leur délivrance et leur *consommation*.

Du prescripteur au malade, la législation veut que ces *phénothiazines* soient délivrés à partir d'une ordonnance médicale correctement rédigée et dont la conformité sera préalablement attestée par le pharmacien.

Détenteur du monopole pharmaceutique pour ce qui concerne la « *synthèse* » et la commercialisation de ces molécules, le pharmacien est astreint au respect de la *législation* assortie d'un code de *déontologie*.

Tenant compte de ce triste « *constat* », nous tentons d'analyser et contrôler les difficultés rencontrées dans la prescription, la délivrance et la *consommation* des phénothiazines destinées au traitement des psychoses ou de tout état présenté comme tel.

Ce *constat* nous a conduit à *développer* notre propre synthèse bibliographique et problématique dans la première partie du travail.

Nous nous sommes d'abord intéressés à *la matière première* :

S'agit-il de nouvelles molécules phénothiaziniques en voie de développement, ou faut-il prendre aussi en compte l'histoire de la recherche organique ?

Les « synthèses » existantes fonctionnent généralement dans le même principe du protocole de *synthèse organique* disponible dans la littérature, rendant nécessaire le besoin de manipulation qui repose sur la « Thionation ».

La combinaison d'un raisonnement disponible dans la première partie du travail avec les outils qui existent au département de pharmacie d'Oran, le laboratoire de contrôle de qualité d'Alger, le laboratoire de pharmacologie de l'E.H.U d'Oran, le laboratoire de recherche en chimie de l'université d'Es-Sénia Oran, et le centre national de Toxicologie d'Alger, nous a permis de synthétiser, d'identifier, de doser, et de contrôler le noyau fondamental et ces dérivés phénothiaziniques.

Sur le plan de consommation, nous avons choisi de faire notre étude principalement à Oran et Tiaret en raison des caractéristiques *socio-économiques* et la situation géographique de ces régions.

Notre étude s'est étalée sur une période de 1999 à 2008. Il s'agit d'une étude descriptive portant sur toutes les ordonnances comportant des « phénothiazines » existants, les demandes verbales et les bouts de papiers, délivrés ou non dans les services de psychiatrie.

Type de collecte : Nous avons procédé à l'élaboration des fiches d'enquête appropriées.

Les fiches ont été remplies avec l'aide de nos internes en pharmacie.

Critère d'inclusion : Ont été inclus dans notre étude.

Toutes les ordonnances comportant les phénothiazines exécutées ou non, partiellement ou totalement aux niveaux des services concernés.

Critère de non inclusion : Ont été exclu de l'étude.

Les demandeurs qui ne voudront pas adhérer à l'étude.

Matériel d'analyse et de rédaction :

Le logiciel Excel 2007, nous a servi dans le cadre de l'analyse de nos données et la rédaction a été faite avec Word 2007.

Cette étude est une évaluation de la prescription et la *consommation* des phénothiazines.

Dans ces services, nous avons été confrontés à un certains nombre de problèmes. Certain confrères ont manifesté une *réticence* pour cette étude.

Un autre problème était le *refus* de certains malades de se prêter aux questions, donc ignorant des détails utiles pour cette étude. La méthodologie utilisée ne nous a pas permis d'avoir l'intégralité des ordonnances prescrites au cours de la durée de cette étude.

On pourrait en déduire que le nombre des ordonnances est faible ou que le temps de l'étude est court.

Le « *constat* » que nous avons fait est que les pratiques de prescription sont identiques, il en est de même pour la délivrance.

Nous avons porté une attention particulière à une *synthèse organique* générale disponible dans la littérature qui doit subir des étapes de validations comme l'analyse élémentaire des éléments organiques, les analyses de caractérisations « Diagnose-médicamenteuse ».

Nous avons aussi démontré en premier lieu que ce n'est pas tant la structure de ce noyau fondamental de « Dibenzoparathiazine » synthétisé en soi qu'elle est intéressante de caractériser, mais plutôt la méthodologie de synthèse organique.

Nous nous sommes intéressés au début à cette molécule synthétisée parce que « la qualité se fabrique » :

D'une part, s'agit-il une molécule de synthèse dans l'absolu, ou comme le considèrent la plupart des synthèses, ou faut-il prendre aussi en compte le *modificateur organique* ?

Et d'autre part, es-que la nature des solvants et réactifs a-t-elle un impact sur les caractérisations ?

Au niveau de l'industrie pharmaceutique, la problématique du choix du produit fini est devenue critique : Comment sélectionner rationnellement un

dérivé phénothiazinique apte à des intérêts thérapeutiques, qui possède de surcroit une durée de vie, parmi un nombre élevé disponibles commercialement ?

Le besoin de caractérisation n'émane pas seulement d'une industrie à la recherche d'un outil pour optimiser son développement des méthodes, mais de tous les utilisateurs, puisque ce problème se pose aussi lors du simple remplacement d'une chaine latérale sur la dibenzoparathiazine pour une molécule qui n'est plus commercialisée.

La seule approche rationnelle consiste à fournir une méthodologie, fondée sur des dosages, et des mesures spectrales pour la caractérisation des structures de ces dérivées a intérêt thérapeutique. Si la procédure des méthodes spectrales s'avère fiable et robuste, elle pourra être mise en œuvre pour établir une base de donné dédiée à la classification, de ces dérivés phénothiaziniques.

Plusieurs approches ont été décrites dans la littérature, mais aucune ne s'est imposée à ce jour, probablement parce que des conditions expérimentales trop restreintes conduisent à des contradictions dans les classifications proposées.

Enfin, n'est-il pas nécessaire de mettre sur pied une structure de surveillance des molécules neuroleptiques mises sur le marché ?

INTRODUCTION ET OBJECTIFS :

La collaboration entre l'industrie pharmaceutique et l'université constitue un vaste problème qui doit être abordé et faire l'objet de nombreuses discussions de rattraper le retard par rapport à d'autres pays, il est évident que nos départements de pharmacie sont jeunes, mais il serait judicieux de penser, d'ores et déjà, à amorcer cette collaboration et ceci pour plusieurs raisons.

-D'abord sur le plan économique, les exigences accrues sur la notion de nouveauté et sur la qualité du médicament nécessitent l'établissement d'un dialogue.

-Ensuite le médicament, tend à être international, pour la mise au point, sa fabrication, et son contrôle ont besoin de toutes formes de recherche.

Schématiquement, on peut dire que l'université effectue principalement de la recherche appliquée. Aujourd'hui, tout le monde est d'accord pour considérer que la recherche fondamentale est indispensable pour faire progresser les applications.

Dans cette collaboration, chacune des deux parties peut apporter à l'autre :

*L'industrie à la connaissance des problèmes pratiques à résoudre.

*L'université dispose d'un important réservoir de matière grise et parfois aussi de matériel spécialisé et elle doit apporter une renommée scientifique qui facilitera l'exportation du médicament.

Quel doit être le bénéfice de ces relations ?

-Au niveau de la recherche, les universitaires prendront conscience des préoccupations pratiques de l'industrie et les industriels seront documentés sur les problèmes présentant non seulement un Intérêt immédiat, mais aussi un intérêt à long terme.

-Au niveau de la formation des cadres, le bénéfice résultant de cette collaboration ne se limiterait pas au seul plan de la découverte, mais se répercuterait également sur la formation des cadres.

Les universitaires et industriels doivent œuvrer pour le même but : l'obtention d'une haute qualité des standards de fabrication et de contrôle qui sont un atout de poids pour l'industrie pharmaceutique permettant la conquête des marchés de l'exportation.

Partant de ce « Constat », et avec mes collègues du laboratoire de chimie-thérapeutique de la faculté de médecine d'Oran, nous avons développé notre propre procédure de synthèse et d'analyse chimique, avec une approche radicalement différente, au lieu de choisir des réactifs de caractérisations « à priori » dont on postule finalement le pouvoir de caractérisations, nous les avons sélectionnées en maximisant leur variété sans pour autant négliger des aspects pratiques de mise en place.

Ensuite, nous avons appliqué notre procédure de caractérisation sur ce noyau synthétisé et sur un grand nombres de molécules qui dérivent de ce noyau de « dibenzoparathiazine » afin d'obtenir une sélection de résultats.

Notre analyse d'identification ne s'est pas limitée à un simple aspect descriptif, nous avons porté une attention particulière à l'interprétation spectrale, notamment en reliant l'analyse élémentaire des éléments organiques, diagnose médicamenteuse, et autres analyses de caractérisations utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

Notre industrie pharmaceutique ressemble pour le moment à un gros préparatoire d'officine mécanisé et plus sophistiqué, toutes nos matières premières sont importées, et notre recherche n'a pas encore accompli de miracles dans ce domaine.

Les grands laboratoires sont peu enclins à se dessaisir de leurs secrets de fabrication, pour initier des chercheurs Algériens par exemple. C'est parfaitement compréhensible qu'ils ne veuillent pas se dessaisir de leurs sources de gains au profit de tiers qui constituent leur clientèle et qui risquent de ce fait de devenir un jour leurs concurrents.

L'objectifs, c'est de procéder d'une manière réfléchie et méthodique et réaliser ce qui est à notre portée grâce aux moyens matériels et humains dont nous disposons, et penser ensuite aux moyens de rattraper notre retard par rapport aux pays très avancés, par la mise en place de bonne structures de recherches pour s'attaquer aux secteurs lacunaires ou vides, car c'est par notre seul travail et non par charité scientifique que nous progresserons.

Le problème d'un réel décollage nous parait pour le moment insoluble. Il ne peut trouver de solution que le jour où le transfert de la technologie, comme dans d'autres secteurs techniques, sera accepté et possible.

Le problème de la formation du pharmacien industriel dans l'industrie pharmaceutique, ne peut viser pour l'instant qu'a améliorer le façonnage de la qualité des produits confectionnés, en développant les contrôles.

INTRODUCTION ET OBJECTIFS :

La collaboration entre l'industrie pharmaceutique et l'université constitue un vaste problème qui doit être abordé et faire l'objet de nombreuses discussions de rattraper le retard par rapport à d'autres pays, il est évident que nos départements de pharmacie sont jeunes, mais il serait judicieux de penser, d'ores et déjà, à amorcer cette collaboration et ceci pour plusieurs raisons.

-D'abord sur le plan économique, les exigences accrues sur la notion de nouveauté et sur la qualité du médicament nécessitent l'établissement d'un dialogue.

-Ensuite le médicament, tend à être international, pour la mise au point, sa fabrication, et son contrôle ont besoin de toutes formes de recherche.

Schématiquement, on peut dire que l'université effectue principalement de la recherche appliquée. Aujourd'hui, tout le monde est d'accord pour considérer que la recherche fondamentale est indispensable pour faire progresser les applications.

Dans cette collaboration, chacune des deux parties peut apporter à l'autre :

*L'industrie à la connaissance des problèmes pratiques à résoudre.

*L'université dispose d'un important réservoir de matière grise et parfois aussi de matériel spécialisé et elle doit apporter une renommée scientifique qui facilitera l'exportation du médicament.

Quel doit être le bénéfice de ces relations ?

-Au niveau de la recherche, les universitaires prendront conscience des préoccupations pratiques de l'industrie et les industriels seront documentés sur les problèmes présentant non seulement un Intérêt immédiat, mais aussi un intérêt à long terme.

-Au niveau de la formation des cadres, le bénéfice résultant de cette collaboration ne se limiterait pas au seul plan de la découverte, mais se répercuterait également sur la formation des cadres.

Les universitaires et industriels doivent œuvrer pour le même but : l'obtention d'une haute qualité des standards de fabrication et de contrôle qui sont un atout de poids pour l'industrie pharmaceutique permettant la conquête des marchés de l'exportation.

Partant de ce « Constat », et avec mes collègues du laboratoire de chimie-thérapeutique de la faculté de médecine d'Oran, nous avons développé notre propre procédure de synthèse et d'analyse chimique, avec une approche radicalement différente, au lieu de choisir des réactifs de caractérisations « à priori » dont on postule finalement le pouvoir de caractérisations, nous les avons sélectionnées en maximisant leur variété sans pour autant négliger des aspects pratiques de mise en place.

Ensuite, nous avons appliqué notre procédure de caractérisation sur ce noyau synthétisé et sur un grand nombres de molécules qui dérivent de ce noyau de « dibenzoparathiazine » afin d'obtenir une sélection de résultats.

Notre analyse d'identification ne s'est pas limitée à un simple aspect descriptif, nous avons porté une attention particulière à l'interprétation spectrale, notamment en reliant l'analyse élémentaire des éléments organiques, diagnose médicamenteuse, et autres analyses de caractérisations utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

Notre industrie pharmaceutique ressemble pour le moment à un gros préparatoire d'officine mécanisé et plus sophistiqué, toutes nos matières premières sont importées, et notre recherche n'a pas encore accompli de miracles dans ce domaine.

Les grands laboratoires sont peu enclins à se dessaisir de leurs secrets de fabrication, pour initier des chercheurs Algériens par exemple. C'est parfaitement compréhensible qu'ils ne veuillent pas se dessaisir de leurs sources de gains au profit de tiers qui constituent leur clientèle et qui risquent de ce fait de devenir un jour leurs concurrents.

L'objectifs, c'est de procéder d'une manière réfléchie et méthodique et réaliser ce qui est à notre portée grâce aux moyens matériels et humains dont nous disposons, et penser ensuite aux moyens de rattraper notre retard par rapport aux pays très avancés, par la mise en place de bonne structures de recherches pour s'attaquer aux secteurs lacunaires ou vides, car c'est par notre seul travail et non par charité scientifique que nous progresserons.

Le problème d'un réel décollage nous parait pour le moment insoluble. Il ne peut trouver de solution que le jour où le transfert de la technologie, comme dans d'autres secteurs techniques, sera accepté et possible.

Le problème de la formation du pharmacien industriel dans l'industrie pharmaceutique, ne peut viser pour l'instant qu'a améliorer le façonnage de la qualité des produits confectionnés, en développant les contrôles.

PARTIE THEORIQUE

I. INTRODUCTION :

La fatigue peut se manifester par des symptômes très variables. Souvent l'on désigne ainsi une impression générale de tristesse et d'épuisement, sans pouvoir définir exactement ce dont on se plaint. Mais, parfois, on présente des symptômes qui peuvent être, sans qu'on le sache soi-même, ceux de la fatigue.

Les symptômes les plus fréquents de cet état sont :

- **Musculaires :**

Douleurs des muscles, crampes, tremblements, baisse de la résistance à l'effort

- **Des troubles du sommeil :**

Difficultés à s'endormir, insomnie ou hypersomnie, sommeil agité

- **des troubles intellectuels :**

Diminution du rendement intellectuel, difficultés de concentration, troubles de la mémoire et de l'attention

- **des troubles sexuels :**

Diminution ou perte du désir sexuel, baisse de l'activité sexuelle, impuissance ou frigidité

- **des troubles digestifs :**

Diarrhée, constipation, modification du comportement alimentaire, spasmes intestinaux

- **des troubles du caractère :**

Irritabilité, hyper-émotivité, baisse de l'initiative, difficultés relationnelles, intolérance au bruit, anxiété, tristesse, pessimisme, démotivation

- **des troubles somatiques :**

Gorge serrée, palpitations, troubles visuels.

La fatigue se manifeste souvent par des troubles du sommeil. On croit fréquemment qu'il suffit de dormir pour se reposer et se remettre de la fatigue. Ce n'est pas toujours vrai. Lorsque l'on est épuisé, l'on peut être insomniaque ou, au contraire, dormir sans arrêt, sans que ce sommeil répare la fatigue.

Il est indispensable de trouver un bon rythme de sommeil. Vous pouvez vous réveiller en pleine forme à cinq heures du matin et être, au contraire, épuisé en ouvrant l'œil à dix heures, ce qui arrive fréquemment le dimanche, lorsque vous faites la grasse matinée. Il est donc important de trouver le bon rythme pour se réveiller en pleine forme.

Il ne faut pas attendre de miracles d'un traitement aux oligo-éléments, mais il peut néanmoins contribuer à rééquilibrer l'organisme.

En effet, ces éléments facilitent l'assimilation et la transformation des aliments, nous aident à nous protéger contre les infections, et participent à de nombreux métabolismes. Une insuffisance en fer, la plus connue des carences en oligo-éléments provoque une anémie, tandis qu'un manque de cuivre est à l'origine d'infections et qu'une carence en magnésium rend irritable.

On peut utiliser les oligo-éléments en traitement d'appoint pour surmonter les infections hivernales, ou les employer en traitement de fond pour équilibrer l'état général.

Voici des exemples d'utilisation :

- **Fatigue matinale :**
  Cuivre, argent, sélénium ;
- **Fatigue nerveuse (stress, surmenage) :**
  Manganèse, cuivre.
- **Fatigue consécutive à une infection (grippe) :**
  Cuivre, or, argent, sélénium.

L’apparition des neuroleptiques a profondément bouleversé la thérapeutique psychiatrique des troubles les plus sévères et les plus invalidants : les psychoses. Avec eux, la psychiatrie sortait d’une longue période asilaire ou contention et traitements physiques étaient les seuls moyens disponibles. Le premier neuroleptique, la chlorpromazine (*Largactil*), est apparu en 1952. Son introduction en thérapeutique s’accompagnait de la naissance d’une nouvelle discipline : la psychopharmacologie [1].

La fatigue et les plantes

La lutte contre la fatigue passe avant tout par l'élimination des causes, lorsqu'il s'agit d'une maladie infectieuse ou d'un manque de récupération. Vous pouvez toutefois vous faire aider par quelques plantes.

- LES TISANES DE NOS GRANDS-MÈRES

Les plantes plus connues pour leurs propriétés toniques sont les suivantes : le thym, la sarriette, le cassis, la gentiane, le colombo,, la cannelle et le cynorhodon. Vous pouvez également utiliser des plantes aux vertus antidépressives, comme le basilic, la sauge, la camomille, la mélisse, ou des plantes qui améliorent le sommeil, comme la valériane, le tilleul, le houblon ou le coquelicot.

- LA GRAINE DE KOLA

Le kola est un arbre africain, ou, plus généralement, tropical. Les Africains mâchent la graine de kola pour combattre la fatigue et stimuler les muscles. L'action tonique de la Kola est due essentiellement à la forte concentration de caféine et de théobromine dans la graine. La kola est intéressante dans tous les types de fatigue, physique et intellectuelle.

- LE GUARANA

Les Indiens d'Amérique du sud utilisent depuis longtemps le guarana pour lutter contre la fatigue. Il s'agit d'un fruit de la forêt amazonienne, séché et réduit en poudre. Il est célèbre pour ses vertus tonifiantes générales (il est réputé au Brésil

pour être un aphrodisiaque) et son action sur le système cardio-vasculaire et digestif.

- LE GINSENG

Il est connu et employé par les Chinois depuis des millénaires. Ils l'utilisaient comme aphrodisiaque et comme élixir de longévité. Le ginseng est arrivé en Europe dès le XVIe siècle. Il possède des propriétés stimulantes, augmente la résistance de l'organisme à la fatigue. Il serait également efficace pour renforcer les défenses immunitaires. Les études laboratoire ont montré une action tonique de la plante, améliorant les performances physiques et intellectuelles, aussi bien chez les jeunes que chez les personnes âgée. Le ginseng permettrait également d'abaisser le cholestérol sanguin. La façon la plus pratique de consommer cette plante est de prendre des gélules, vendues en pharmacie (Ginsatonic).

Le syndrome de fatigue chronique est né au milieu des années quatre-vingt. Officiellement, il touche 100 000 personnes environ aux États-Unis (et plusieurs millions d'après les associations), et il est devenu une maladie prestigieuse parce qu'il frappe des personnalités comme la chanteuse Cher. On a soupçonné le président des États-Unis, Bill Clinton, d'être atteint de ce mal mystérieux.

C'est effectivement une maladie énigmatique qui se manifeste brutalement par l'apparition d'une fatigue, empêchant les patients de travailler ou de mener une quelconque activité. Elle atteint souvent les personnes qui ont une activité très intense, comme par exemple les jeunes banquiers new-yorkais. D'où son surnom de "grippe des yuppies".

Mais, hormis la fatigue, qui peut durer des années, ce syndrome ne s'accompagne pas d'autres signes : pas de baisse de l'état général, pas de fièvre, seulement un état dépressif bien compréhensible.

Longtemps l'on a pensé qu'il était provoqué par le virus d'Epstein-Barr, agent de la mononucléose infectieuse. Mais il a été mis hors de cause. Récemment, l'on a suspecté le virus de la roséole, qui engendre habituellement une maladie bénigne de la petite enfance.

Cette théorie virale est surtout en vigueur aux États-Unis. En France, on lui conteste encore une réalité organique objective. Les spécialistes préfèrent expliquer cette fatigue par le stress, la dépression, les troubles chrono-biologiques.

Aux États-Unis, la dernière piste en cours est un " pseudo-sida ", parce qu'elle se manifeste par une diminution des lymphocytes CD4, les mêmes lymphocytes qui sont attaqués par le virus HIV. Mais pour l'instant, aucun virus n'a été découvert pour expliquer ce pseudo-sida.

En l'absence de preuves bien établies, il est difficile de prescrire un traitement adapté. À défaut, les remèdes sont les vitamines, une alimentation saine et de l'exercice physique, avec de bons résultats dans la majorité des cas.

II. LE SOMMEIL :

" Que se passe-t-il lorsque nous dormons ? Comment fonctionne le sommeil ? Comment bien ou mieux dormir ? Faut-il et peut-on moins dormir? Comment combattre l'insomnie ? " Autant de questions qui nous passionnent parce qu'elles concernent notre corps durant les heures où nous ne sommes pas conscients de son fonctionnement. De nombreuses heures, puisqu'il s'agit environ d'un tiers de notre vie.

La façon dont nous vivons ces heures, la quantité et, surtout, la qualité de notre sommeil conditionne très largement notre forme physique et notre équilibre psychique. C'est sans doute en comprenant mieux comment ils se déroulent que nous pourrons tirer le plus de profit de ces moments essentiels et souvent trop négligés de notre vie.

II.1. UN DOMAINE INEXPLORÉ

Des instruments d'étude ont permis de mieux connaître le sommeil dans sa complexité : L'électroencéphalogramme, qui enregistre l'activité des cellules cérébrales, l'électromyogramme qui mesure l'activité musculaire et l'électro-oculogramme qui étudie les mouvements des globes oculaires. Depuis peu, les

chercheurs qui étudient le sommeil recourent également à des systèmes vidéo et à des microphones très sensibles.

Ils recueillent la température corporelle ou exploitent les résultats des prises de sang pour analyser les modifications biologiques qui se produisent au cours du sommeil.

Cependant, nous sommes encore largement ignorants des caractéristiques du sommeil. En particulier, nous ne savons pas exactement quel est son rôle dans la physiologie de l'organisme : Certes nous avons une sensation de fatigue lorsque nous dormons insuffisamment, mais cela ne perturbe pas profondément les conditions de vie de l'organisme. D'autre part, il existe désormais au moins un médicament qui permet de supprimer le sommeil pendant un à deux jours, sans inconvénient. (Il est pour l'instant réservé à des indications très limitées). [2, 3].

II.2. À QUOI SERT LE SOMMEIL ?

Nous avons l'habitude de diviser notre vie quotidienne en deux périodes, le temps de veille et le temps de sommeil, ce dernier comptant approximativement huit heures par jour. En fait, il serait plus juste de séparer notre vie en trois périodes, si l'on en croit le professeur Michel Jouvet, grand spécialiste du sommeil : Il y a la veille, le sommeil et le rêve. Selon Michel Jouvet, nous vivons trois vies qui ont relativement peu de rapport les unes avec les autres. La plus mystérieuse des trois est le rêve, car nous sommes encore loin de connaître son rôle exact, malgré les multiples " clefs des songes " et le rôle assigné au rêve dans des théories comme la psychanalyse : Pour Freud, le rêve est la réalisation d'un désir, mais cette interprétation est fortement critiquée par les biologistes comme Michel Jouvet.

Nous ne savons donc pas encore exactement à quoi sert le sommeil, et encore moins le rêve, même si les chercheurs sont certains qu'ils ont un rôle dans la physiologie de l'organisme.

Ce rôle est d'autant plus difficile à découvrir que la privation de sommeil, chez des sujets volontaires, entraîne peu de symptômes. Certes, si nous ne dormons

pas pendant plusieurs nuits de suite, nous serons irritables, nous n'aurons pas les idées très claires, nous éprouverons des difficultés d'élocution (parler devient plus difficile) et des troubles de l'équilibre. À la longue, nous tomberons de sommeil. Mais nous ne subirons aucune perturbation physique importante, en dehors d'une légère baisse de température. Et il faut remarquer que si nous restons éveillés, volontairement, nous ne rattrapons jamais le sommeil perdu : Si vous passez une nuit blanche, vous dormirez seulement quelques heures de plus le lendemain, ou vous ferez une sieste, mais vous ne dormirez pas seize heures pour rattraper la nuit perdue.

Il est certain de toute façon que le sommeil a une fonction de récupération qui s'effectue principalement pendant la phase de sommeil lent profond.

Lors du sommeil, certaines fonctions biologiques sont à leur maximum, notamment la production d'hormones de croissance pendant l'enfance et l'adolescence. C'est pourquoi le besoin de sommeil à cet âge est important et doit être absolument respecté. On a ainsi montré que l'on pouvait aider les enfants à grandir en les incitants à dormir plus longtemps.

II.3.Les rythmes du sommeil :

Parmi les rythmes biologiques animant les espèces vivantes, il en est un qui leur est commun : Le rythme circadien (de circa : Tour, cercle ; et dies : Jour) ou nycthéméral (de nuktos : Nuit ; et hemera : Jour) D'une période de vingt-quatre heures environ, il correspond à un cycle comprenant un jour et une nuit. Sur ce cycle se construit le rythme qui fait alterner veille et sommeil. Contrairement, pourtant, à ce que l'on pourrait imaginer, il ne provoque pas le passage brutal de l'état de veille à celui de sommeil, mais modifie progressivement l'état de vigilance.

De la même façon, notre température varie au long de ces vingt-quatre heures, selon un rythme régulier : D'une valeur minimale de 36,7°C environ à six heures du matin, notre température s'élève au cours de la journée pour atteindre à peu près 37,5°C vers dix-sept heures. On admet aujourd'hui que la température

moyenne normale du corps, au cours de la journée, est de 37,2°C et non de 37°C.

Toute cette subtile mécanique serait régie par une sorte de métronome biologique, parfois appelé l'oscillateur interne, qui est situé dans le cerveau, au niveau de l'hypothalamus. Cet oscillateur qui fonctionne sur un rythme de base d'environ vingt-quatre heures est influencé par deux types de facteurs :

- Les facteurs environnementaux, comme la lumière ;
- Les facteurs qui déterminent les rythmes d'activité sociale, par exemple l'heure du coucher, qui correspond plus à une habitude culturelle qu'à une nécessité biologique. Tous ces éléments font qu'en moyenne, chez les Français, les heures de sommeil se situent entre vingt-deux ou vingt-trois heures le soir et six ou huit heures du matin. Toutefois, une proportion non négligeable de personnes paraît déphasée par rapport à ce rythme : Ce sont les " gens du soir " qui ont le plus grand mal à s'endormir avant deux heures du matin et les " gens du matin " qui sont souvent debout à quatre ou cinq heures. Ont-ils un sommeil de nature particulière ? Apparemment non, selon les études qui leur ont été consacrées, mais il semble tout simplement que leur moment de vigilance maximale soit décalé : Vers quinze ou seize heures pour les " lève-tôt ", et vers dix-neuf heures pour les " couche-tard ". [4]

II.4. La durée du sommeil :

Combien de temps doit-on dormir ? Il faut savoir de quoi l'on parle pour répondre à cette question. Si l'on considère la durée minimale de sommeil nécessaire à la survie d'un individu, il paraît évident que les limites peuvent être repoussées à l'extrême, certaines expériences ayant montré que l'on peut rester éveillé une dizaine de jours sans trouble majeur. D'autre part, l'on peut considérer que plus on avance dans la vie et moins le besoin de sommeil est important. Ainsi le nouveau-né a-t-il besoin de vingt heures de sommeil, l'enfant de trois à sept ans de quelque douze heures, le préadolescent, de neuf heures,

l'adolescent, d'au moins huit heures (à respecter particulièrement en période de croissance aiguë) et l'adulte, de six à huit heures. Quant aux personnes âgées, il n'est pas rare qu'elles se contentent, sans inconvénient, de cinq heures de sommeil.

Bien sûr, il s'agit là de règles générales qui s'accommodent d'exceptions. Même si la moitié d'entre nous dort environ huit heures, des différences significatives existent chez les "gros" et "petits" dormeurs, pour des raisons en partie héréditaires.

Peut-on dormir moins longtemps ? La plupart d'entre nous pourraient réduire leur durée de sommeil quotidienne à six heures environ, c'est-à-dire à quatre cycles pleins, à condition de bien débuter leur nuit au moment de la soirée où les signes de pré-sommeil apparaissent, et de calculer la durée exacte de leurs cycles de sommeil pour se réveiller précisément à la fin de l'un d'entre eux. Mais l'on ne dispose pas d'arguments décisifs pour affirmer que cela n'a pas d'effet à long terme. En réalité, bien plus que la durée totale du sommeil, c'est la quantité de sommeil lent profond qui constitue le besoin essentiel.

En effet, notre sommeil ne se déroule pas de façon uniforme, mais selon des cycles.

II.5. Les étapes du sommeil :

Une nuit de sommeil est constituée d'un certain nombre de cycles qui se succèdent les uns aux autres. Chacun d'entre eux dure environ quatre-vingt-dix minutes, et notre sommeil est ainsi découpé en périodes égales d'à peu près une heure et demie. Ces périodes elles-mêmes sont divisées en plusieurs phases.

Le stade du sommeil léger ou stade 1. À l'heure habituelle où vous vous couchez, le cerveau sécrète une hormone, la sérotonine, qui provoque somnolence, bâillements, picotements des yeux. Si vous vous couchez à ce moment-là, vous vous endormez facilement. Ce stade est très court et caractérisé par de petits spasmes brusques et de petits tressaillements musculaires, tandis que le pouls et la respiration se ralentissent, deviennent très réguliers et que la

température corporelle s'abaisse. À ce moment, nous ne rêvons pas encore, seules quelques images nous traversent l'esprit, et le moindre bruit nous réveille.
Du sommeil léger au sommeil lent profond, le stade 2, beaucoup plus long, représente une étape transitoire. L'activité cérébrale se réduit, la diminution des sensations est nette, mais un bruit léger reste susceptible de provoquer le réveil.
Le sommeil lent profond véritablement installé ou stade 3. Durant cette phase, vous êtes presque totalement isolé du monde extérieur, et il est difficile de vous réveiller. Les muscles sont totalement relâchés, la température est basse et la respiration très lente et régulière. C'est dans cette période que peuvent survenir des troubles du sommeil comme le somnambulisme.

Le "sommeil paradoxal" ou stade 4, est la phase la plus étonnante :

Le corps paraît totalement détendu et les muscles relâchés comme au cours du sommeil lent profond, mais, en même temps, l'activité cérébrale est très intense. Sous les paupières, les yeux sont animés de mouvements très rapides, une érection se produit souvent chez l'homme et le clitoris de la femme augmente de volume, le pouls et la respiration sont irréguliers. Cette période de sommeil paradoxal est celle où l'on rêve de façon intense. Elle représente en moyenne 20% du temps total de sommeil pour une nuit normale, mais sa durée s'allonge à mesure que la nuit avance. Très courte lors des premiers cycles, elle peut se prolonger plus de vingt minutes lors du cinquième ou sixième. Ce qui signifie que plus nous dormons, plus nous rêvons, et inversement.
Lorsqu'ils sont réveillés au cours de cette période, la plupart des individus peuvent décrire très facilement leurs rêves ou leurs cauchemars, en évoquant des détails précis.
Cependant, le sommeil joue sans doute un rôle positif dans la mémorisation et l'assimilation des connaissances. Ainsi, certaines études ont montré que lorsque l'on fait apprendre des mots, en début de journée à un groupe d'individus, et juste avant de dormir à un autre, on s'aperçoit que c'est le second groupe qui s'en souvient le mieux le lendemain. Il faut donc bien admettre que le sommeil est un

facteur essentiel d'intégration des connaissances, dans la mesure où un bon sommeil combat le stress, qui influe sur la mémorisation.

Malheureusement, cette perspective a été abandonnée, notamment parce que la masse d'information ainsi diffusée ne pouvait être réellement retenue par l'élève totalement passif, mais aussi parce qu'il apparaissait très difficile de faire coïncider précisément le moment de diffusion des informations avec le temps exact des phases de sommeil paradoxal.

II.6. Vers un meilleur sommeil :

" Comme on fait son lit, on se couche " pourrait bien en fait se traduire par " mieux on prépare sa nuit et mieux on dort " Quelle que soit la vigueur des nuisances de la vie contemporaine, nous sommes tous en mesure de créer des conditions plus satisfaisantes pour un meilleur sommeil. Mais dans cet objectif, il faut tout d'abord mieux connaître les multiples facteurs qui interviennent dans la constitution du sommeil de qualité auquel nous aspirons tous. On peut les regrouper en trois catégories :

Les conditions biologiques, les conditions liées à l'environnement du dormeur et celles, enfin, dépendant du dormeur lui-même.

6.a. Les conditions biologiques :

Elles sont de deux ordres. Tout d'abord, il y a, bien sûr, la quantité de sommeil nécessaire. Nous avons déjà vu qu'elle dépend de chaque individu et se modifie avec l'âge. Rappelons simplement pour mémoire qu'un adulte doit dormir en moyenne six à huit heures.

Certains ne requièrent que très peu de sommeil, de deux à quatre heures par nuit (c'est l'exemple célèbre de Napoléon), d'autres ont besoin impérativement de douze heures. (c'était le cas d'Einstein)

Mais il y a aussi le rapport entre nos propres rythmes biologiques et le moment du cycle circadien que nous consacrons au sommeil. L'une des conditions essentielles est de bien respecter ces rythmes biologiques que certains d'entre

nous oublient trop souvent ou sont conduits à négliger, à l'instar des travailleurs qui " font les 3x8 ", dont le sommeil peut être altéré par ce rythme de travail.

Pour savoir quelle est la durée du sommeil nécessaire pour soi, c'est simple: Il suffit de se réveiller frais et dispos. Vous comptez vos heures de sommeil, et vous saurez ainsi si vous êtes un petit ou un gros dormeur.

Une fois votre temps de sommeil déterminé, vous pouvez essayer de modifier progressivement votre heure de réveil en agissant seulement sur le moment d'endormissement. Par exemple, si vous vous réveillez en pleine forme à six heures, couchez-vous à vingt-deux ou vingt-trois heures. Mais ne soyez pas plus royaliste que le roi : Ce sont seulement des horaires indicatifs, que vous pouvez changer facilement selon vos activités [5].

Le sommeil et le bruit

Il est préférable de dormir dans le calme et, si possible, loin du bruit. Mais des chercheurs ont réalisé, dans ce domaine, une découverte surprenante, montrant que l'absence totale de bruit est également néfaste à un bon sommeil. En effet, ils ont observé que les individus placés en isolation sensorielle, et donc sonore, ont des difficultés d'endormissement, à cause de l'anxiété que provoque cette absence d'environnement sonore. Un résultat qui pourrait se traduire schématiquement en : " Ni trop, ni trop peu de bruit ".

En réalité, dans les situations de la vie quotidienne, c'est bien le " trop de bruit " qui pose problème. La réduction des nuisances sonores ne garantit certes pas un sommeil de qualité, mais elle en constitue assurément l'un des facteurs prédominants. Il est également prouvé maintenant que le bruit est beaucoup plus nocif la nuit, pendant le sommeil, que pendant la journée, en particulier pour les enfants. Sans que nous en ayons conscience, le bruit nocturne modifie la tension artérielle et de nombreuses constantes biologiques de l'organisme.

6.b. Les conditions liées à l'environnement :

Aménagez votre environnement. Dormez dans la pièce la moins bruyante de votre appartement. Les couleurs doivent être apaisantes (bleu, vert, blanc) et le

mobilier sobre. Utilisez des lumières discrètes et indirectes et une température pas trop élevée. (18°C à 20°C au maximum) Pensez à humidifier l'atmosphère de votre chambre, surtout si vous avez un chauffage central, en posant par exemple un verre d'eau sur le radiateur. Si vous habitez à côté d'une rue bruyante, pensez au double vitrage et installez des rideaux épais qui atténueront sensiblement le bruit. Le lit peut être dur ou souple, cela n'a pas réellement d'importance et dépend des goûts de chacun. Un lit dur est préférable pour éviter les problèmes de douleur de dos. On dit souvent que l'on dort mieux si l'on s'installe la tête au nord. Rien n'est prouvé, mais vous pouvez toujours essayer.

L'importance des habitudes. Nous observons tous un rituel au moment de nous endormir : Prendre un bain, lire quelques pages, écouter de la musique. Tous ces rituels favorisent l'endormissement, surtout chez les enfants, qui ont souvent des habitudes très précises, exigeant une histoire, une peluche, une porte ouverte ou fermée, une lumière allumée ou éteinte... Respectez ces rituels qui aident les enfants à s'endormir dans le calme.

Le confort de la literie intervient de façon non négligeable. Chacun a pu un jour constater qu'il est possible de s'endormir dans pratiquement n'importe quelles circonstances quand l'on " tombe de fatigue ", mais que les réveils sont dans ce cas souvent sombres et douloureux. Pour favoriser un sommeil harmonieux, quelques règles essentielles doivent être suivies.

Les sommiers et matelas permettant d'amortir les mouvements et de compenser les creux, causés dans les matelas classiques par les points du corps les plus lourds, sont à recommander, surtout lorsque l'on dort à deux. Ainsi faut-il choisir les structures à ressorts ou, mieux encore, celles comprenant des lattes articulées, mais il n'est pas contre-indiqué d'avoir recours à des solutions moins habituelles comme les matelas d'eau, par exemple ou les " futons " japonais.

Il est préférable d'éviter les lits trop mous, qui peuvent avoir des effets néfastes sur la colonne vertébrale. Il est même conseillé aux gens qui souffrent du dos de placer une planche rigide entre le sommier et le matelas.

Il n'est pas indispensable de dormir avec un oreiller. Et lorsqu'on le désire, il faut veiller à ce qu'il ne soit pas la cause d'une torsion du cou.

Il faut avoir une liberté de mouvements suffisante et éviter notamment les lits et les vêtements de nuit trop serrés.

L'hygiène est une condition trop souvent oubliée. Pourtant, ne serait-ce que pour des raisons psychologiques, il s'agit d'un point non négligeable. Il est si agréable de se plonger dans des draps propres et sentant le frais !

La température dans la chambre doit être adéquate, répondant à la fois à des critères généraux et aux habitudes particulières de chaque individu. Certains ressentent la nécessité impérieuse de dormir la fenêtre ouverte, d'autres ne cherchent qu'à s'enfouir le plus profondément sous les couettes les plus chaudes, même en été.

Le degré d'humidité de l'air ne doit pas être négligé. Si la moiteur des nuits tropicales peut constituer une gêne, c'est en réalité plutôt la sécheresse excessive des chambres à coucher occidentales qui pose problème, notamment à cause d'un chauffage trop important. Soyez vigilant à cet égard et pensez, en particulier, à installer des humidificateurs d'air dans les chambres d'enfants.

Le degré de luminosité est également important. Certains aiment dormir dans le noir absolu, tous volets fermés, alors que d'autres préfèrent être réveillés par la lumière du jour. C'est affaire d'habitude personnelle, aucune règle n'existe en la matière. Une chambre bien hermétique à la lumière est souvent un excellent somnifère... mais souvenez-vous toutefois que certains (principalement les enfants) ont un besoin impérieux de lumière, qui leur permet de combattre l'anxiété. Respectez, dans ce cas, cette volonté, mais adoptez une source de lumière très diffuse, la moins crue possible, en bannissant le néon [6].

Le ronflement : un cauchemar pour les autres

Vous avez pris un maximum de précautions pour dormir dans les meilleures conditions possibles, vous avez une literie que tout le monde vous envie, vous avez pensé au bruit, aux couleurs, à l'hygrométrie. (Degré d'humidité dans l'air)

Bref, votre chambre à coucher est un idéal pour dormeur. Il y a un seul détail auquel vous n'avez pas pensé : votre conjoint ronfle.

Le ronflement est une infirmité terrifiante pour les autres, qui concerne environ dix millions de Français, en grande majorité des hommes. Il est dû à une vibration inspiratoire du voile du palais, et il a tendance à augmenter avec l'âge.

Le ronflement est souvent une gêne pour le ronfleur lui-même : il se réveille la bouche sèche, avec la sensation d'avoir mal dormi, et, en outre, il n'a absolument pas conscience d'empêcher les autres de dormir. Il existe, certes, de petits moyens pour empêcher l'autre de ronfler, comme siffler ou l'obliger à changer de position. Mais ils ne sont efficaces que quelques instants. [7]

QUELLES SOLUTIONS ?

Une mesure est radicale et définitive : L'intervention chirurgicale. Elle consiste à enlever la luette et une partie du voile du palais. C'est une opération sans danger et toujours efficace. Elle peut être réalisée de façon classique ou encore au laser. L'intervention classique exige une hospitalisation de deux jours environ. L'opération au laser ne demande pas d'hospitalisation, mais nécessite une dizaine de séances, souvent douloureuses. Si vous êtes pressé, il est préférable de se faire hospitaliser et opérer en une seule fois. (Vous aurez mal à la gorge pendant une dizaine de jours)

En attendant, vous pouvez également essayer un petit appareil astucieux qui vient des pays scandinaves. Ce petit appareil, le Nozovent (au prix d'environ 110 francs), est un dilatateur des narines. Il s'agit d'un petit objet souple, en plastique, que l'on introduit dans celles-ci. Il repose sur la peau et non sur la muqueuse. Il est en général parfaitement toléré par l'utilisateur, qui ne doit plus le sentir au bout de quelques minutes. Le Nozovent assure une bonne ventilation des ailes du nez, en augmentant le flux d'air de 27% environ. Or c'est souvent un apport d'air insuffisant qui cause le ronflement. Cet appareil, en favorisant une meilleure ventilation en provenance du nez, permet au dormeur de respirer bouche fermée et d'éviter ainsi le ronflement. Selon les premiers résultats, 50%

des utilisateurs disent qu'ils ronflent moins, et 20% qu'ils ont complètement arrêtés. [8]

6.c. Les conditions liées au dormeur :

Elles sont de deux types, l'un physique, l'autre psychologique.

L'exercice physique pratiqué dans la journée influe sur notre sommeil, ce qui revient à formuler cette règle d'or : Une activité sportive exercée plusieurs heures avant l'endormissement est un excellent moyen de favoriser le sommeil et de vaincre l'insomnie, mais un exercice physique intense accompli peu de temps avant de s'endormir est, en revanche, néfaste.

Les repas trop importants, trop gras et/ou trop alcoolisés sont à éviter le soir. En effet ils entraînent une digestion longue et difficile, préjudiciable à un bon sommeil.

Le café d'après-dîner est également à éviter, mais il n'est pas rare que les personnes qui assimilent lentement la caféine soient conduites à s'abstenir de café également dès le milieu de l'après-midi, voire même, parfois, dès le déjeuner. À un degré un peu moindre, il en est de même pour le thé, et toutes les boissons à base de cola (Coca-Cola, Pepsi-Cola) qui sont aussi des excitants. Le chocolat et l'orange peuvent également être rangés dans cette catégorie. Il est donc nettement préférable de remplacer tous ces produits excitants par une tisane sédative, de tilleul par exemple.

Le tabac est également à proscrire, car c'est aussi un excitant, mais il est vrai que les gens habitués à fumer une dernière cigarette avant de dormir ont souvent les plus grandes difficultés à trouver le sommeil si elle leur manque, car elle devient, pour l'organisme, une sorte de signal précédant l'endormissement. Faute de ce signal, le sommeil est parfois difficile à trouver.

Les conditions psychologiques sont sans doute encore plus déterminantes. Pour pouvoir trouver le sommeil, il faut être le plus détendu, le plus serein possible. Toute activité intellectuelle intense, tout conflit, tout sujet de préoccupation est un obstacle à l'endormissement. Il faut libérer au maximum son esprit de tous les

sujets de préoccupation qui ont émaillé la journée. Quelques pages de lecture peuvent contribuer à marquer cette rupture avec le monde extérieur, favorisant ainsi l'endormissement.

6.d. Vers un meilleur sommeil : le réveil

Parce qu'ils refusent, consciemment ou non, d'affronter les problèmes de la journée ou pour bien d'autres motifs, beaucoup d'entre nous ont des difficultés à sortir du sommeil, même en cas de sommeil qualitativement et quantitativement satisfaisant. Vous pouvez suivre quelques conseils qui vous rendront les matins plus faciles.

La règle d'or en la matière est d'adopter un réveil en douceur. Votre organisme a tourné au ralenti pendant la nuit, laissez-le progressivement reprendre son rythme de croisière. Évitez, à la première sonnerie du réveille-matin, de vous précipiter sous une douche froide. Si vous pensez qu'il s'agit de la meilleure façon de bien démarrer la journée, votre organisme, lui, n'est pas de cet avis ! Alors, soyez à son écoute. Faites comme les chats, étirez-vous longuement pour redonner à votre corps sa plasticité et sa souplesse. Prévoyez, s'il le faut, de vous réveiller quelques minutes plus tôt, pour avoir le temps de vous livrer à ce démarrage en douceur [9].

LUTTER CONTRE LA FATIGUE AU RÉVEIL :

On peut connaître une sensation de fatigue lors du réveil pour plusieurs raisons : Cette impression est un signe habituel de dépression. Mais, dans les cas les plus fréquents, la raison est beaucoup plus simple : On est fatigué au réveil parce que l'on ouvre l'œil au mauvais moment.

A. SE RÉVEILLER SPONTANÉMENT

Pour bien dormir et se réveiller en pleine forme, la solution idéale est de se réveiller spontanément, sans faire appel à un moyen extérieur. (Réveil-matin, radio, etc.) En effet, si votre temps de sommeil est habituellement de sept heures, et que vous vous couchez à vingt-trois heures, vous vous réveillerez sans problèmes à six heures, frais et dispos.

Vous pouvez faire varier ces limites progressivement, en vous couchant chaque soir dix minutes plus tôt ou plus tard, afin d'accoutumer votre corps à de nouveaux horaires.

Pour bien connaître votre temps de sommeil, faites l'expérience pendant les vacances : Endormez-vous quand vous en ressentez l'envie et observez à quelle heure vous vous réveillez spontanément. Vous remarquerez dans la plupart des cas que vous vous réveillez de bonne heure, vers cinq ou six heures, en ayant l'impression d'être en pleine forme et de n'avoir plus du tout sommeil. Si vous vous rendormez et vous réveillez une heure plus tard sous l'influence d'un facteur extérieur (bruit, chaleur) vous constaterez une impression de fatigue, comme si vous aviez très mal dormi toute la nuit. [10]

B. RESPECTER LES CYCLES DU SOMMEIL

La raison de ce phénomène est simple. Dans le premier cas, vous êtes réveillé à la fin d'un cycle de sommeil paradoxal, ce qui est normal, parce qu'il précède le réveil spontané. Dans le deuxième cas, vous vous êtes réveillé pendant un cycle de sommeil lent. L'idéal, pour ouvrir l'œil, est d'attendre la phase de sommeil paradoxal suivante : Dans l'exemple ci-dessus, si vous vous réveillez en pleine forme à cinq heures, il faut attendre six heures et demie ou sept heures pour retrouver cette "forme".

Il est évident aussi que tout dépend de l'heure du coucher. Si vous vous couchez trop tard, ce calcul ne sert à rien. Cependant, vous pouvez réaliser une expérience similaire le soir : Vous commencez à bâiller et à avoir les yeux qui picotent à vingt-deux heures par exemple. Si vous vous couchez à ce moment-là, pas de problème : Vous vous endormez du sommeil du bienheureux. En revanche, si vous résistez à l'envie de dormir, vous observerez que vers vingt-deux heures trente vous êtes en pleine forme et que l'envie de dormir a complètement disparue. Si vous vous couchez à ce moment-là vous aurez des difficultés à entrer dans le sommeil. Comme pour le réveil, il est préférable d'attendre un nouveau cycle et une nouvelle envie de dormir.

6.e. Vers un meilleur sommeil : la sieste

La sieste correspond-elle à un besoin ? Permet-elle d'obtenir ensuite une meilleure efficacité et une capacité de concentration plus grande ? Ne risque-t-elle pas d'entraîner des troubles du sommeil, le soir venu ?

Il semble bien que la sieste constitue une période de sommeil à la fois naturelle et utile, même lorsqu'elle n'est pas proche du repas du midi. La sieste est peut-être d'ailleurs plus profitable en milieu d'après-midi qu'à son début.

Il s'agit, quoi qu'il en soit, d'une période très riche en sommeil lent profond, le véritable sommeil récupérateur. La sieste améliore les performances et la concentration dans les heures qui suivent. Elle ne provoque pas d'insomnie le soir, à condition qu'elle ne soit pas trop longue, et qu'elle ne soit pas pratiquée trop assidûment par les personnes âgées ou celles qui souffrent déjà d'insomnie. (En particulier par difficulté d'endormissement)

Ainsi peut-on plaider sans complexe en faveur de la sieste... au nom d'un meilleur rendement professionnel ! [11]

II.7. Les troubles du sommeil

7. a. l'insomnie

Le trouble du sommeil de loin le plus fréquent est, bien entendu, l'insomnie. Elle touche actuellement près d'un quart de la population adulte, deux fois plus souvent les femmes que les hommes, et d'autant plus que l'on avance en âge.

Comment peut-on définir l'insomnie ? Sans doute comme " un défaut du sommeil dont le sujet se plaint ", ce qui conduit d'emblée à exclure les " petits dormeurs " qui se contentent de 4 ou 5 heures sans souffrir ni s'en plaindre, pour inclure, en revanche, ceux, assez nombreux, qui se plaignent de mal et peu dormir, mais dont on constate qu'ils dorment, en réalité, huit heures d'un sommeil de qualité.

Si elle apparaît donc parfois comme un phénomène subjectif, l'insomnie est bien souvent un trouble réel caractérisé par des difficultés à dormir ou un sommeil " non-récupérateur ". Il est bien évident que chacun peut être, un jour ou un autre,

sujet à l'insomnie. Mais le véritable problème surgit quand elle devient chronique. Elle prend alors habituellement l'une des trois formes suivantes :

- Une difficulté à s'endormir qui touche souvent les hyper ou les hypo-actifs;
- Un sommeil léger et irrégulier ;
- Une impossibilité de prolonger sa nuit au-delà de trois ou quatre heures. (Très fréquente chez les personnes âgées) Au bout de quelques temps, il n'est pas rare que l'angoisse de l'insomnie devienne le problème majeur. L'insomniaque ne peut plus dormir... parce qu'il a peur de ne pas dormir ! Ce cercle vicieux enferme progressivement sa victime, il faut l'aider à s'en sortir.

Le premier à pouvoir le faire, c'est l'insomniaque lui-même : Le plus souvent le phénomène répond à une sous-activité physique et/ou intellectuelle. La meilleure réponse est alors de tenter d'augmenter cette activité grâce, par exemple, à la pratique régulière d'un sport. Le sommeil est destiné à " récupérer ", encore faut-il avoir dépensé quelque énergie !

La réponse à l'insomnie doit, dans un premier temps, faire la part telle aux remèdes naturels. C'est notamment là que tous les conseils évoqués plus haut pour un bon sommeil peuvent être précieux. On peut également recourir aux diverses plantes somnifères, qui ne sont pas toujours d'une efficacité remarquable, mais ont l'avantage de ne pas présenter, généralement, d'effet indésirable.

Mais toutes ces réponses " naturelles ", qui peuvent combattre des insomnies légères et passagères, trouvent malheureusement leurs limites devant des insomnies chroniques rebelles. Il est alors temps de passer aux médicaments. [12]

7.b. Les parasomnies

Les parasomnies sont des anomalies du sommeil, fréquentes chez les enfants. Les plus connues et les plus spectaculaires sont le somnambulisme, les terreurs nocturnes et l'énurésie.

Le somnambulisme est une affection fréquente : On estime que 15% des enfants ont fait au moins une fois un accès de somnambulisme au cours de leur vie. Il est plus fréquent chez les garçons, apparaît à l'âge de 4 ans, et, en règle générale, disparaît à la puberté. Il y aurait souvent des antécédents familiaux. Dans sa forme typique l'accès de somnambulisme survient une à trois heures après l'endormissement, et peut se répéter deux à trois fois dans la même nuit. L'enfant se lève, a les yeux grands ouverts, mais ne paraît pas voir. Le visage est inexpressif, la déambulation lente, souvent maladroite. Au cours de l'accès de somnambulisme il peut arriver à accomplir des actes assez élaborés, comme manger, se servir à boire, etc. Il est parfaitement docile, et se laisse facilement reconduire dans son lit ; quitte à se relever un peu plus tard. L'épisode dure en général de quelques minutes à une demi-heure. Le somnambulisme ne présente pas de danger, sauf dans des formes plus rares, appelées somnambulisme à risque, où l'enfant court un danger appréciable. (Risque de chute).

Les terreurs nocturnes sont également des anomalies du sommeil de l'enfant. Elles surviennent une à trois heures après l'endormissement, l'enfant s'assoit brusquement, et se met à hurler. Il transpire beaucoup, son cœur bat très vite et il respire rapidement. On ne peut pas le réveiller et il se rendort de lui-même quelques minutes plus tard. Le lendemain il n'a aucun souvenir de cette crise. Dans les deux cas, un traitement n'est pas forcément nécessaire, sauf si l'enfant court un réel danger au cours de ses déambulations nocturnes. Il faut cependant à veiller à ce que ces enfants, souvent anxieux, dorment suffisamment. En cas de nécessité, le traitement fait appel à des antidépresseurs comme le Survector ou à des anxiolytiques comme le Valium ou le Temesta.

L'énurésie, c'est-à-dire le fait d'uriner au lit, est aussi un trouble du sommeil. C'est une affection fréquente, surtout chez les garçons, puisque 15% des enfants sont énurétiques à l'âge de 5 ans.

7.c. L'hypersomnie

Il y a les gros dormeurs et les petits dormeurs, mais il y a aussi les hypersomniaques. Ce ne sont pas des personnes qui font des nuits plus longues que les autres : ils peuvent au contraire dormir peu la nuit, mais ils s'endorment à tout bout de champ, tout au long de la journée. La maladie la plus courante, qui affecterait une personne sur mille à des degrés divers, est la narcolepsie.

Les personnes souffrant de cette maladie, les narcoleptiques, peuvent s'endormir plusieurs fois par jour, parfois même plusieurs fois dans la même heure. L'endormissement est très rapide, et ils ont juste le temps de s'asseoir. Au bout de quelques minutes, ils se réveillent frais et dispos... jusqu'à l'épisode suivant ! Ce n'est pas une maladie grave, mais souvent invalidante, car elle interdit de nombreuses activités, comme de conduire une voiture.

On peut essayer tous les traitements pour trouver la formule qui convient. Le traitement de cette maladie a été largement modifié par la mise au point de la molécule anti-sommeil, le Modafinil.

II.8. LE SOMMEIL ET LES PLANTES

Pour vous aider à vous endormir, essayez d'abord les tisanes et les remèdes homéopathiques. Ils ont l'avantage d'être naturels et de ne présenter aucun risque d'accoutumance.

Infusions : Verveine, fleur d'oranger, camomille, tilleul (à petites doses, car le tilleul peut devenir un excitant si vous en consommez trop).

Plantes en gélules : Valériane, Aubépine, Escholizia.

Homéopathie : Gelsémium, Ignatia, Coffea, Kalium Phosphoricum, qui agissent sur l'anxiété et peuvent aider à surmonter une insomnie. Les somnifères ont des indications

précises, et ils doivent être utilisés pendant un temps limité, uniquement sur prescription médicale [13].

II.9. Les médicaments du sommeil

Les somnifères ou hypnotiques très actifs permettent un prompt endormissement et évitent les réveils pendant la nuit.

Dans les troubles de l'endormissement, on les emploie en particulier quand l'insomnie est secondaire à des événements extérieurs récents (choc affectif, situation conflictuelle, stress). Le traitement hypnotique doit être court (une à trois semaines) et, si l'insomnie persiste, il est préférable de s'orienter vers un traitement non médicamenteux (hygiène du sommeil, relaxation, thérapie comportementale, voire psychothérapie).

Les pathologies psychiatriques provoquent des troubles du sommeil très fréquents, surtout en période aiguë (dépression, accès maniaque, bouffée délirante). Ces troubles s'atténuent avec le traitement de la maladie.

Les affections médicales et chirurgicales entraînant des troubles du sommeil sont nombreuses, notamment quand elles sont douloureuses. Le traitement de l'affection est là encore préférable à des remèdes hypnotiques.

Lors de modifications des horaires de travail et de voyages transméridiens, les hypnotiques permettent d'induire le sommeil aux horaires appropriés. Mais le traitement appelé " chronothérapie ", consistant en un déplacement progressif des horaires de sommeil (et, en conséquence, des horloges biologiques de l'individu) peut être utilisé. [14]

Cependant, les hypnotiques présentent des inconvénients : Ils réduisent les phases de sommeil lent et de sommeil paradoxal et peuvent créer un état de dépendance.

II.9.a-CLASSIFICATION :

Trois grandes classes de médicaments agissent sur le sommeil :

A- LES BARBITURIQUES :

Ce sont les plus anciens des médicaments du sommeil. Ils sont tous reconnaissables à leur terminaison en " al ", à l'instar de leur plus célèbre représentant, le Phénobarbital.

S'ils sont indéniablement efficaces contre l'insomnie, leurs inconvénients sont assez importants pour qu'ils soient à l'heure actuelle pratiquement abandonnés. Ils sont très toxiques et perdent peu à peu leurs effets, ce qui oblige à augmenter les doses. Leurs victimes (parfois célèbres, comme Marylin Monroe) furent malheureusement nombreuses. Ils ne doivent plus être employés contre l'insomnie, sauf en de rares exceptions.

Leur utilisation au long cours a, en effet, engendré de graves problèmes, en raison des risques de toxicomanie qu'ils provoquent. Il faut aussi se méfier des produits phytothérapiques contenant des barbituriques. Le Gardénal, l'Immenoctal sont les plus connus de ces barbituriques hypnotiques.

B- **Les anxiolytiques ou calmants**

Tranquillisent l'anxiété de l'insomniaque (surtout celui qui ne veut pas se coucher car il a peur de ne pas pouvoir s'endormir) et permettent un endormissement plus facile, classés en :

B.1- LES CARBAMATES

Ces somnifères classiques sont encore beaucoup utilisés et présentent peu de danger. Les plus employés sont le Mépronizine, le Supponizine et le Mérina. Ils sont tous composés à partir d'un calmant, le méprobamate, rencontré également dans un calmant très célèbre, l'Equanil [15].

B.2- LES BENZODIAZÉPINES

Médicaments les plus utilisés aujourd'hui contre les insomnies, découverts à la fin des années cinquante, ce sont avant tout des anxiolytiques, des remèdes luttant contre l'anxiété, mais qui ont aussi un effet réel sur le sommeil. Et ils possèdent l'avantage appréciable d'avoir une très faible toxicité, ce qui a fait leur succès et principalement celui de leur chef de file, le Valium. Pourtant, le

Valium, l'Halcion, le Mogadon, le Tranxène ou le Séresta ne sont pas des produits anodins qui peuvent être absorbés sans la prescription d'un médecin.
D'une part, l'on ne connaît pas parfaitement leur action sur le cerveau, et, d'autre part, ils suscitent des phénomènes de dépendance, rares et souvent modérés, mais qui peuvent entraîner des troubles à l'arrêt du traitement. Enfin, cet arrêt suscite parfois un " retour en force " de l'insomnie.
Des interrogations demeurent aussi sur l'amnésie que paraît provoquer, dans certains cas, l'emploi de benzodiazépines.
Les plus couramment utilisées sont le Noctran, le Mogadon, le Rohipnol, le Nuctalon, l'Halcion, l'Euhypnos, et le Havlane, le Normison ou le Noctamide.
Leur durée de prescription a fait l'objet d'une réglementation (arrêté du 7 octobre 1991) : Durée de prescription limitée à un mois renouvelable, pour éviter les prescriptions au long cours, et seulement deux semaines pour l'Halcion.

C-LES AUTRES SOMNIFÈRES

Le troisième groupe rassemble les autres médicaments utilisés contre l'insomnie. On y trouve les phénothiazines : **neuroleptiques** employés parfois à faible dose pour combattre l'insomnie (Largactil, Nozinan), des anti-allergiques (Phénergan) ou **certains antidépresseurs**.
Ces antidépresseurs agissent sur l'insomnie et la fatigue matinale du déprimé.
Quand aux neuroleptiques, tous ces médicaments étaient couramment utilisés il y a vingt ou trente ans, en particulier devant les difficultés d'endormissement du nourrisson : quelques gouttes de Phénergan... et le problème était résolu. Une telle attitude et ce type de produits sont à présent formellement déconseillés.

II.9.b-QUE FAUT-IL PENSER DES SOMNIFÈRES ?

Ils peuvent, lorsqu'ils sont employés temporairement et avec parcimonie, être d'un grand secours aux insomniaques. Encore faut-il bien connaître leurs caractéristiques...

Le sommeil provoqué par les hypnotiques n'est pas naturel : il modifie la structure du sommeil, en diminuant la durée des deux stades les plus importants, le sommeil paradoxal et le sommeil lent profond.

Quel que soit le soin apporté à l'étude des doses nécessaires et du temps d'élimination du produit par l'organisme, des effets se font toujours sentir après le réveil, amoindrissant ainsi la qualité de la concentration et de la production intellectuelle et physique des utilisateurs d'hypnotiques.

L'effet des hypnotiques, benzodiazépines comprises, se réduit avec le temps.

De ces remarques, on peut tirer les règles d'emploi des hypnotiques, ou somnifères :

- Ils ne doivent être utilisés qu'après prescription par un médecin. Il faut se méfier des " conseils amicaux " incitant à employer tel ou tel " produit miracle ".

L'usage des somnifères ne doit en aucun cas devenir une habitude. Ils provoquent, en effet, lors de l'arrêt du traitement, une dépendance, avec phénomène de sevrage (Manque). Vous ne devez jamais prendre de médicaments sans l'avis de votre médecin, qui, d'autre part, ne pourra vous en prescrire que pour une durée d'un mois au maximum. (Parfois moins) Dans tous les cas, il préférera détecter la cause de l'insomnie, souvent facile à soigner sans somnifères.

La France détient le record d'utilisation des produits somnifères : Chaque jour, y sont consommés environ dix millions de médicaments contre l'insomnie ! Multiples, on peut les regrouper en différentes catégories : Les barbituriques, les carbamates, les benzodiazépines, et un groupe " fourre-tout " dans lequel on place ceux qui n'appartiennent pas aux précédentes variétés.

Le traitement doit avoir une durée limitée, la plus courte possible.
L'arrêt du traitement doit être progressif

Les enfants doivent être le plus possible préservés de ces produits [16].

- ATTENTION DANGER

La toxicité des hypnotiques est accrue chez les sujets âgés. En cas de nécessité, il faut des doses réduites et des produits rapidement assimilés.

II.9.c-Les effets secondaires des hypnotiques

Ils ne sont pas systématiques. Il s'agit de difficultés à se réveiller, de troubles au réveil (nausées, céphalées), d'une tendance à la somnolence, d'une baisse des performances. Dans le cas des benzodiazépines à métabolisme rapide, surgissent parfois des troubles de la mémoire antérograde (oubli de souvenirs postérieurs à la prise d'hypnotiques). Ces troubles de la mémoire, très rares, ont notamment été mis en évidence lors de faits-divers, en particulier dans des cas de viols : les victimes avaient souvent été " droguées " avec des somnifères et de l'alcool.

Hypnotiques et conduite automobile :

Des professionnels dont la vigilance est requise à chaque instant, tels que les conducteurs de véhicules, doivent employer ces produits avec beaucoup de prudence.

Leur usage est aussi fortement déconseillée en cas de prise d'alcool.

Un état de dépendance :

Peut être créé par les somnifères, et en particulier, les barbituriques (mais aussi, dans une moindre mesure, les benzodiazépines).

Il comprend deux aspects :

- **Dépendance psychique :**

Le patient désire éprouver les effets du médicament, même s'il n'en a plus besoin.

- **Dépendance physique :**

Elle se manifeste par un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du médicament. Quand cette dépendance apparaît, le sevrage s'avère indispensable et doit être très progressif pour éviter le syndrome de sevrage (exacerbation de l'insomnie, anxiété, troubles de l'humeur, asthénie, douleurs abdominales, nausées, crampes musculaires, tremblements, température, modifications de la tension artérielle).

Le syndrome de sevrage est moins fort et moins intense avec les benzodiazépines qu'avec les barbituriques.

Une manifestation possible, lors de l'arrêt du traitement, est le syndrome de rebond d'insomnie qui survient dès la première nuit et dure habituellement trois ou quatre jours.

II.9.d-Comment choisir un somnifère ?

Les barbituriques ne sont plus prescrits en première intention en raison de leurs effets indésirables (risque de dépendance, toxicité). Les benzodiazépines et les molécules plus récentes sont des produits efficaces qui offrent une grande sécurité d'emploi.

Voici les quelques règles que vous devez respecter :

- Le traitement doit s'effectuer à faibles doses.
- Le patient doit être très bien informé des effets indésirables possibles et des inconvénients d'un traitement prolongé.
- Le traitement médicamenteux doit être impérativement complété par des mesures d'hygiène de sommeil.

Une prescription continue ne doit pas excéder quelques semaines. De nombreux troubles du sommeil et du réveil peuvent être ainsi améliorés en retrouvant l'horaire du lever " d'avant l'insomnie ", en bannissant les grasses matinées. Si vous vous levez tous les jours à la même heure (de préférence de bonne heure), vous apprenez, sans médicament, à reconstituer votre " horloge biologique ". Par la suite, c'est elle qui vous fera signe en vous avertissant qu'il est l'heure d'aller se coucher. C'est pourquoi l'arrêt d'un traitement hypnotique, qu'il soit de courte durée ou prolongé, doit être progressif.

La majorité des troubles du sommeil, même d'aspect chronique, sont améliorés ou guéris par des mesures d'aménagement du sommeil et une utilisation courte ou intermittente d'hypnotiques. Leur emploi, peu fréquent, en cas de besoin, permet de rassurer de nombreux insomniaques anxieux, qui redoutent la perspective d'une mauvaise nuit [17].

III. LES NEUROLEPTIQUES :

II.1. HISTOIRE DE LA chlorpromazine ou chloro-3-(diméthylamino-3'propyl)10-phénotiazine :

Dérivé du noyau de base phénothiazinique, eut une importance historique à divers titres. Elle s'imposait comme le premier médicament neuroleptique, molécule de référence de la psychopharmacologie naissante et une première grande victoire de l'industrie pharmaceutique française, en concurrence avec sa grande voisine allemande et, qui plus est, cette découverte venait de son entreprise emblématique, la société des usines chimiques Rhône Poulenc. L'emploi de la chlorpromazine, proche de la prométhazine, fut le fruit d'une conjonction heureuse entre la créativité d'un chirurgien de la Navale, Henri Labori (1914-1995), l'écoute d'un industriel, Spécia, filiale du groupe Rône-Poulenc, et le désarroi d'une discipline clinique, la psychiatrie.

Les progrès de la psychiatrie dans le domaine des grandes psychoses avaient été quasi nuls depuis Pinel, et les espoirs magnifiquement entretenus par le charisme des psychanalystes avaient été sérieusement déçus par les limites de l'étude de l'inconscient. Henri Labori poursuivait une démarche non pas psychiatrique, mais anesthésiologique. Il recherchait la combinaison idéale de différents médicaments afin de mettre au point des « cocktails lytiques » qui permettraient d'obtenir une sorte d'hibernation artificielle préventive du traumatisme (choc) préopératoire.

L'état de choc pouvait, selon lui, être prévenu par l'inhibition du système nerveux autonome, ce qui permettait de bloquer la réponse cardiaque conduisant à l'effondrement de la pression artérielle.

Simone Courvoisier et Paul Charpentier avaient mis au point quelques mois plus tôt la prométhazine (l'antihistaminique qui faisait dormir) et poursuivaient leurs travaux sur la série chimique des phénothiazines. Ils avaient constaté avec incrédulité les propriétés pour le moins inédites du résultat de leur synthèse

chimique. Alors que des souris témoins, suspendues à un fil par les pattes antérieures, arrivaient à toucher le fil de leurs pattes postérieures en moins de dix secondes, les souris traitées par la chlorpromazine semblaient rester comme paralysées sur leur fil. Il s'agissait là d'un effet bien surprenant si la chlorpromazine n'avait que des propriétés voisines de celles de la prométhazine. Il y avait sans doute autre chose.

Des contacts établis entre les laboratoires Spécia et Henri Ladorit permirent à ce dernier d'obtenir des échantillons de chlorpromazine, ce qui lui offrit l'occasion d'optimiser la composition de son cocktail lytique. La mise au point de l'association médicamenteuse Phénergan /Dolosal / Largatil fut optimisée avec pierre Huguenard dans le cadre des recherches de l'anesthésiste sur l'hibernation pharmacologique. Laborit exploita le résultat de ses travaux réalisés à l'hôpital militaire de Bizerte (Tunisie) dans le traitement du choc éclamptique, crise hypertensive gravidique dont les répercutions peuvent être dramatiques. Les résultats furent concluants, la situation de choc était beaucoup mieux tolérée avec le « cocktail » Dans la période périchirugicale, la chlorpromazine semblait également amoindrir les conséquences du choc opératoire. Outre la démonstration de la protection à l'égard du choc opératoire, le sentiment de retrouver au réveil des patients " relâchés l'incita à évoquer ces propriétés auprès de l'équipe des psychiatres du Val-de-Grâce, Joseph Hamon, Jean Paraire et Jean Velluz". Le 19 janvier 1952, ceux-ci traitèrent un patient maniaque agité. La sédation (sans sommeil) survint dés la première injection et dura plusieurs heures. Le patient put sortir du service de psychiatrie au bout de trois semaines.

Bientôt, des centaines d'autres malades allaient bénéficier de cette thérapeutique. Avec la chlorpromazine, une nouvelle approche de la maladie psychiatrique voyait le jour. Les premiers psychopharmacologues allaient devenir les Pinel du XX siècle [18].

On se plaçait dans une logique diamétralement opposée à celle de la sismothérapie. Si, dans ce dernier cas, on « organisait » le choc, dans l'autre,

au contraire, la chlorpromazine prévenait son apparition. Peu importaient les explications du mécanisme. L'important était d'agir. On comprendrait plus tard. Même si le médicament psychiatrique (en l'occurrence, le neuroleptique) fut rapidement reconnu comme assez strictement palliatif et non curatif, les essais réalisés dés février 1952 à l'hôpital Sainte-Anne, à Paris (un des plus grands centres français de psychiatrie), furent dirigés avec beaucoup d'enthousiasme. Les échantillons utilisés par Jean Delay et Paul Deniker confirmaient la redoutable efficacité de la chlorpromazine dans le traitement des psychoses (y compris les psychoses hallucinatoires chroniques) et en particulier le traitement de la schizophrénie. Le 26 mai 1952, à l'occasion du centenaire de la société médico-psychologique, les premiers résultats cliniques firent l'objet d'une communication par J. Delay, P. Deniker et H.-M. Harl : « Utilisation en thérapeutique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560 RP) »

Cinq autres publications allaient suivre dans la même année et, dés octobre 1952, la chlorpromazine était commercialisée sous le nom de Largactil, présenté comme « stabilisateur neurovégétatif » La psychiatrie changeait de siècle. L'organisation de l'institution psychiatrique en serait, bien sûr, bouleversée.

C'est presque simultanément, en Inde, qu'un autre neuroleptique allait voir le jour. Une certaine « logique industrielle » était respectée, il ne s'agissait pas d'un médicament de synthèse mais d'une substance naturelle. La réserpine fut le premier (et peut-être aussi le dernier) alcaloïde naturel utilisé en psychiatrie. La plante qui permettait de l'extraire, le ***sarpaganda*** indien, ***Rawwalfia serpentina*** (L.), est un arbrisseau dont les racines étaient utilisées depuis l'Antiquité dans la médecine orientale. De nos jours encore, des infusions de rauwolfia sont utilisées dans les pratiques populaires (Valée du Gange, région du Bihar) pour obtenir la sédation de jeunes enfants turbulents. Le traité médical encyclopédique qu'est le ***Cbaraka Sambita*** l'évoque dés

600 av. J.-C. et les colons portugais, parmi lesquels Garcia Ab Horoto, l'ont signalé lors de leur installation dans les comptoirs de l'Inde (Goa, 1563) En 1703, le père Charles Plumier, botaniste français, dénomma la plante rauwolfia en souvenir de l'explorateur allemand Léonard Rauwolf (1535 - 1596), qui l'avait décrite avec précision dés 1582.

Curieusement, cette plante ne stimula guère la curiosité des chimistes jusqu'à l'époque contemporaine, et son emploi n'avait pas été proposé en Occident. Pourtant, en 1931, à Delhi, deux chercheurs indiens, Salimuzzaman Siddiqui et Rafat Hussein Siddiqui, achetèrent au bazar de Patna quelques sacs de rauwolfia afin d'entreprendre l'extraction de ses constituants actifs. Leur démarche était identique à celle de Pelletier et Caventou cent onze ans plutôt. Leur première découverte fut celle de l'ajmaline, alcaloïde dont le nom provient de celui du fondateur de leur institut de recherche, Hakim Azmal Khan. Leurs premiers essais réalisés sur des grenouilles ne furent pas très concluants. Il fallut que d'autres purifications soient réalisées à Calcutta par Ganneth Sen et Katrick Bose, conduisant à cinq alcaloïdes différents, pour que l'on constate que le rauwolfia présentait une action anti hypertensive lors d'une prise répétée, ainsi qu'une action sédative.

A partir de cette découverte, le rauwolfia fut systématiquement étudié et sa chimie décortiquée par le laboratoire de Ram Nath Chopra au sein de l'Institut de pathologie tropicale de Calcutta. Une des conclusions auxquelles il parvint était que si l'extrait complet de la plante offrait des propriétés sédatives, aucun des alcaloïdes purifiés n'avait, isolément, de semblables effets. Il y avait donc encore un élément important qui manquait à l'appel et les travaux de purification cristallisation devaient être poursuivis. Avant qu'on ne parvienne à isoler la substance sédative, la démonstration des effets antihypertenseurs de ***Rawwalfia serpentina*** fut réalisée en 1949 par l'équipe de Rustom Jal Vakil au King Edward Memorial Hospital de Bombay, et

confirmée par la prestigieuse équipe de Robert Wilkins, directeur du département d'étude de l'hypertension artérielle. [19]

Massachusetts Général Hospital à Boston, en 1952.

L'hypertension était une chose, la Sédation une autre.

Or les effets sédatifs restaient toujours inexpliqués. La complexité des substances chimiques contenues dans la plante et qui avaient pu être cristallisées ne rendait pas le défi facile à relever. Plusieurs laboratoires industriels se lancèrent dans la bataille, dont Ciba sous la direction d'Emil Schittler, à Bâle.

On se rendit bientôt compte que, à l'instar de l'effet antihypertenseur, l'effet sédatif était long à s'installer. C'est Hugo Bein qui finalement, avec Schittler, la réserpine. Elle fut identifiée comme étant le principal acteur des effets hypotenseurs et sédatifs de ***Rawwolfia serpentina***. C'est donc en 1953 que le Serpasil fut commercialisé par Ciba. La synthèse de la réserpine était même réalisée par Robert Woodward (1917-1979) à Harvard (Etats-Unis) en 1956.

Qualifiée pour la première fois de tranquillisant (le mot ***tranquillizer*** fut inventé par F. Yonkman en 1953), la réserpine bouleversa la recherche pharmaceutique pour au moins deux raisons. D'abord, parce qu'il aura fallu dix années pour éclaircir le mystère de ses caractéristiques pharmacologiques. Ensuite, parce qu'arrivait pour la première fois sur le marché un médicament extrait d'une plante dont personne en Occident n'avait soupçonné l'intérêt et qui faisait irruption alors que la synthèse organique était devenue depuis plus de cinquante ans le maître mot de l'industrie pharmaceutique. Dés lors, des sommes considérables allaient être investies pour quadriller la terre entière, et pharmacognosistes et botanistes allèrent à la recherche des espèces qui avaient eu jusqu'alors les miracles thérapeutiques qu'elles pouvaient encore secrètement enfermer.

Malheureusement, la réserpine fut mise sur le marché au moment précis ou, dans ses laboratoires de Vitry-sur-Seine, Rhône-Poulenc misait avec bonheur

sur les phénothiazines pour révolutionner l'approche des maladies mentales et faire brillamment participer la France à la fondation de la psychopharmacologie. Leur réussite allait être complète, et durable. Ce qui explique que, de son côté, la réserpine, isolée trop tardivement, ne connut pas le succès commercial qui aurait pu, dans d'autres circonstances, être le sien.

L'enthousiasme que suscita la chlorpromazine devait stimuler la concurrence entre les laboratoires pharmaceutiques. Dés la fin des années cinquante, la psychiatrie devenait ainsi un secteur clé du développement de l'industrie du médicament. L'activité antipsychotique de la chlorpromazine une fois prouvée, il convenait de faire le tour des modifications structurales susceptibles d'améliorer les performances pharmacologiques. La structure tricyclique de la phénothiazine fut longtemps considérée comme un élément majeur de son activité neuroleptique. La substitution en position 2, là où est situé l'atome de chlore, fut également considérée comme un des éléments déterminants de la relation structure activité. Des groupements acétyle, nitrile, trifluorométhyle, etc. furent greffés, et la chaîne latérale diméthylaminométhyle, fixée sur l'azote hétérocyclique, fut, elle aussi, remplacée par d'autres structures. Malheureusement, dans leur ensemble, ces nombreuses tentatives tournèrent court du fait que, bien souvent, les nouveaux dérivés obtenus présentaient des effets indésirables extrapyramidaux, inacceptables en thérapeutique.

Dès lors, et pendant quarante ans, l'histoire des neuroleptiques ne serait qu'une succession d'améliorations hésitantes, visant essentiellement à éliminer les effets indésirables observés avec la chlorpromazine et permettant de lutter contre les formes résistantes aux traitements conventionnels de la schizophrénie. Ce furent d'abord les Danois de l'équipe de V. Peterson qui, pour le compte du laboratoire H. Lundbeck, synthétisèrent la série des thioxanthénes, pour lesquels l'azote porteur de la chaîne latérale était remplacé par un atome de carbone.

Premier dérivé, le chlorprothixéne (Taractan) arriva sur le marché en 1958. D'autres suivraient. [20]

Un autre chapitre de l'histoire des neuroleptiques allait être écrit à Beerse, non loin d'Anvers, dans les laboratoires de Paul Janssen. C'est en étudiant divers substituants de la péthidine afin d'expérimenter des dérivés analgésiques d'action proche de la morphine que Janssen s'aperçut des propriétés sédatives étonnantes d'un dérivé porteur d'un radical butyrophénone. Bizarrement, ses effets semblaient proches de ceux de la chlorpromazine. Les tâtonnements des chimistes de l'équipe permirent de produire des centaines de dérivés, tous testés sur l'animal dans le cadre d'un *screening* des propriétés neuroleptiques. On s'arrêta sur un dérivé fluoré en position para- (*p*-), l'halopéridol, qui vit à cent fois plus puissant que la chlorpromazine et, semblait-il, moins toxique. La course aux nouvelles structures était lancée, les techniques d'étude des substances psycho-actives se standardisaient progressivement autour des performances de petites souris blanches auxquelles on faisait passer des tests aussi surréalistes qu'ingénieux, et qui visaient à disséquer les composantes comportementales des petits rongeurs qu'on prenait pour modèles expérimentaux, avant que des malades ne leur soient substitués. La chronicité de la maladie laissait poindre l'existence de marchés fabuleux. Il ne restait plus qu'à les conquérir.

Roleptiques fut lié aux travaux du groupe de Justin Besançon (1901-1989), dans le cadre du laboratoire Delagrange. Alors qu'il effectuait sa thèse de doctorat ès sciences, Français Besançon (1927) mit en évidence les propriétés antiémétiques d'un dérivé du procainamide (utilisé en principe comme antiarythmique), le chloro-2 procainamide, qui pouvait lui-même conduire, par méthoxylation, au métoclopramide. On explorait ainsi une nouvelle série chimique, les benzamides substitués. La découverte des propriétés anti nauséeuses et antiémétiques des neuroleptiques avait conduit Justin Besançon à s'interroger sur la liaison qui pouvait être établie entre les propriétés

psycho-actives et les propriétés dépressives exercées sur le centre du vomissement. Une réponse pragmatique allait venir de la découverte des propriétés neuroleptiques de cette série chimique que l'on croyait seulement utile aux gastro-entérologues.

Les benzamides, modificateurs du métabolisme cérébral de la dopamine, étaient peut-être, avant tout, des substances psychotropes. Le sulpiride (Dogmatil), moins sédatif que les phénothiazines, était bel et bien le chef de file de cette nouvelle série chimique aux indications psychiatriques. Il ne fut cependant reconnu par la communauté internationale qu'au milieu des années quatre-vingt. Cet apparentement entre les propriétés neuroleptiques et les propriétés antiémétisantes avait été étudié dans le courant des années cinquante lorsque le test à l'apomorphine (médicament dérivé de la morphine, très émétisant, inducteur du vomissement par stimulation des récepteurs de la dopamine) avait été introduit dans l'étude des propriétés pharmacologiques des neuroleptiques.

Certains neuroleptiques allaient ainsi connaître, selon la volonté de leur fabricant, un « positionnement » commercial exclusivement orienté vers l'indication gastro-entérologique : ce fut le cas pour un benzamide, l'alizapride (Plitican), une butyrophénone, la dompéridone (Motilium) et une phénothiazine, la métopimazine (Vogaléne). On peut aussi évoquer le destin en demi-teinte d'un dérivé du cannabis, analogue de son principe actif, le tétrahydrocannabinol, la Nabilone. Cette étonnante irruption du haschisch dans la pharmacologie moderne a pour origine l'observation réalisée par des cancérologues américains d'une évidente protection des patients fumeurs de marijuana à l'égard des vomissements liés aux chimiothérapies anticancéreuses. C'est pour des raisons encore mal élucidées que les malades cancéreux, éthyliques, traitées par chimiothérapie, vomissent moins que les patients plus tempérants. De la même manière, on s'aperçut que certains toxicomanes pouvaient résister à l'émésis chimio-induit apparemment parce

que leur « drogue » les protégeait de la toxicité d'un médicament anticancéreux. Il n'y avait pas dans aucun de ces deux cas la moindre moralité à attendre de la pharmacologie. [21]

III.2. NEUROLEPTIQUES : DEFINITION :

Les neuroleptiques appartiennent au groupe des psychotropes. Ils s'individualisent des autres psychotropes par leur activité thérapeutique dans les psychoses. Bien qu'ils n'aient pas été, et de loin, les premiers psychotropes utilisés dans la pharmacopée, l'histoire de leur découverte a bouleversé, on pourrait presque dire créer, la psychopharmacologie.

Leur découverte a en effet imposé l'idée qu'une substance chimique pouvait être un médicament qui avait une indication spécifique dans la pathologie psychiatrique.

- <u>Les psychoses et les névroses.</u>

Les psychoses sont fondées sur le détachement objectif des malades à l'égard de la réalité, leur impossibilité et parfois le cortège d'hallucinations qui en résulte.

Certaines psychoses sont caractérisées par des modifications de l'humeur, incluant dépression, dysphorie, irritabilité. Toutes les psychoses sont, à priori, justiciables d'un traitement par les neuroleptiques. Les manifestations névrotiques sont comparables à celles des psychoses mais à un niveau leur conférant un moindre pouvoir de dépersonnalisation. Les désordres affectifs majeurs ou maniaco-dépressifs peuvent alors être bipolaires ou non. Dans le premier cas, des périodes d'excitations et de dépressions se succèdent, accompagnées d'hypersomnies, d'anorexie, etc.

Ces troubles, souvent accompagnées de phases hallucinatoires, sont caractéristiques de la schizophrénie. Lorsque ces désordres sont marqués par des délires importants, ils peuvent être caractéristiques d'une paranoïa.

L'approche pharmacocinétique, excluant l'environnement psychoaffectif et social et rejetant de ***facto*** l'approche psychanalytique de la thérapeutique psychiatrique, fonde aujourd'hui l'essentiel de la recherche en psychopharmacologie. La nature protéique des récepteurs d'action des ligands endos ou exogènes a également conduit au développement de nombreuses études génétiques visant à explorer l'éventuel caractère héréditaire de certaines maladies psychiatriques ou neuropsychiatriques. C'est par exemple le cas de la maladie d'Alzheimer, dont on n'a pas exclu qu'elle puisse inclure un déterminant génétique, d'une manière plus générale, l'apparition d'une maladie psychiatrique pourrait peut-être être liée à une perturbation de la synthèse de la protéine réceptrice, défaillance que la biologie moléculaire permet aujourd'hui de mieux appréhender.

Le premier neuroleptique utilisé, la chlorpromazine (largactil*) a été synthétisée en 1950 par Charpentier ; Madame Courvoisier en a étudié la pharmacologie, Laborit a pressenti son rôle en tant que psychotrope.

La première étude approfondie dans les psychoses par Delay et coll. est parue en 1952.

Leur introduction en thérapeutique est survenue à un moment ou la dimension psychothérapique faisait irruption dans les institutions psychiatriques ; La conjonction de ces deux phénomènes a bouleversé l'ensemble de la psychiatrie et a entraîné le grand mouvement qui dure encore de nos jours. [22].

Si l'activité antipsychotique « globale » des neuroleptiques a été très rapidement reconnue, aujourd'hui encore le choix des faits rendant compte de leur action thérapeutique reste très difficile et très discuté. Ceci explique sans doute la variété des termes utilisés au début pour les définir : ganglioplégiques, stabilisateurs végétatifs, neurolytiques, neuroplégiques, ataraxiques, tranquillisants… Ce dernier terme adopté par les Anglo-Saxons sous la forme de « major tranquillisers » est encore à l'origine de confusions avec les anxiolytiques ou « minor tranquillisers »

Le terme de neuroleptique a été proposé par Delay en 1957, il en a donné une définition qui reste encore aujourd'hui la moins mauvaise possible. Est neuroleptique tout produit qui possède les cinq caractéristiques suivantes :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice.
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation.
- Action réductrice des psychoses aiguës et chroniques.
- Production d'effets secondaires neurologiques et végétatifs.
- Action sous-corticale prédominante.

Malgré l'apparition depuis 1952 de très nombreuses substances appartenant à cette classe thérapeutique, aucun progrès majeur n'a été réalisé par rapport aux premières substances étudiées. La thérapeutique des psychoses existe mais elle reste non satisfaisante : Les neuroleptiques ont certainement une activité symptomatique, peut-être une action sur le noyau psychotique, facilitent certainement la relation avec l'entourage, aident à une réinsertion sociale qui, à long terme, a bien évidemment un impact positif, mais ils ne « guérissent » pas les psychoses chroniques. [23].

Les modèles pharmacologiques ont permis de sélectionner de très nombreux produits, mais en l'absence de données sur le mécanisme intime des psychoses, ce sont forcément des modèles à posteriori, reproduisant chez l'animal les effets des produits déjà existants en thérapeutique.

Etant donné l'orientation actuelle des recherches, il est donc difficile d'espérer la découverte de substances actives dans les psychoses, qui soient originales par rapport aux neuroleptiques existants.

Qu'est-ce qu'un neuroleptique ?

On doit à Delay et Deniker la première définition. Toujours actuelle, de l'intérêt et des applications thérapeutiques des neuroleptiques.

Le terme générique de *neuroleptique* recouvre en fait cinq activités distinctes :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice,

- Diminution de l'agressivité et de l'agitation,
- Réduction des psychoses aiguës et chroniques,
- Effets secondaires neurologiques et végétatifs,
- Action sous-corticale prédominante.

III. 3. PHARMACOCINETIQUE

Il n'est pas possible de passer en revue, sur le plan pharmacocinétique, les nombreux représentants de la série des NL. Mais d'une manière générale, la cinétique est la suivante :

III.3.a-Absorption

Les NL étant *liposolubles* sont résorbés principalement au niveau de *l'intestin grêle* par *diffusion passive.* L'absorption digestive est bonne 70 à 90% et est d'autant plus rapide que les molécules sont plus liposolubles.

A jeun, les pics plasmatiques sont observés 2 **à 3 h** après l'ingestion de *Phénothiazines* et **4 à 6 h** pour les *Butyrophénones.*

La résorption par voie IM est plus rapide et totale (biodisponibilité>90%).

III.3.b-Distribution

La *fixation protéique* est de **60 à 90%,** elle concerne l'albumine, et accessoirement les *lipoprotéines* et les *globulines* pouvant servir de vecteurs aux NL. Les NL peuvent se concentrer au niveau des hématies.

La *fixation tissulaire* est importante, longue et prolongée. Elle concerne tous les tissus.

Les $\mathbf{V_D}$ apparents sont larges **5 à 201/Kg** pour l'ensemble des NL.

Les NL traversent la BHE et passent la barrière foeto-placentaire en raison de leur grande lipophilie.

III.3.c-Métabolisme

Les NL subissent un métabolisme *hépatique,* complexe et prédominant avec un *effet de premier passage* important pour les substances administrées per os notamment. Néanmoins, certaines réactions enzymatiques *extra-hépatiques*

(paroi intestinale) expliquent la faible biodisponibilité de certains produits (Ex. Fluphénazine) et la moindre efficacité, en règle générale, de la voie orale comparée à la voie parentérale.

Les NL peuvent subir un *cycle entéro-hépatique.*

Toute altération de la fonction hépatique modifie le catabolisme, notamment l'induction ou l'inhibition enzymatique par les médicaments associés.

Ex1: le métabolisme de Chlorpromazine suit 2 grandes séries de transformations :

- **Celles qui affectent le noyau :**
  - Réactions d'hydroxylation aboutissant à la formation d'un dérivé hydroxylé en position 7 (en position 3 et 8 aussi) dont le précurseur est une forme quinonique. Ces dérivés se prêtent à des conjugaisons notamment à l'acide *glucuronique* et accessoirement à *l'acide sulfurique ;*
  - Formation de sulfoxyde dont le précurseur est un dérivé thiazonium.
- **Celles qui affectent la chaîne latérale fixée à l'azote :**
  - N-oxydation du groupement azoté en bout de chaîne ;
  - N-déalkylation donnant la mono-déméthyl- puis la di-déméthyl-chlorpromazine ;
  - Désamination oxydative de la chaîne déméthylée avec libération de l'azote terminal et oxydation de la chaîne latérale en un aldéhyde propionique instable puis en un dérivé de l'acide propionique ;
  - β-oxydation de la chaîne aliphatique aboutissant à la Chlorphénothiazine [24].

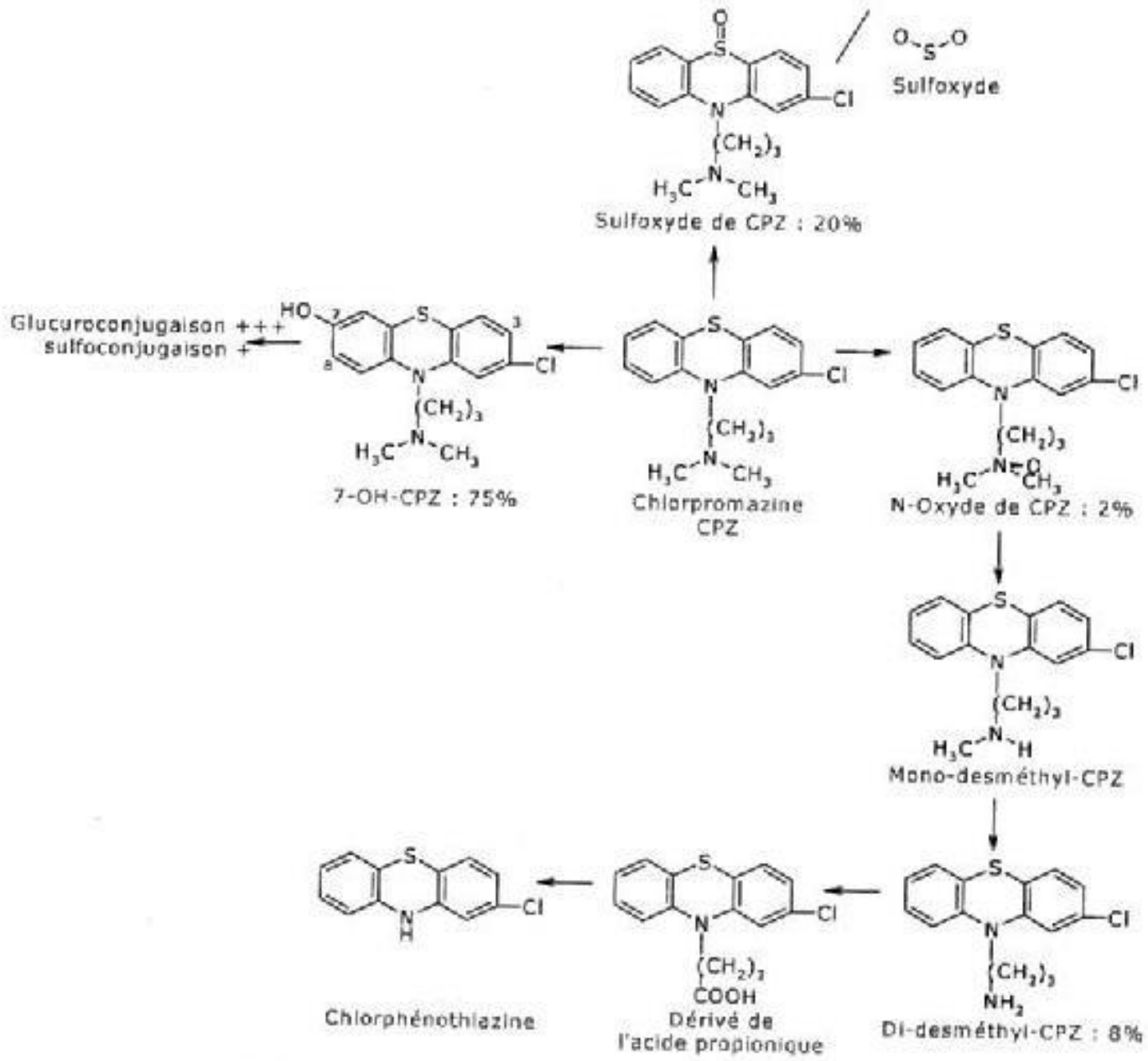
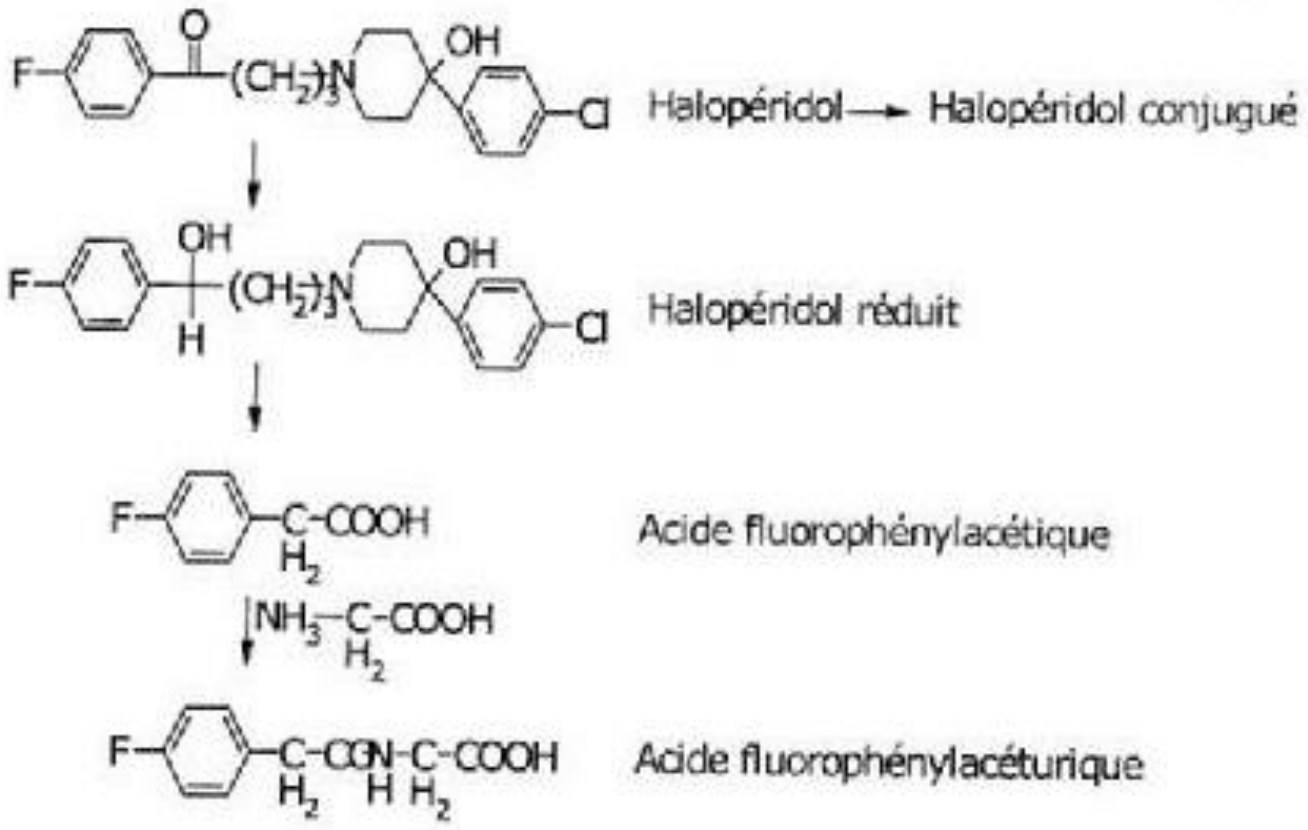


Schéma. Métabolisme de la Chlorpromazine.

Ex 2 : le métabolisme de l'Halopéridol :

Dans le sang, l'Halopéridol est accompagné d'un métabolite alcoolique plus hydrophile, *1'halopéridol réduit,* qui possède une certaine activité NL Son oxydation donne *l'acide fluorophénylacétique* qui, se conjugue au *glycocolle* pour donner *l'acide fluorophénacéturique,* principal métabolite urinaire de l'Halopéridol.



Schéma, Métabolisme de l'Halopéridol.

Ex 3 : le métabolisme du Pimozide

Le produit subit dans l'organisme un métabolisme oxydatif qui procède notamment par N-déalkylation. La molécule inchangée qui est responsable de l'activité pharmacologique du médicament, constitue moins de 1% de l'excrétion urinaire et 95% de l'excrétion fécale.

De grandes variations interindividuelles ont été signalées en ce qui concerne les concentrations plasmatiques.

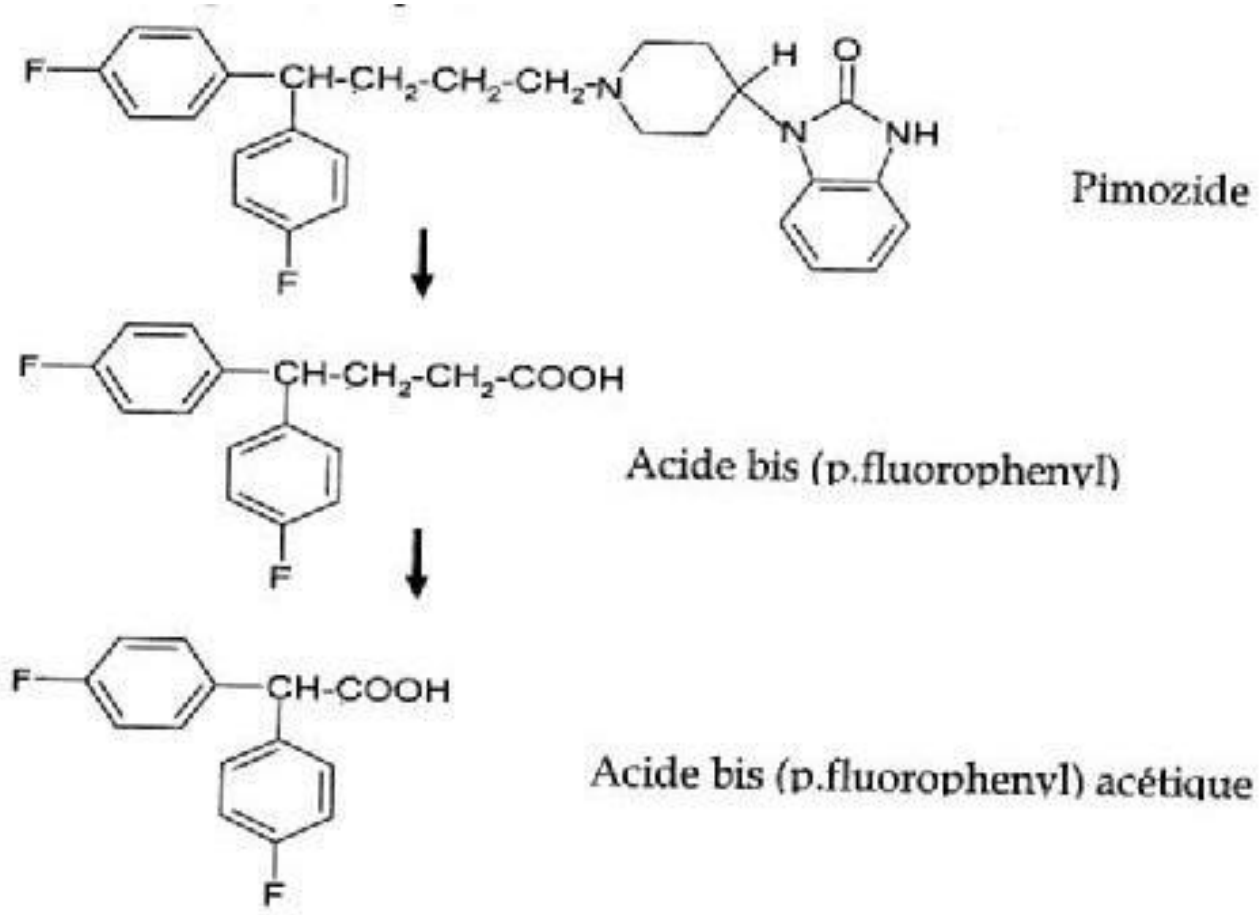


Schéma. Métabolisme du Pimozide.

III.3.d-Elimination

L'élimination, *lente* et *prolongée,* se fait essentiellement sous forme de *métabolites inactifs,* la fraction inchangée est très faible (< 1%). Elle est partagée entre les urines (à la base de la détermination colorimétrique semi-quantitative des phénothiazines) et les selles.

- **Les NL à action prolongée (NAP)**

Constituant une manière d'équivalent d'implants à délitement progressif, le principe actif possédant une fonction alcool est estérifié par un acide gras à longue chaîne carbonée et est inclus dans un véhicule huileux lentement résorbable. Ces NL sont administrés par voie IM et une hydrolyse lente libère progressivement le NL lui-même. Les durées d'action (3 à 6 semaines) paraissent sensiblement proportionnelles à la longueur de la chaîne de l'acide gras.

- **Exemple;**

✓ Penfluridol SEMAP®20mg ;

✓ L'ester énanthique de la Perphénazine TRILIFAN RETARD®100mg/ml ;

✓ L'ester palmitique de la Pipotiazine PIPORTIL L4®25mg/ml ;

✓ L'ester énanthique de la Fluphénazine MODITEN ACTION PROLONGÉE°25mg/ml et l'ester décanoïque MODECATE®25mg/ml.

Les avantages les plus évidents sont la simplification des modalités du traitement au long cours *(prises espacées)* et la certitude de l'observance thérapeutique (facteur pronostique essentiel dans la schizophrénie).

III.4.Pharmacodynamie :

III.4.a-RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

L'étude des mécanismes biochimiques concernant les psychoses est actuellement en plein essor.

Nous ne développerons pas les diverses théories en détail, mais il est important de savoir sur quels postulats elles reposent, en particulier la théorie dopaminergique.

Les neuroleptiques améliorent les psychoses, et tous les neuroleptiques connus et efficaces dans cette indication ont des propriétés anti- dopaminergiques au niveau du système nerveux central. C'est donc en étudiant les structures dopaminergiques (Wise et Stein, 1973) les effets des neuroleptiques sur ces structures, les réactions comportementales dépendant de ces structures chez des animaux neuroleptisés ou pas, qu'on arrivera à approcher le mécanisme biochimique de la ou des psychoses.

Or, l'animal psychotique n'existe pas, même si les pharmacologues ont pu, connaissant l'effet de certaines substances chez l'homme, construire à posteriori des modèles satisfaisants. Ces modèles répondent bien logiquement à l'hypothèse dopaminergique puisqu'ils emploient des neuroleptiques.

On espère qu'elles déboucheront sur un progrès dans la connaissance des psychoses.

Ces restrictions faites, un faisceau d'arguments plaide effectivement en faveur d'un rôle de la dopamine.

III.4.b-PHARMACOLOGIE DES NEUROLEPTIQUES

Tous les neuroleptiques ont un effet anti-dopaminergique. Certains, comme la réserpine, agissent sur les vésicules synaptiques (Lewis, 1963) et modifient ainsi le stockage et la phénothiazine, les butyrophénones, les thioxanthènes, bloquent le récepteur post-synaptique. Les substances capables de stimuler directement ou indirectement les récepteurs dopaminergiques sont aussi capables, à des degrés divers, d'induire chez l'homme des réactions proches de certains comportements psychotiques ou de réactiver des psychoses bien équilibrées. (amphétamine, apomorphine, lévodopa…) Les substances qui appartiennent à une même série chimique où existent des neuroleptiques et qui n'ont pas non plus de propriétés antipsychotiques [40].

III.4.c-NEUROCHIMIE DES VOIES DOPAMINERGIQUES

De nombreuses voies dopaminergiques ont été mises en évidence dans le système nerveux central.

- ***Voie nigronéostriatale***

Impliquée dans la motricité involontaire, cette voie est la mieux étudiée, et l'on peut affirmer que le blocage des récepteurs post-synaptiques par les neuroleptiques, à ce niveau, est responsable d'un de leurs principaux effets secondaires : le syndrome extrapyramidal.

- Voie tubéro-infundibulaire

Cette voie est sans doute importante pour la sécrétion des gonadotrophines et pour la régulation hormonale. Elle est probablement à l'origine des troubles endocriniens provoqués par les neuroleptiques et de l'hyperprolactinémie.

- Voie mésolimbique

La voie mésolimbique et les récepteurs corticaux, en particulier dans la région frontale, sont en cours d'étude. La confrontation des résultats biochimiques avec ceux de la neurophysiologie et de la psychophysiologie devrait préciser assez vite le rôle de ces voies, grâce aux techniques comportementales (réflexes conditionnés), aux lésions, aux techniques d'auto stimulation.

III.4.d-PSYCHOLOGIE

Les neuroleptiques facilitent l'habitude, (ou l'indifférence ?) ils abolissent les réflexes conditionnés et l'auto stimulation. Suivant l'interprétation que l'on veut en donner, on peut ainsi expliquer une action thérapeutique ; les schizophrènes ayant une habituation lente, une hypersensibilité aux stimuli externes et internes. L'hallucination fait alors référence à un comportement conditionné. On peut aussi conclure que cet ensemble de propriétés est à l'origine d'un effet secondaire : l'indifférence.

Certains neuroleptiques « incisifs » sont cependant capables de bouleverser l'apparente indifférence des hébéphrènes. Ce sont les mêmes neuroleptiques qui,

peu sédatifs, ont tendance, lorsqu'ils sont prescrits de façon chronique, à provoquer l'apparition de dyskinésies tardives. A dose convenable, on pense qu'ils sont capables de bloquer des récepteurs dopaminergiques pré-synaptiques, provoquant ainsi un hyperfonctionnement dopaminergique dont le rôle fonctionnel est l'un des sujets de recherche actuelle.

Pour des raisons évidentes, les seules études qui pourraient trancher ne peuvent être réalisées.

Enfin, même dans l'hypothèse purement psychogène des psychoses, on n'imagine guère qu'une pathologie durable n'entraîne pas les modifications biochimiques correspondantes. [25]

III.5. Propriétés thérapeutiques et indications :

Actions fondamentales :

En raison de la spécificité d'espèce des psychoses propres à l'homme, aucun modèle animal satisfaisant ne permet de les simuler. En revanches, diverses préparations et tests expérimentaux autorisent une caractérisation des divers effets propres aux neuroleptiques :

- Modification du comportement : chez l'animal, les faibles doses entraînent une réduction du comportement d'exploration ; l'augmentation des doses se traduit par un ralentissement locomoteur et une indifférence aux stimuli extérieurs ; les réflexes non conditionnés persistent, mais les réflexes conditionnés acquis disparaissent ; à fortes doses, l'effet des neuroleptiques chez l'animal se traduit par des actions principalement neurologiques, mais sans induction de sommeil ni effets anesthésique ;
- Action sur l'agressivité : il est possible d'accroître l'agressivité des animaux de laboratoires en les plaçant dans des conditions particulières de stress. Les neuroleptiques exercent un effets « *anti-agressif* » dans ce modèle ;
- Effets neuroleptiques : apparaissant aux fortes doses chez l'animal (singe et rat ont été les plus étudiés dans ce cadre) et se caractérisant par une absence d'initiative motrice et une acceptation des postures imposées (catalepsie) ;

Potentialisation des effets de tous les dépresseurs du système nerveux central, antagonisme de ceux de tous les stimulants ; actions hypothermisante et antiémétisante.

Les neuroleptiques sont essentiellement efficaces dans le traitement des états psychotiques aigus et chronique.

En pratique, l'action thérapeutique des neuroleptiques connaît trois grandes composantes : l'action sédative, l'action anti-psychotique, les effets inhibiteurs.

- ***Action sédative***

L'action des neuroleptiques sur l'agitation, majeure et caractéristique, est particulièrement précieuse dans le traitement des troubles psychiatriques aigus s'accompagnant aussi d'angoisse, de sentiment de dépersonnalisation et de troubles du sommeil.

Elle se distingue de celle des hypnotiques : le sommeil est favorisé par une régression de la tension émotionnelle et non par une diminution de la vigilance. Toutefois, aux fortes doses, certains des neuroleptiques les plus sédatifs peuvent induire directement le sommeil. Les maladies mentales s'accompagnent d'autant de souffrance que les affections somatiques.

L'angoisse, la douleur morale, la peur atteignent une telle intensité qu'elles peuvent devenir intolérables, poussant la malade au suicide. Les neuroleptiques peuvent ici soulager rapidement le patient, notamment en urgence face à un accès aigu. [26]

- ***Effets anti-hallucinatoire***

Cette action se manifeste sur les deux grandes composantes des psychoses : le délire et les hallucinations. L'effets anti-hallucinatoire est généralement le premier à apparaître, et précède de quelques jours celui s'exerçant sur les convictions délirantes. Les délires de type paranoïaque, organisés autour d'un noyau cohérent, fortement structuré dans le cadre d'une personnalité rigide, disparaissent plus lentement. L'action commence à se manifester par une diminution des éléments agressifs et revendicateurs du discours.

- ***Effets désinhibiteurs***

D'intensité variable en fonction de chaque neuroleptique, les effets désinhibiteurs sont particulièrement précieux face aux formes catatoniques et autistiques des schizophrénies, ou le malade est totalement isolé dans son propre monde, insensible à toute sollicitation extérieure, voire intérieure comme la faim ou la soif. Cette action de désincarcération permet de rétablir le contact avec le psychotique. Certes, la désinhibition peut s'accompagner de l'apparition d'un délire mais cette manifestation d'extériorisation chez un malade jusque-là inerte est déjà un signe d'ouverture au monde. Il faut toutefois surveiller l'apparition de ces recrudescences délirantes et / ou anxieuses passagères au début d'un traitement neuroleptique, notamment pour éviter que le retour à l'initiative ne s'accompagne de passages à l'acte dangereux.

L'effet désinhibiteur se traduit essentiellement par une réapparition de désirs et de projets, ainsi que par une reprise des initiatives qui tranche avec l'indifférence antérieure du malade à sa propre situation et à ses conséquences.

L'exemple de la pipotiazine.

La pipotiazine (*piportil*) constitue un bon exemple des propriétés thérapeutiques des neuroleptiques par son action puissante sur les troubles psychotiques et grâce à des formes galéniques bien adaptées aux aspects pratiques du traitement.

Le piportil, antidélirant majeur classé dans la famille pharmacologique des neuroleptiques polyvalents, fait partie de la grande famille des phénothiazines qui inaugurait la psychopharmacologie, et se classe chimiquement dans le sous-groupe des pipérazines.

La pipotiazine est globalement active sur l'ensemble des manifestations psychotiques grâce aux trois effets principaux complémentaires :

- Réduction du délire et des hallucinations,
- Sédation de l'angoisse liée au sentiment de dépersonnalisation, de l'agressivité, de l'opposition et de l'excitation,
- Levée de l'inhibition psychomotrice.

Cette action correspond bien aux effets nécessaires pour le traitement des psychoses chroniques telles que la schizophrénie, mais aussi pour celui des psychoses aiguës et des accès aigus sur fond chronique. La tolérance de la pipotiazine est satisfaisante malgré la puissance de son effet thérapeutique, et son action est plus prolongée que celle des neuroleptiques habituels.

En pratique, la pipotiazine peut être administrée par voie orale ou par voie parentérale (notamment dans le traitement des épisodes psychotiques aigue), mais également sous forme injectable retard (*PiportilL4*). Cette modalité d'administration permet d'espacer les injections de quatre semaines en moyenne, ce qui présente deux grands avantages :

- Sécurité de la prise du médicament (notamment si le malade peut- poser des problèmes médicaux-légaux),
- Grande facilité d'observance.

La forme retard est utilisée le plus souvent en relais de la voie orale. Avant de l'administrer, il est nécessaire de tester la sensibilité du malade à la pipotiazine au moyen des formes orales ou parentérales non retard de *piportil*.

Il est en effet difficile de définir d'emblée la posologie de *Piportil*, en raison des variations de la réactivité individuelle des patients au traitement. L'attitude pratique consiste donc à débuter par l'administration de 10 à 20 mg en une seule prise par jour, puis à ajuster la dose en fonction de la clinique. Après l'apparition de l'effet thérapeutique recherché, la posologie peut être réduite dans le cadre d'un traitement ambulatoire, et le relais par la forme d'action prolongée peut être envisagé. La pipotiazine illustre les progrès de la psychopharmacologie depuis l'apparition des premières phénothiazines : action thérapeutique intense sur les manifestations psychotiques, bonne tolérance, formes adaptées aux diverses modalités du traitement, hospitalier ou ambulatoire. [27]

III.6. PHARMACOVIGILANCE

Les NL sont des médicaments peu toxiques et les accidents secondaires pouvant survenir au cours du traitement ne présentent pas, en général, un état de gravité extrême.

III.6.a-Contre-indications

Myasthénie, maladie de Parkinson, glaucome ; adénome prostatique, phénomène de sensibilisation à certaines classes chimiques (accident allergique, ictères).

III.6.b-Précautions d'emploi

- **Chez le vieillard :** ne doivent pas être prescrits à fortes doses à cause du syndrome extrapyramidal et de l'état confusionnel.
- **Femme enceinte :** à éviter au début de la grossesse (risque tératogène soupçonné pour certains d'entre eux, en particulier chlorpromazine).
- **Enfants :** ne pas utiliser les phénothiazines chez les enfants au-dessus de 1 an.
- Antécédents vasculaires cérébraux, hypotension orthostatique.
- Insuffisance rénale.

II.6.c-Interactions médicamenteuses

Potentialisation des effets par :

Les barbituriques, les analgésiques centraux, l'alcool et les dérivés atropiniques.

- *Interactions avec les antidepresseurs.*

Les troubles dépressifs sont fréquemment associés aux toxicomanies. L'étude ECA qui s'est intéressée aux sujets présentant un abus ou une dépendance montre que le pourcentage de patients toxicomanes déprimés ou ayant été déprimés est élevé: 8% chez les hommes et 23% chez les femmes.

Pour Rounsaville, au moins 25 % des sujets dépendants aux opiacés souffrent d'une dysphorie chronique qui peut bénéficier d'un traitement antidépresseur,

20% manifestent une dépression majeure à l'initialisation d'un traitement de substitution tandis que 12% vont présenter une dépression majeure au cours de la cure à la méthadone.

Les antidépresseurs sont très utiles dans la prise en charge des sujets substitués et déprimés bien qu'ils soient d'un maniement difficile chez le toxicomane. Pour **Laqueille**, la moitié des toxicomanes sous méthadone peuvent relever d'un traitement antidépresseur. Cependant, il faut tenir compte du recouvrement des troubles dépressifs avec intoxication ou avec une rechute toxique.

III.6.d-Effets indésirables - incidents et accidents

Parmi les moins toxiques des médicaments actifs.

Les manifestations indésirables les plus fréquentes observées au cours d'un traitement par les neuroleptiques sont liées à leur mode d'action. d'intensité variable selon les molécules, elles se traduisent par un tableau de type parkinsonien (akinésie, hypertonie), par des hyper kinésies (impossibilité de rester immobile) ou des dyskinésies (crises oculogyres, torticolis…), troubles facilement prévenus ou contrôlés par l'administration d'un « correcteur » antiparkinsonien anti cholinergique tel que *Artane*. Les dyskinésies sont souvent d'allure hystérique, sensibles à la suggestion, et il est difficile de faire ici la part de ce qui revient à la maladie ou au traitement.

D'autres troubles plus sévères et rares ont été signalés (syndrome malin avec hyperthermie, ictère, allergie cutanée), mais la plupart des incidents observés avec les neuroleptiques sont sans gravité, et l'on peut classer ces produits parmi les moins toxiques des médicaments actifs (*P. Simon et L. Colonna*).

Les effets secondaires des neuroleptiques sont à incidence psychomotrice ou d'ordre neurologique ; certains affectent d'autres organes ou fonctions :

A- Effets à incidence psychomotrice Il s'agit essentiellement :

- Du syndrome d'indifférence psychomotrice (ou syndrome de passivité) (posologie excessive), qui est une sorte de « neutralité émotionnelle » ;

- De somnolence, qui peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, cet effet sédatif étant majoré par l'alcool ;
- Des *crises anxieuses ou* de *syndromes dépressifs.*

B- Effets neurologiques

Les **complications *extrapyramidales*** des traitements NL sont précoces survenant en début du traitement, parfois après une seule prise et plus souvent chez le sujet jeune. Elles associent :

- Un *syndrome pseudo-parkinsonien :* hypertonie, tremblements, salivation, syndrome akinétique pur ou syndrome akinéto-hypertonique ;
- Des *dyskinésies (ou* dystonies) *aiguës :* trismus, protraction de la langue, contractures orales et péri-orales, difficultés de déglutition, torticolis, crises oculogyres, tremblements des extrémités ;
- Un *syndrome hyperkinétique ;* impatiences, akathisie (impossibilité de rester assis), tasikinésie (impossibilité de rester en place) ;
- Plus tardivement, peuvent apparaître des *dyskinésies « tardives* » de mauvais pronostic : mouvements anormaux involontaires de la face, des yeux et de la langue « syndrome du lapin », rappelant les mouvements rapides et incessants de l'animal rongeur, des troubles du tonus, un syndrome pseudochoréique...etc ;
- *Epilepsie :* rare, sauf avec la Clozapine (2%, dose-dépendante).

Les *benzodiazépines anxiolytiques* peuvent suffire à traiter efficacement cet accident thérapeutique et doivent être proposées en première intention. La thérapeutique peut être complétée par des *correcteurs antiparkinsoniens* (Trihexyphénidyle ARTANE®).

C- Effets affectant d'autres organes ou fonctions :

- **Cardiovasculaires :** tachycardie sinusale, hypotension orthostatique. Des allongements de QT avec risque de torsades de point et risque de mort subite, ont été décrits avec le Sultopride, le Dropéridol et autre NL atypiques ;

D'autres effets **parasympatholytiques :** constipation, surtout chez le vieillard, rétention urinaire, sécheresse de la bouche ou hypersalivation, mydriase, troubles de l'accommodation, augmentation de la pression intraoculaire, haleine fétide.

- **Accidents cutanés**

Allergies, photosensibilisation, pigmentation de la peau.

- **Effets sur les yeux**

Rétinites associées à des hyperpigmentations pourpres, surcharge cornéenne.

- **Effets endocriniens et métaboliques**

Aménorrhée/galactorrhée, troubles sexuels (impuissance, frigidité), prise de poids parfois importante.

- **Leucopénie**

Exceptionnellement granulocytose (1/40 000) sauf avec Clozapine (1%).

- **Complications digestives**

Ictères cholestatiques et iléus paralytique.

D- « Syndrome malin » des NL ou « pâleur-hyperthermie »

D.1- Étiologie

Ce syndrome, exceptionnel mais grave, doit être suspecté devant toute hyperthermie inexpliquée chez un patient traité par NL. Tous les NL peuvent le provoquer, mais il est plus fréquent avec les NL incisifs et les NL retard.

D.2- Physiopathologie

Ce syndrome peut avoir comme origine :

- Un trouble centrale de la thermorégulation par blocage des récepteurs dopaminergiques ;
- Une inhibition de la thermolyse par blocage cellulaire dopaminergique ;
- Des perturbations du métabolisme cellulaire du calcium et de l'AMPc dans les fibres musculaires.

D.3- Clinique

- **Hyperthermie (4042°C),** dysrégulation neurovégétative, état de choc inexpliqué pouvant être mortel, déshydratation aiguë, sueurs profuses, tachycardie ;
- **Troubles moteurs et neurovégétatifs :** hypertonie, aggravation du syndrome extrapyramidal, une rhabdomyolyse (augmentation de créatine-kinases et insuffisance rénale aiguë), des troubles respiratoires (insuffisance respiratoire présente dans 25% des cas), état d'adynamie et de pâleur ;
- A un stade évolué : des **troubles de conscience** (confusion mentale, coma vigile) et un collapsus réfractaire ;
- Augmentation de **CPK** (>3000), des transaminases (ASAT, ALAT) et de la kaliémie, hypocalcémie, acidose métabolique décompensée et hyperleucocytose.

D.4- Pronostic

Le pronostic vital est engagé et l'évolution spontanée est souvent fatale. Facteurs de risque : antécédents neurologiques, NL puissants par voie parentérale, déshydratation.

D.5- Traitement

- *Arrêt immédiat* du traitement NL ;
- *Traitement symptomatique :* correction des troubles hydro-

électrolytiques, refroidissement par des moyens physiques ;

- *Antidote :* le **Dantrolène** DANTRIUM® en IV (myorelaxant d'action spécifique) :la dos initiale de 1 mg/kg, à poursuivre jusqu'à régression des signes d'hyperthermie, si nécessaire jusqu'à une dose cumulée de 10 mg/kg. L'association avec de produits dopaminergiques (Lévodopa, Bromocriptine) a été recommandée ;
- *L'épuration extra-rénale* peut être nécessaire en cas d'insuffisance aiguë anurique.

A. INTOXICATION AIGUE DES NEUROLEPTIQUES :

Des surdosages peuvent survenir avec les NL, mais ce sont surtout les tentatives de suicide chez les malades psychiatriques qui sont à craindre.

La **dose toxique** est très variable selon les produits considérés et selon les individus. Pour les Phénothiazines, la dose mortelle pourrait se situer entre 15 et 150 mg/ kg.

DCI	ND	D.Thérap (mg)	D.Tox. Adulte (mg)	j D.Tox. Enfant (mg)
Chlorpromazine	LARGACTIL	25-500	1500	20
Fluphénazine	MODITEN	25-300	4000	20
Thioridazine	MELLERIL	10-30	1000	20
Haloperidol	HALDOL	1-10	50	1
Sulpiride	DOGMATIL	100-1600	1000-2000	-
Flupentixol	FLUANXOL	-	100	1
Clozapine	LEPONEX	-	400-2000	50-100
Loxapine	LOVAPAC	50-100	300-600	-
Rispéridone	RISPERDAL	-	100	-

TAB. Doses toxiques de certains NL.

- Les NL sont dépresseurs des 3 grandes fonctions vitales, **neurologique** surtout, **respiratoire** parfois, **cardiaque** plus rarement. Ils sont souvent associés à d'autres toxiques

potentialisants, psychotropes ou alcool en particulier, qui peuvent modifier la symptomatologie de l'intoxication.

- **Les signes neurologiques** sont variables :
  - De la somnolence au coma calme, profond, hypnotique, hypothermique de longue durée (1 à 3 j), de type barbiturique avèc des pupilles en myosis serré, pour les NL les plus sédatif (Phénothiazines aliphatiques : Chlorpromazine, Lévomépromazine et pipéridinées : Propériciazine).
  - Ou coma agité, avec hypertonie extrapyramidale et accès paroxystiques de rigidité, dyskinésies bucco-linguo-faciales (torticolis, protusion de la langue) surtout avec les Butyrophénones (NL incisifs) et les Phénothiazines pipérazinées.
  - Un syndrome anti-cholinergique est souvent présent avec les antihistaminiques (Prométhazine) et certain NL antiparkinsoniens (Profénamine) : mydriase, tachycardie, sécheresse de la bouche, confusion... etc. Le syndrome confusionnel peut persister au réveil. À doses importantes peut survenir un coma souvent accompagné de convulsion [28, 29].

Signes respiratoires

La dépression respiratoire est le plus souvent modérée (aiguë chez l'enfant), mais l'encombrement bronchique assez constant.

- **Signes cardiovasculaires**
  - Une hypotension artérielle, bien supportée, et une tachycardie, sont fréquemment constatées et ne requièrent pas de traitement particulier ;
  - Un collapsus, d'origine vasolègique, est possible, mais peu

fréquent en pratique ;

- Les troubles de conduction auriculo-ventriculaire ou intra-ventriculaire (allongement de l'espace QT, élargissement du complexe QRS) par effet stabilisant de membrane (quinidine-like) sont assez exceptionnels, sauf avec la Thioridazine.

La cardiotoxicité de la Thioridazine est semblable à celle des ADT. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre Thioridazine et les autres NL quant à la survenue de coma, d'hypotension et de convulsions.

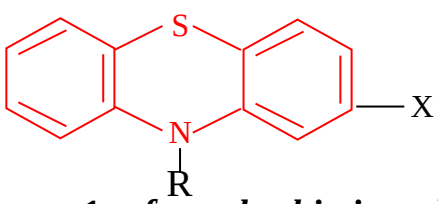
- **Les troubles thermiques,** hypothermie ou hyperthermie, sont classiques.

Remarques

- **En toxicologie, à coté de l'intoxication aiguë qui est dose-dépendante, les Phénothiazines sont responsables de 2 autres tableaux complètement différents par leurs symptômes et leurs traitements. Il s'agit :**
  - Des effets extrapyramidaux survenant en début de traitement ;
  - Du syndrome malin des NL survenant lors de traitements prolongés.
- **Les formes retard des NL (NAP) peuvent entraîner une symptomatologie prolongée.**

IV. LES PHENOTHIAZINES :

IV.1.Structure des phénothiazines :



X : Cl, SCH_3,OCH_3 .

R :chaîne carbonée.

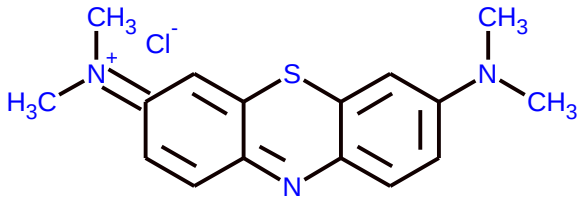
Figure 1 - ***formule chimique des phénothiaziniques***

IV.2-Etude des principaux représentants:

IV.2.a-Dérivés anciens (les colorants) :

❖ ***Le bleu de méthylène:***

Obtenu par introduction sur le noyau phénothiazinique de groupes auxochromes **(-NH_2 –NRR):**

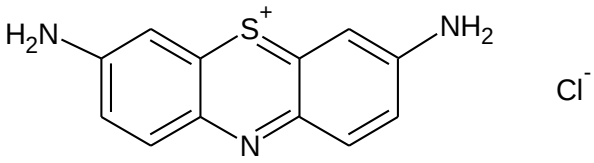


Bleu de méthylène

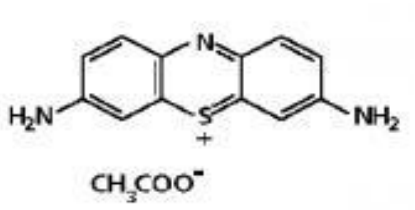
N-[7-(dimethylamino)-3*H*-phenothiazin-3-ylidene]-*N*-methylmethanaminium chloride

Indications: Antiseptique interne et externe.

❖ ***Violet de lauth*:** Chlorure diamino -3,7-phénazathionium

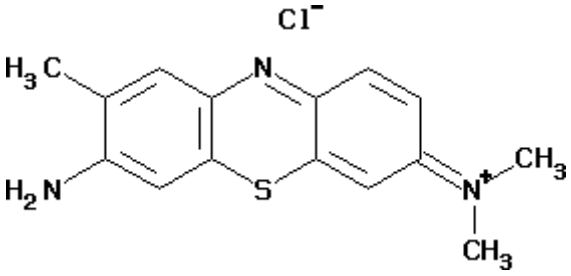


❖ ***Thionine :***



La thionine (acétate) appartient aux colorants thiaziniques. La thionine (acétate) est utilisée pour différentes colorations comme pour la mise en évidence de la substance de Nissl, pour la coloration métachromatique des granules mastocytaires.

❖ ***Bleu de Toluidine :***



« Le bleu de toluidine O » fait partie des colorants « thiazine » qui conviennent admirablement pour la coloration nucléaire de matériel histologique. « Le bleu de toluidine O » permet la mise en évidence de la métachromasie.

IV.2.b-Les Phénothiazines neuroleptiques :

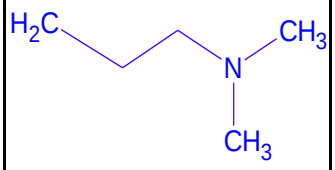
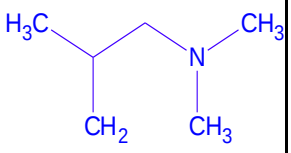
Les dérivés neuroleptiques de la phénothiazine présentent la structure générale suivante :

Le substituant R en 10 est constitué par une chaîne aminée, où l'atome azote, généralement terminal, est séparé de l'azote du cycle par deux ou trois chaînons carbonés, éventuellement porteurs de ramifications.

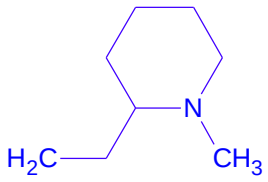
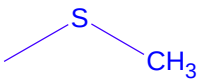
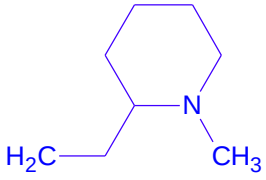
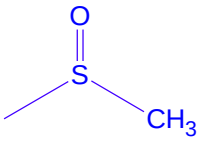
Toutes ces molécules ont une chaîne latérale porteuse d'une fonction amine aliphatique ou alicyclique protonée au pH physiologique

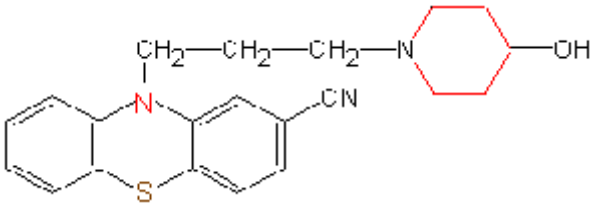
Le substituant R', qui peut être un simple hydrogène, est généralement fixé en 6 sur le noyau [30, 31].

A-Les Phénothiazines neuroleptiques aliphatiques

Chaine latérale en 10	X en 2	DCI	Non déposé	indication
	-Cl	Chlorpromazine	Largagtil	-psychoses -schizophrénie
	-OCH_3	Levomepromazine	Nozinan	-schizophrénie -psychoses -névroses à faible dose

B-Phénothiazines neuroleptiques à chaine pipéridinée :

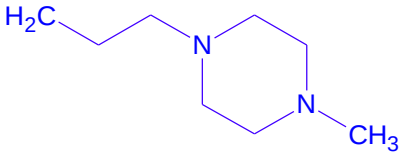
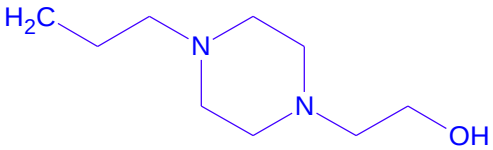
Chaine latérale en 10	X en 2	DCI	indication
		Thioridazine : MELLERIL	-psychoses chroniques en association avec les anxiolytiques
		Mesoridazine : SERENTIL	-psychoses chroniques en association avec les anxiolytiques



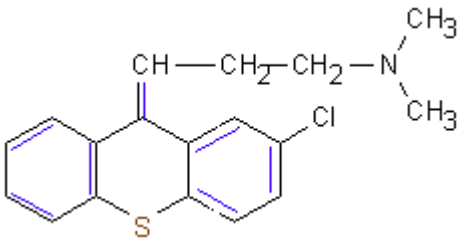
Dérivés pipéridinés

Exemple : Prochlorpérazine

C-Phénothiazines neuroleptiques à chaine pipérazinée :

Chaine latérale en 10	X en 2	DCI	indication
		Prochloperazine : TEMENTIL	-antipsychotique potentiel -antivertigineux -antiémétique
		Fluphenazine : MODITEN	-Psychoses aigues et chroniques -états d'agitations -schizophrénie

A coté des phénothiazines N-substituées utilisées en thérapeutiques, on trouve également les thioxanthènes, dans lesquels l'azote de la phénothiazine est remplacé par un carbone éthylènique.



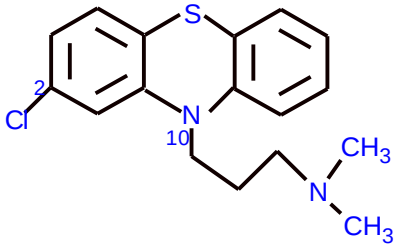
Thioxanthènes

Exemple : Chlorprotixène

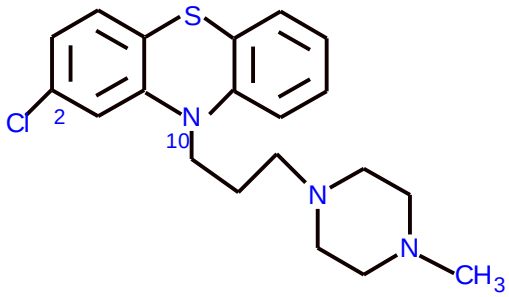
-Dénominations chimiques des phénothiazines :

Famille des médicaments	***Dénomination commune***	**Nom commercial**
PHÉNOTHIAZINES ALIPHATIQUES	*CHLORPROMAZINE* *PROMAZINE* *TRIFLUPROMAZINE*	LARGACTIL; THORAZINE SPARINE
PHÉNOTHIAZINES PIPÉRAZINES	*TRIFLUOPÉRAZINE* *PERPHÉNAZINE* *FLUPHÉNAZINE* *PROCHLORPÉRAZINE* *ACETOPHÉNAZINE* *FLUPHÉNAZINE*	VESPERIN STELAZINE FENTAZINE; TRILAFON PROLIXIN; PERMITIL
injection par voie intramusculaire : PHÉNOTHIAZINES PIPÉRIDINES THIOXANTHÈNES	*(DÉCANOATE DE FLUPHÉNAXINE (ÉNANTHATE)* *THIORIDAXINE* *MÉSORIDAZINE* *THIOTHIXÈNE* *FLUPENTHIXOL* *ZUCLOPENTHIXOL* *DIHYDROCHLORIDE*	COMPAZINE TINDAL MODECATE MODITEN MELLARIL SERENTIL NORVANE FLUANXOL

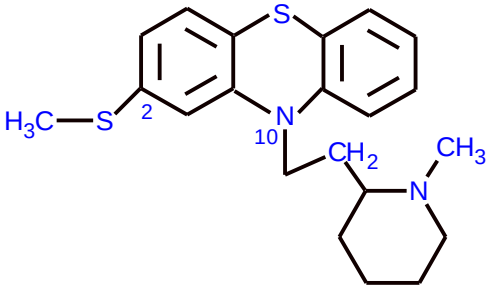
-Analogie structurale :



Chlorpromazine (LARGACTIL)



Prochlorperazine (TEMENTIL)



Thioridazine (MELLERIL)

Ces différentes structures présentent toutes une activité neuroleptique.

Cette activité est due aux différents substituants.

On admet :

- Qu'un substituant électro-attracteur en position 2 favorise l'activité neuroleptique.

Qu'un substituant de grande taille en position 10 conduit à une diminution d'activité mais dans le cas d'un noyau pipérazinique ou pipéridinique on observe une augmentation de l'activité neuroleptique

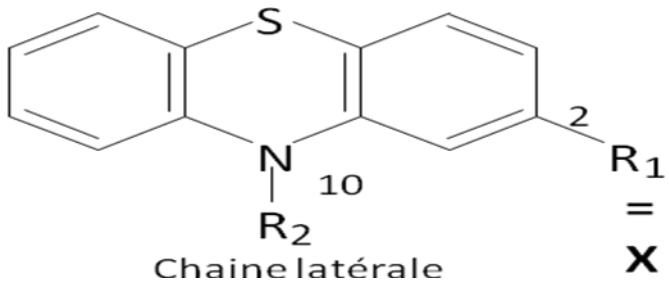
C.1-Les phénothiazines antihistaminiques:

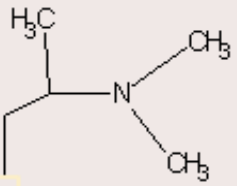
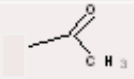
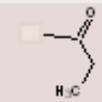
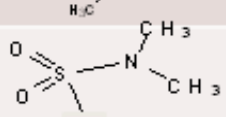
Ils ont pour origine les recherches effectuées sur les antihistaminiques de la série de l'éthylènediamine :

La jonction de 2 cycles benzéniques par un hétéroatome s'est révélée bénéfique dans le cas du souffre, donnant ainsi naissance à un ensemble tricyclique :celui de la phénothiazine.

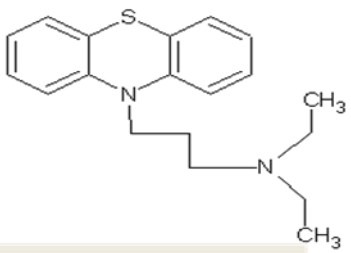
Les phénothiazines antihistaminiques comportent le plus souvent une chaîne en C2.

- **Les principaux représentants:**

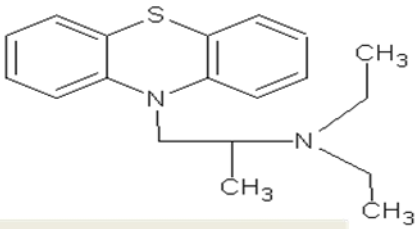


X (en 2)	Chaine latérale (en 10)	DCI	Spécilité
H		Prométhazine	Phénergan
		Acéprométazine	Mépronizine
		Propiomazine	Dorévane
		Diméthothiazine	Migristène

C.2-Les phénothiazines antiparkinsoniennes:



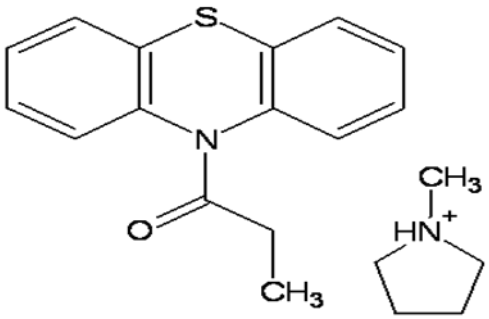
Diéthasine (DCI)
Diparcol (ND)



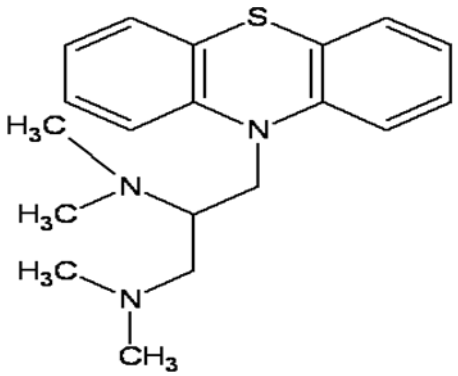
Prophénamine (DCI)
Parsidol (ND)

C.3-les phénothiazines spasmolytiques:

Dérive à noyau Phénothiazine non substitué et comportant une chaîne à structure particulière.

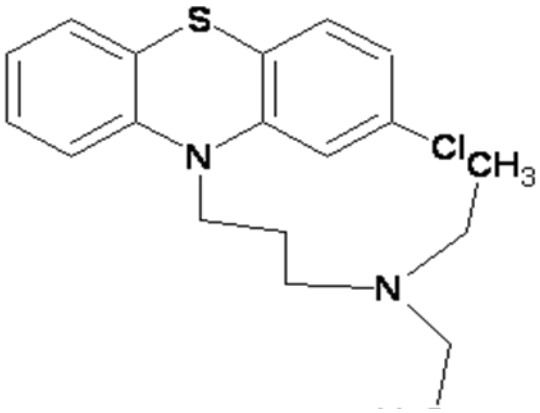


Propyromazine (DC)
Diaspasmyl (ND)



Aminopromazine (DCI)
Lispamol (ND)

C.4-Les phénothiazines myorelaxantes:



Chlorproéthazine (Neuriplege)

IV.3. Synthèse *des phénothiazines :*

IV.3.a-Mécanisme général de synthèse :

La synthèse des phénothiazines utilisées en thérapeutique peut se décomposer en plusieurs opérations :

- ✖ L'édification de l'ensemble phénothiazinique plus au moins substitué.
- ✖ La synthèse de la chaîne (parfois complexe) qui sera placé en 10.

✖ Les conditions de greffage de cette chaîne.

A-L'édification de l'ensemble phénothiazinique plus ou moins substitué :

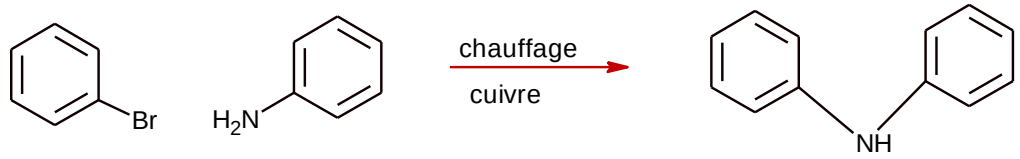
A.1-Thionation d'une diphénylamine :

Les méthodes les plus utilisées s'inspirent de celles qui permettent l'obtention de la phénothiazine elle-même et ceux par action du soufre sur la diphénylamine à une température de 250°C et en présence d'iode.

La diphénylamine elle même est obtenue par chauffage de l'aniline, également obtenue par chauffage du bromobenzène et d'aniline en présence de poudre de cuivre.



Diphénylamine



Diphénylamine

A.1.a-Le soufre :

➢ Etat naturel :

Le soufre existe sous plusieurs formes dans la nature :

- à l'état natif dans les terrains volcaniques et certaines terres sédimentaires (Louisiane, Texas).

- On l'extrait aussi des sulfures : H_2S (15% du gaz de Lacq), FeS_2 (pyrites), ZnS (blende), PbS (galène) et des sulfates (anhydrite ou gypse $CaSO_4$).

Cet élément se trouve aussi en petites quantités dans le charbon et le pétrole, qui produisent de l'anhydride sulfureux lorsqu'ils brûlent. Des normes sur les carburants exigent de plus en plus que le soufre soit extrait des combustibles fossiles, parce que l'anhydride sulfureux se combine avec l'eau présente dans l'atmosphère (gouttelettes de pluie) pour produire les pluies acides. Ce soufre extrait est alors raffiné et représente une grande partie de production de soufre.

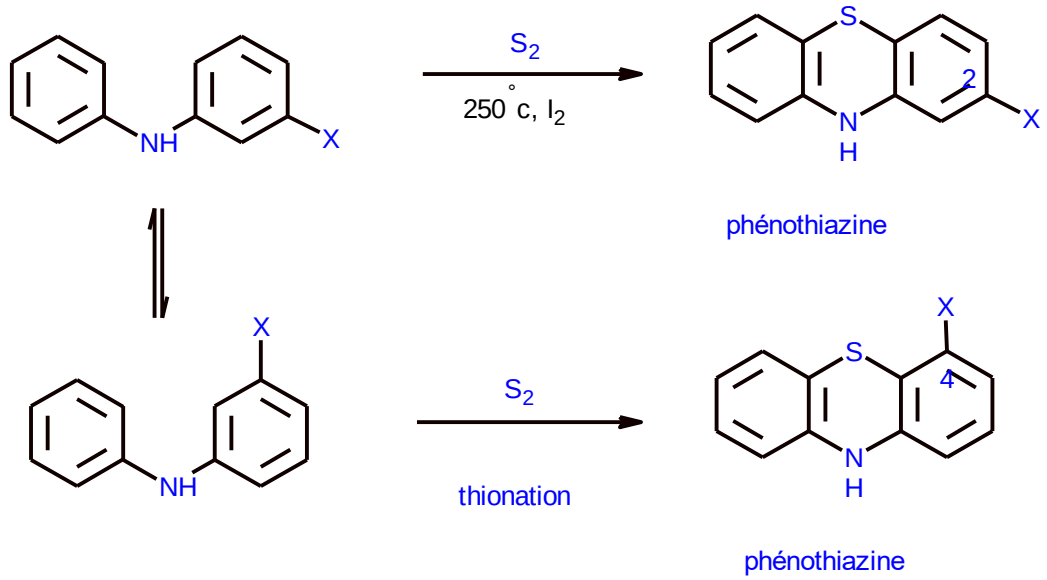
Il est également extrait le long de la côte du golfe du Mexique, suivant le procédé Frash : de la vapeur d'eau à 160 °C est injectée dans le gisement de soufre, ce qui le fait fondre. De l'air comprimé est ensuite injecté dans le puits pour faire remonter le soufre fondu à la surface.

➢ Propriétés physiques :

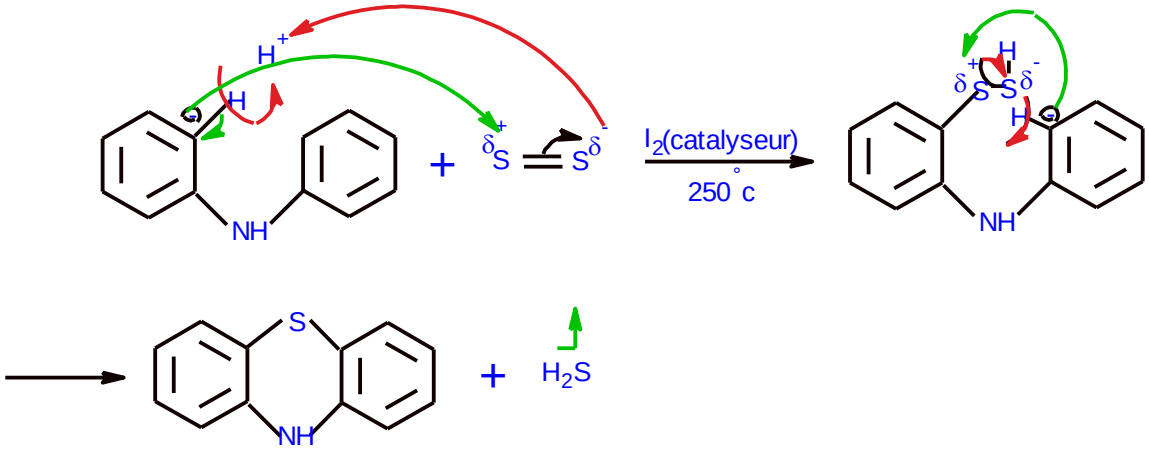
Eclat résineux. Couleur jaune soufre à jaune miel. Translucide à transparent. Fragile. Clivage imparfait. Sensible à la température (très mauvais conducteur thermique) [32, 33].

➢ **Propriétés chimiques :**

Brûle à 270°C avec une flamme bleue et un dégagement de gaz sulfurés.

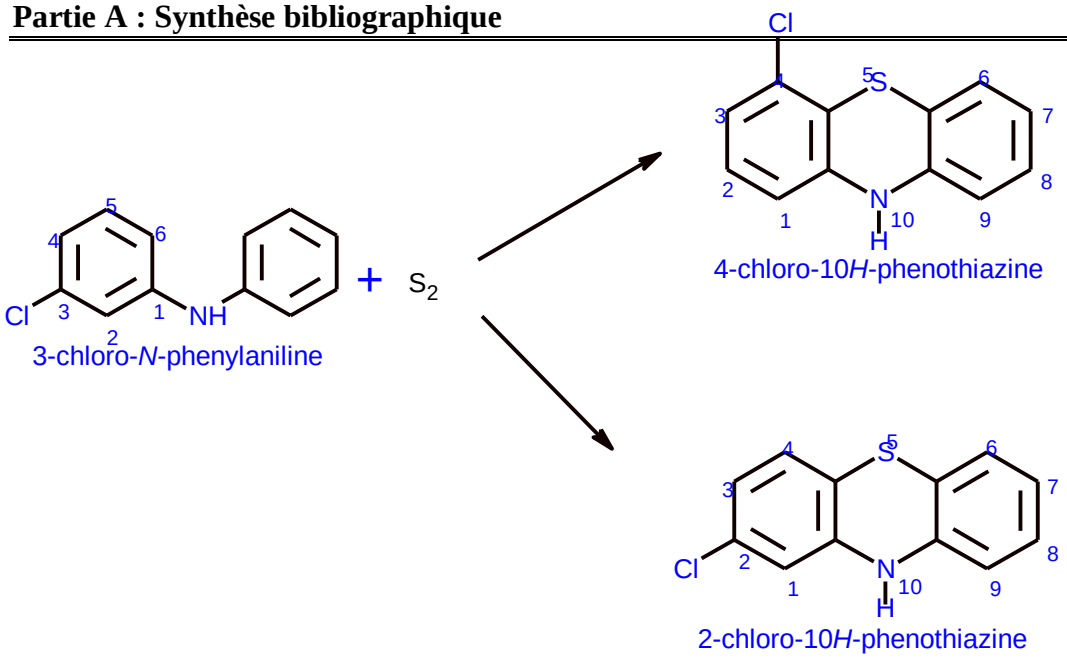


A.1.b-Mécanisme réactionnel :



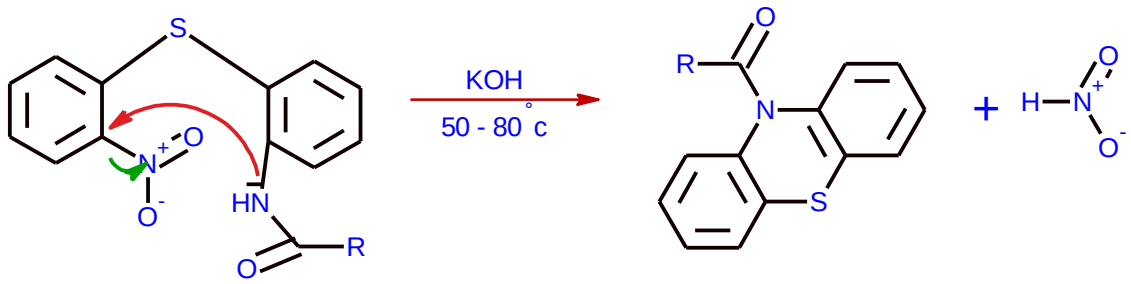
Remarque:

Quand on s'adresse à des diphénylamines substitués en méta, nécessaires à la préparation de nombreux produits, la thionation donne un mélange de deux isomères (en 2et en 4) sauf quand x = **OCH3** où on obtient une prépondérance de l'isomère en 2).



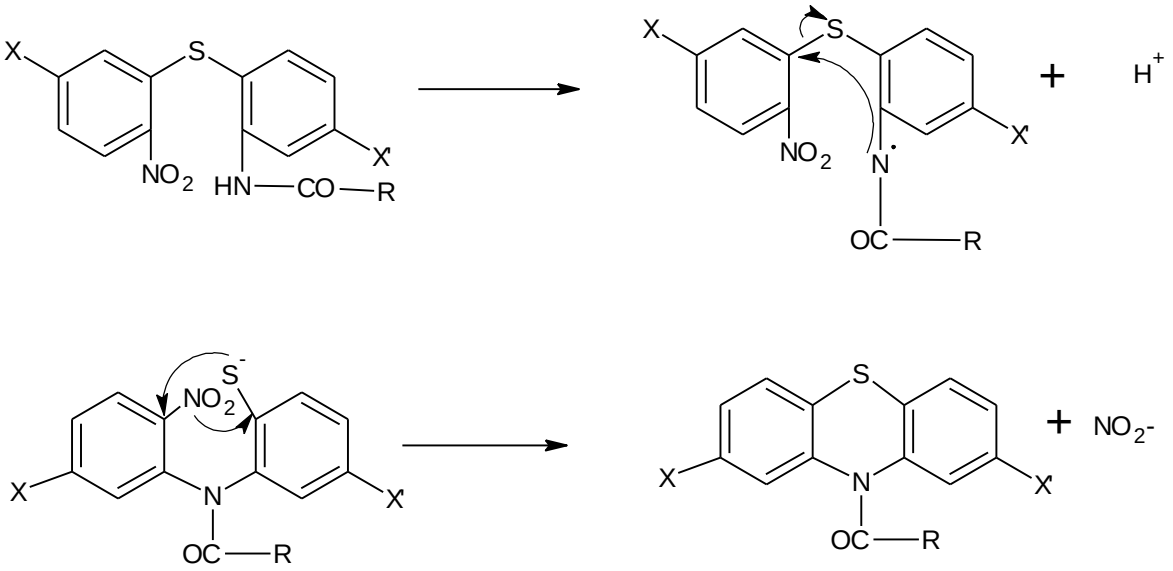
A.2-Cyclisation d'un sulfure de diphénylamine :

Obtenu par élimination d'acide nitreux dans un sulfure de diphényle nitré et acylaminé, par chauffage vers 50°-80°C.

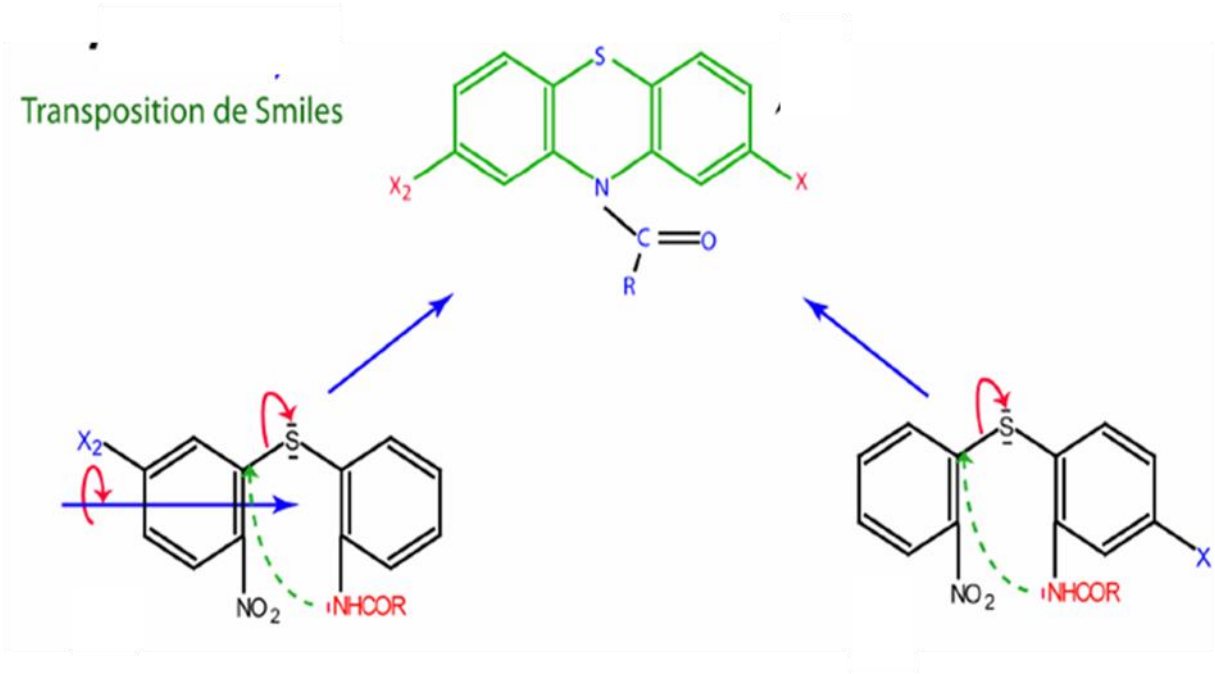


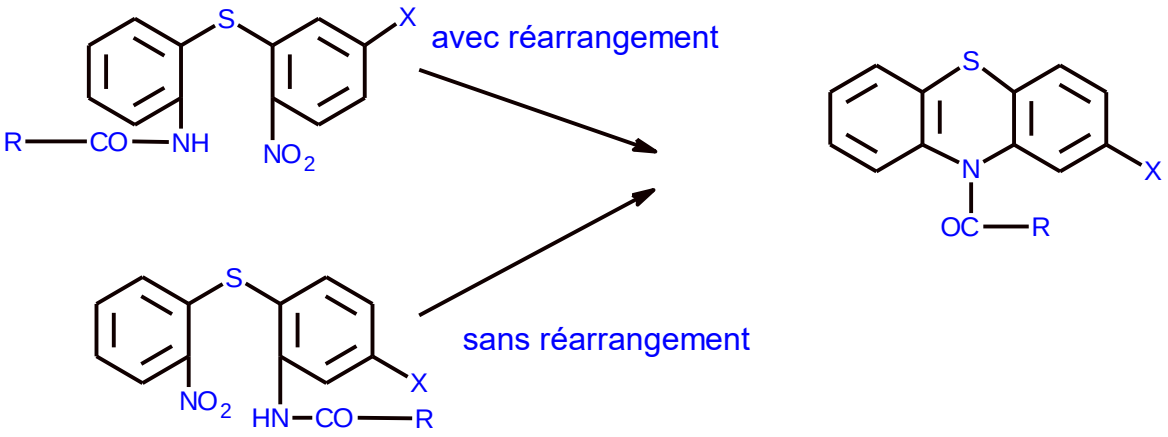
Le mécanisme de cette condensation passe fréquemment par un réarrangement moléculaire : « Transposition de Smiles » :

Le réarrangement:



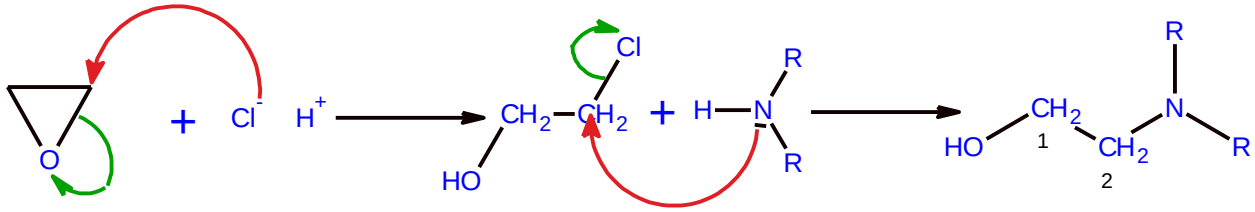
- ✖ Lors de ce réarrangement il y a **« pivotement »** du noyau phényle porteur du groupement nitro : le substituant X qui aurait du se trouver en para de l'azote dans la phénothiazine, se retrouve en fait en méta. Par contre, le substituant X' porté par le noyau aminé, se retrouve à sa place normale.
- ✖ On peut alors en tablant sur le **« réarrangement de Smiles »** obtenir une phénothiazine substituée en 2 selon le schéma :



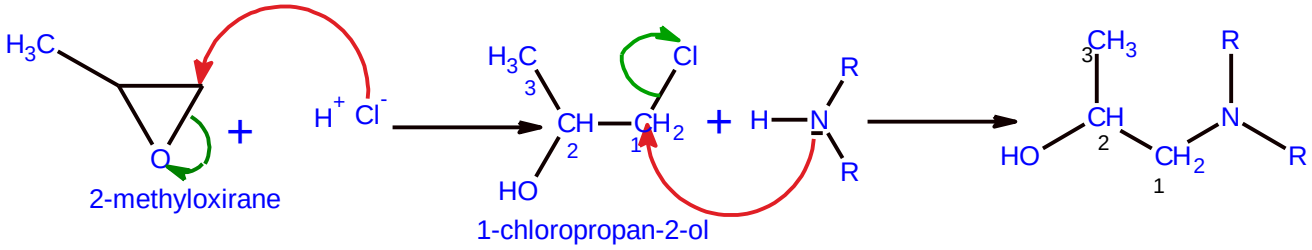


B-La synthèse de la chaîne latérale :

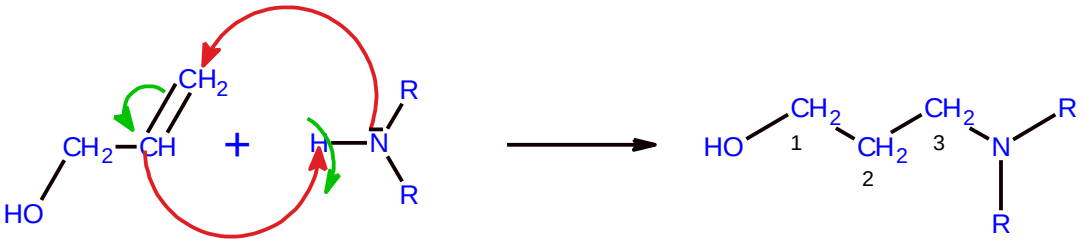
a) ß Aminoéthanol non substitué :



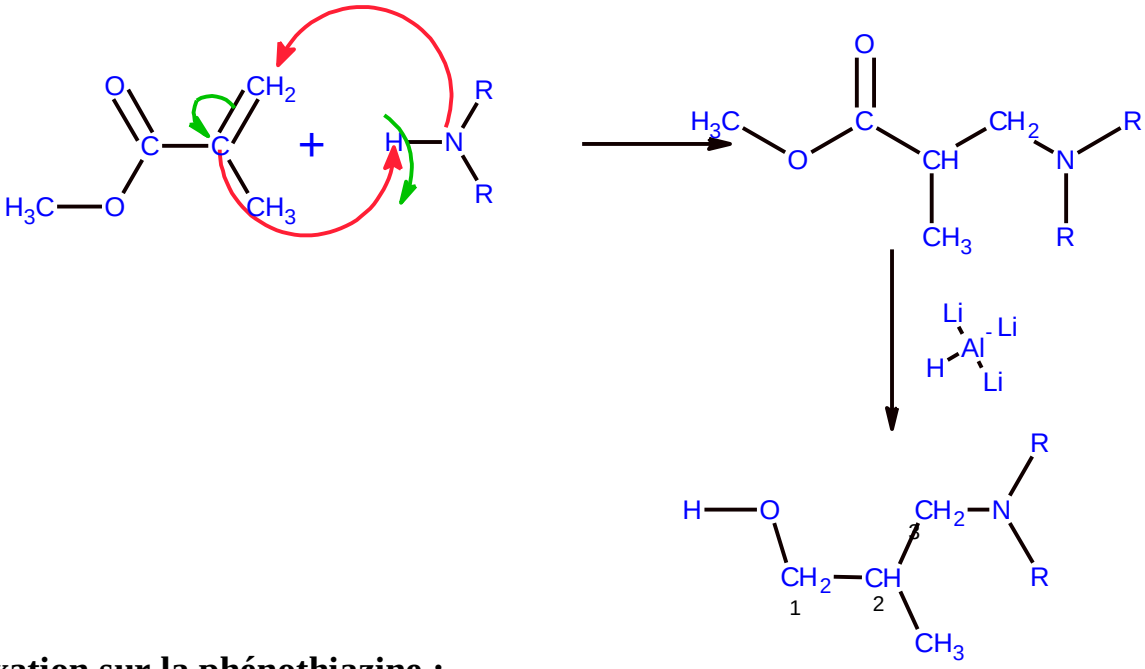
b) ß - Aminoéthanol substitué :



c) γ-Aminopropanol non substitué :



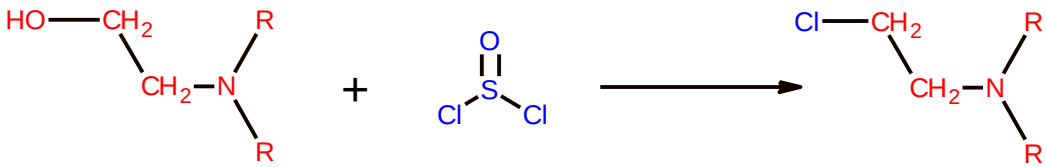
d) γ aminopropanol substitué :



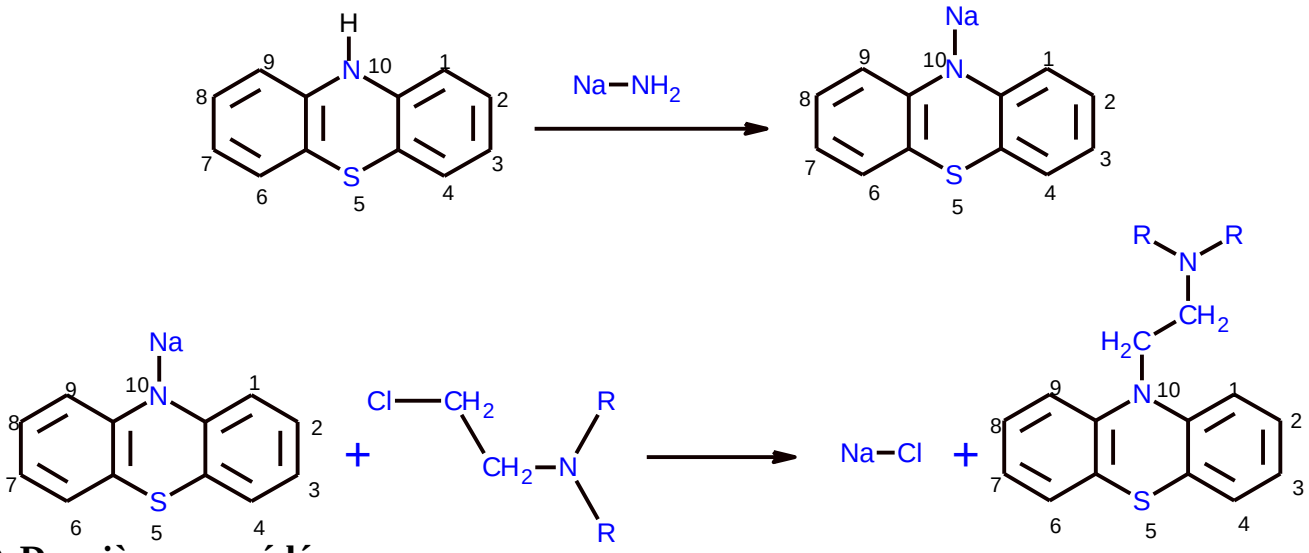
C-Fixation sur la phénothiazine :

a) Premier procédé :

Aminoalcool + chlorure de thionyle : donne une amine chlorée



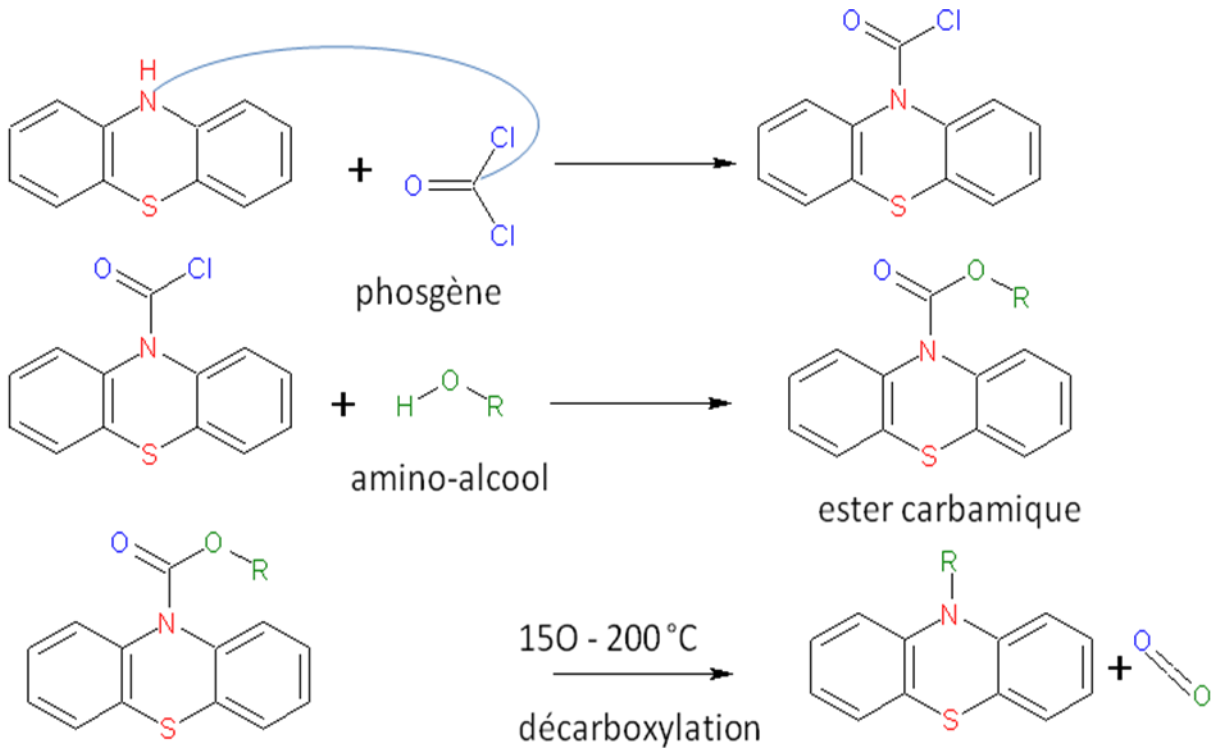
✖ condensation de cette dernière avec la phénothiazine, par ébullition dans un solvant (benzène, toluène, xylène….) en présence d'amidure de sodium.



b) Deuxième procédé :

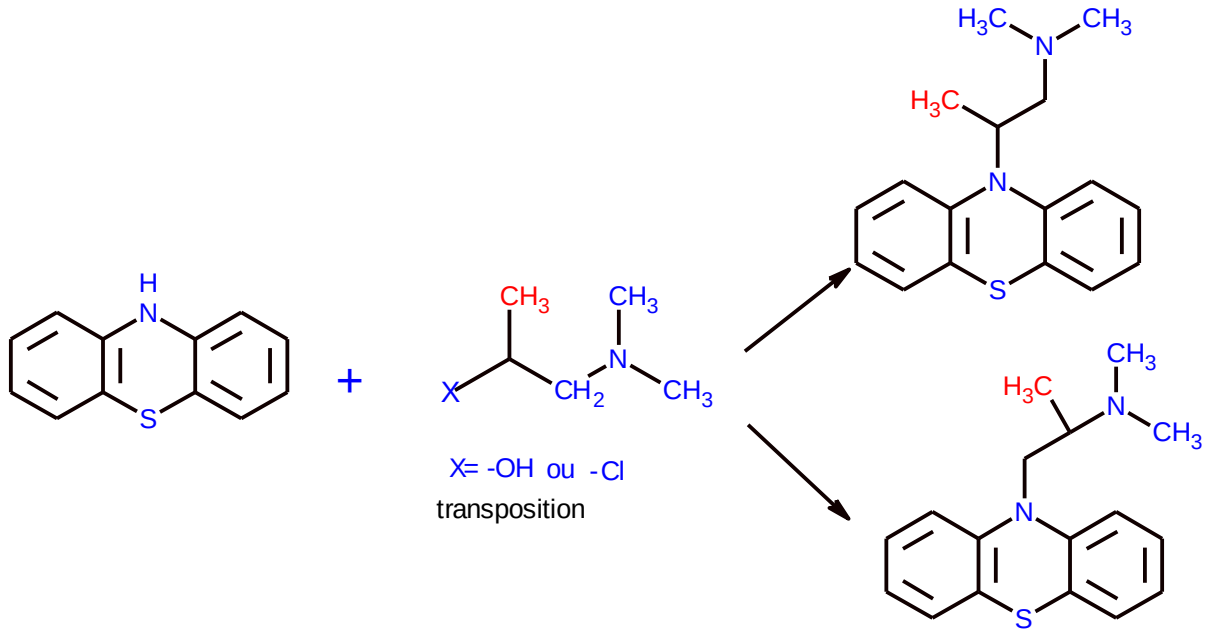
✖ action de l'oxychlorure de carbone sur la phénothiazine.

Condensation du chlorure de carbamoyle obtenu avec l'amino-alcool donnant un ester carbamique qui se décarboxyle par simple chauffage entre 150° et 200°



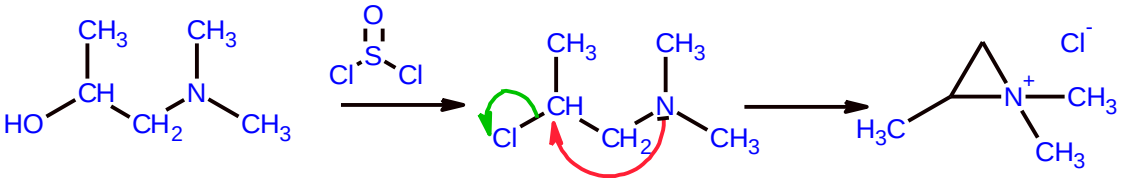
***Isomérisation au cours de ces condensations :**

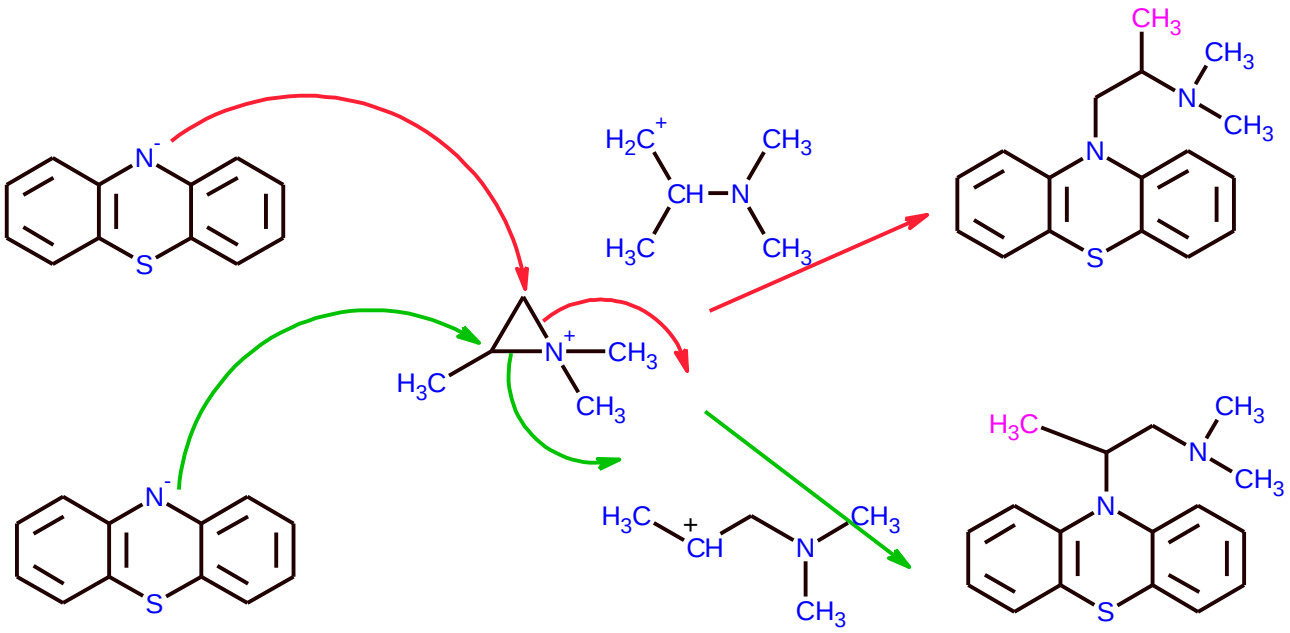
✖ Avec certains types d'amino alcools, et les dérivés chlorés correspondants, ces condensations fournissent deux isomères.



La réaction de condensation consiste en une attaque nucléophile par l'anion phénothiazinyle.

On admet que cette attaque porte, non sur l'amine chlorée elle-même, mais sur un cation éthylèneiminium (aziridinium) formé par quaternisation interne de l'atome d'azote.





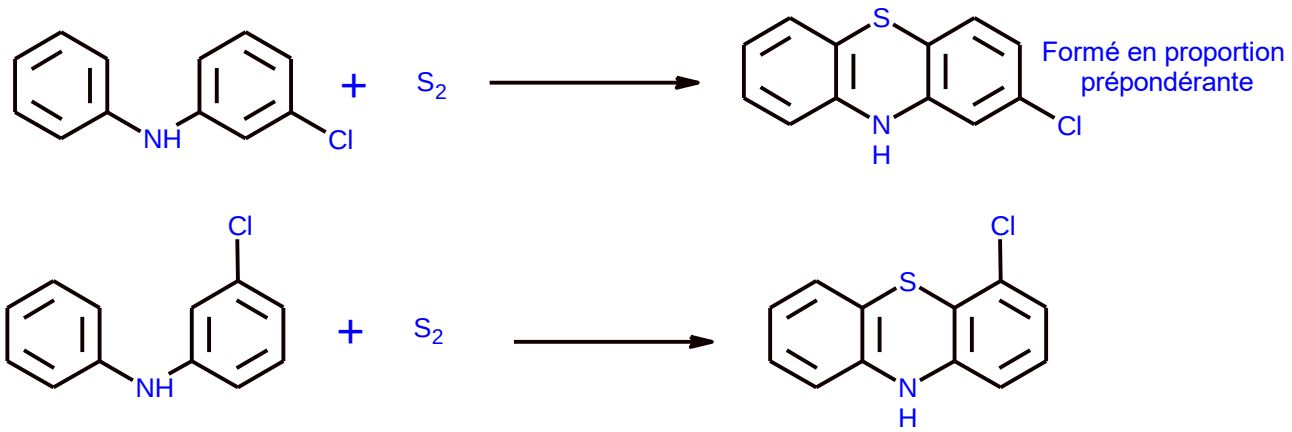
Un tel ion offre alors deux possibilités d'attaque à l'anion phénothiazinyle conduisant aux deux isomères 1 et 2 :

Les deux possibilités:

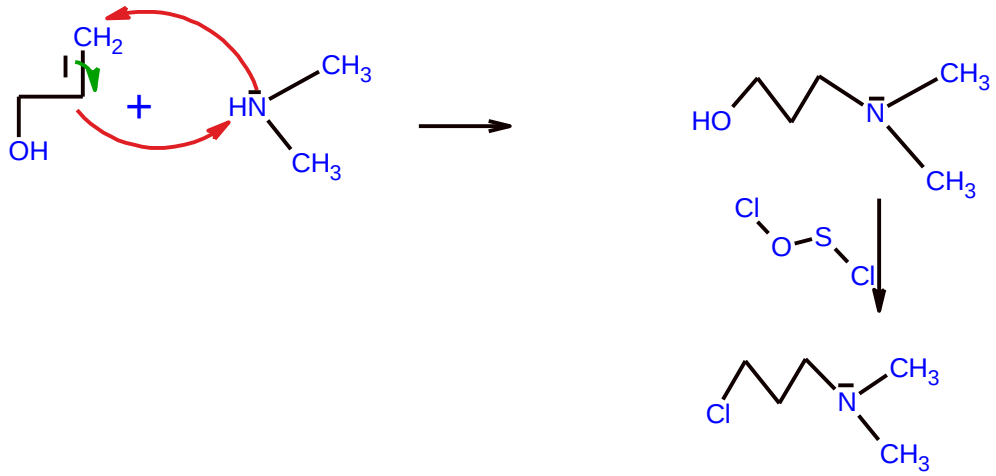
On conçoit, d'autre part, que l'attaque du cation éthylèneiminium s'effectue sur le carbone de plus faible densité électronique : c'est l'effet inductif donneur de groupement méthyle qui détermine le sens de l'ouverture.

IV.3.b-Synthèse de la Chlorpromazine : largactil

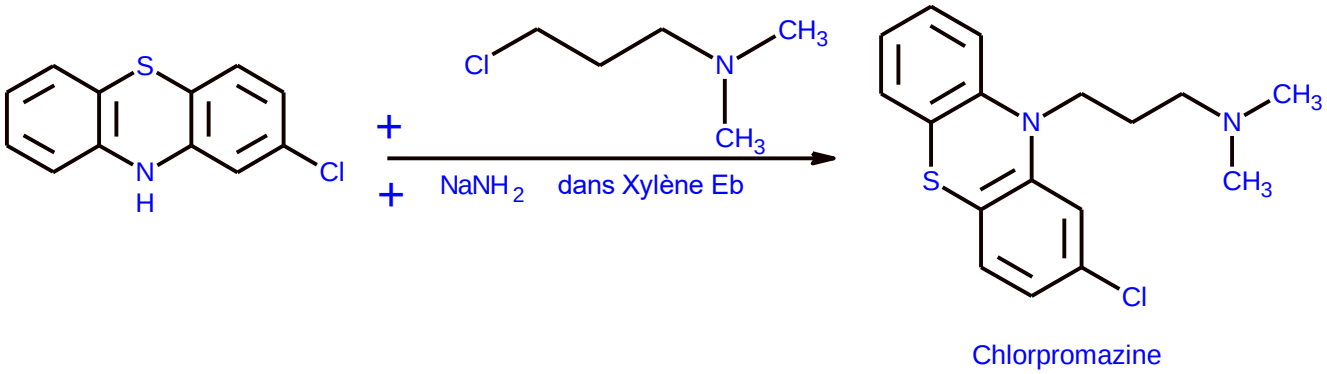
- **Edification du noyau phénothiazinique avec son substituant :**



❑ **Formation de l'aminoalcool:**

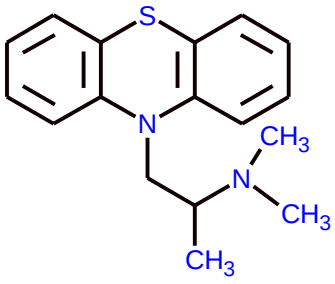


❑ **Fixation de la chaine aminée sur le noyau:**



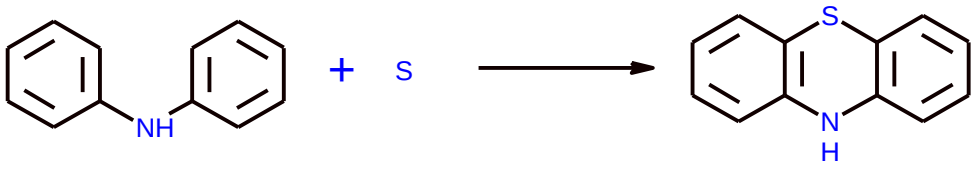
Chlorpromazine

IV.3.c-Synthèse de la Prométhazine: Phénergan *

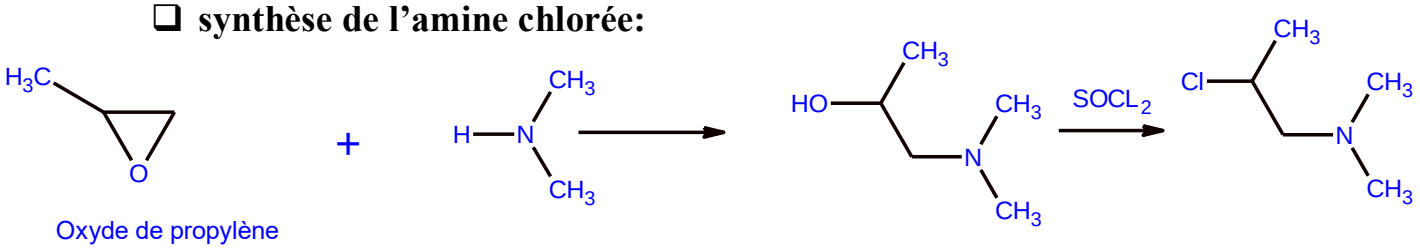


prométhazine

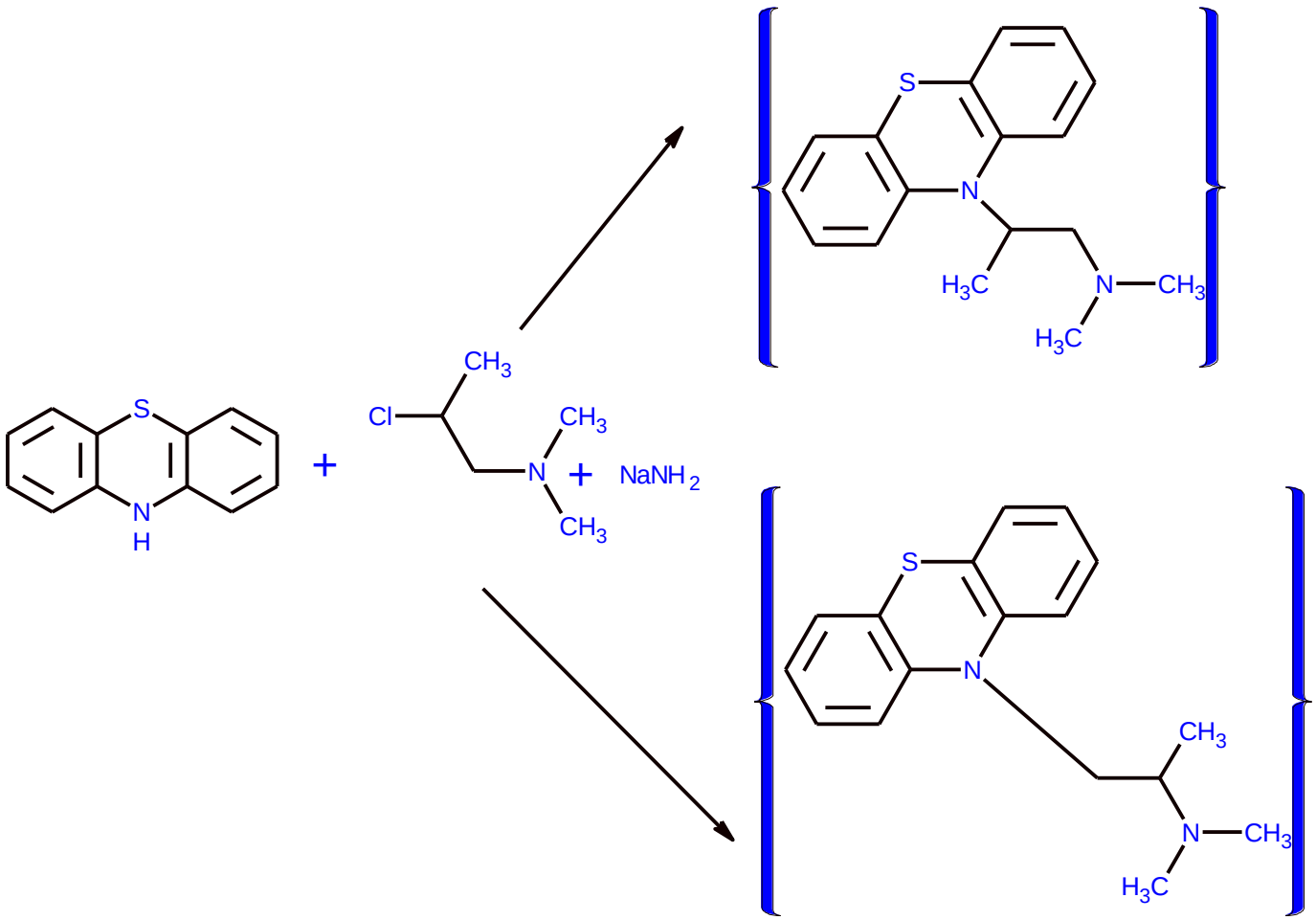
❑ Edification du noyau phénothiazinique avec son substituant:



❑ synthèse de l'amine chlorée:

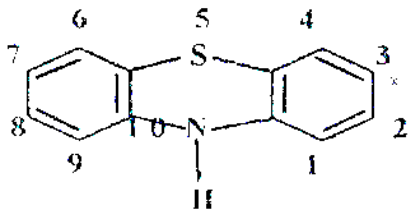


❑ Fixation de la chaine aminée sur le noyau:



Prométhazine (formé en plus grande proportion)

IV.4 RELATION : STRUCTURE – ACTIVITE BIOLOGIQUE



Le noyau phénothiazine sous sa formule chimique suivante ne présente aucune activité biologique à intérêt thérapeutique.

En effet, ce dernier doit subir une substitution sur l'atome d'azote et même sur le cycle pour acquérir une activité biologique à intérêt thérapeutique. En fonction de la nature de la chaîne latérale (R en position 10)

Et en fonction de la présence éventuelle d'un substituant en position 2 (X), certaines actions deviennent prépondérantes ou au contraire sont effacées, il s'en suit, pour chaque composé, une activité biologique particulière et donc une indication thérapeutique majeure.

Donc en fonction de la nature des substituants fixés sur le noyau phénothiazine, mais aussi de leur disposition, ce dernier, présente des activités biologiques différentes.

Activité biologique	R en position 10	X en position 2
1. Antihistaminiques	$-CH_2-CH-N-CH_3$ (CH₃ ; CH₃)	H ou divers
2. Neuroleptiques	$-CH_2-(CH_2)_2-N-CH_3$ (CH_3)	H , Cl , CF , CN , …
3. Antiparkinsoniens	$-CH_2-CH_2-N-C_2H_5$ (C_2H_5)	H
4. Spasmolytiques	Particulière	H
5. myorelaxants	$-CH_2-CH_2-CH_2-N$ (C_2H_5 ; C_2H_5)	H

1-Activité antihistaminique :

La chaîne principale du radical en position 10 est du type amino-éthyl.

1. Activité neuroleptique :

La chaîne principale du radical en position 10 est du type amino-propyl.

EXEMPLE :

Chaîne amino-propyl de la chlorpromazine (D.C.I.) Des liaisons plus courtes à deux tomes de carbone se rencontrent dans les antihistaminiques ayant une forte activité sédative (exemple :Chaîne amino-ethyl de la prométhazine (D.C.I.) de plus de présence du substituant en position 2 augmente cette activité.

2. Activité antiparkinsonienne :

La chaîne principale du radical en position 10 est du type amino-propyl avec un groupement diéthyl-amino.

4. Activité spasmolytique :

La chaîne principale du radical en position 10 est du type amino-propyl avec toujours un groupement diéthyl-amino.

Donc, la présence d'un groupement diéthyl-amino dans la chaîne principale confère au noyau phénothiazine des activités biologiques différentes.

- L'activité myorelaxante qui nécessite la présence de trois liaisons carbone-carbone entre l'atome d'azote du cycle et celui de la chaîne latérale.
- L'activité antiparkinsonienne qui nécessite des liaisons plus courtes à deux atomes de carbone dans la chaîne principale.

Par ailleurs, il est important de savoir, que certains paramètres stériques des dérivés tricycliques établis par WILHEM ET KUHN permettent de dégager des différences entre les phénothiazines neuroleptiques et les autres composés tricycliques. (antidépresseurs)

- **Angle de pliage α :**

C'est l'angle des plans des noyaux aromatiques l'un par rapport à l'autre.

- Phénothiazines : **α** = environ 25°
- Antidépresseurs : **α** = 55° à 65°

- **Angle d'annélation β :**

C'est l'angle sous lequel les cycles aromatiques latéraux s'accolent au cycle médian. (voir schéma)

La valeur de cet angle est plus élevée pour les composés tricycliques à noyau hepta-atomique médian : Antidépresseurs.

- **Angle de torsion α :**

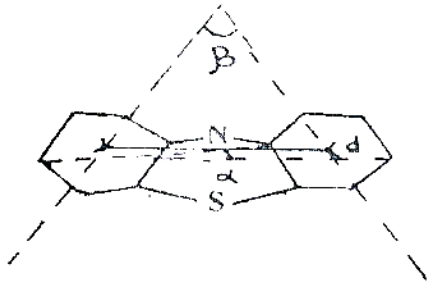
Il sert à indiquer de combien la molécule s'écarte de la configuration symétrique plane :

Il s'agit de l 'angle de torsion des plans latéraux entre eux (prendre comme image les positions des ailerons d'un avion en train de tourner)

- **α** 0° pour les phénothiazines neuroleptiques.
- **α** 15-20° pour les antidépresseurs.

- **Distance d (en A°) :**

Elle représente l 'écart entre les centres géométriques des cycles latéraux. Elle est pour les phénothiazines neuroleptiques supérieure à celle des antidépresseurs tricycliques possédants un noyau médian hepta-atomique.



α : Angle de pliage
β : Angle d'annelation
d : Ecart entre les centres géométriques des cycles latéraux.

Nomenclature Des Phénothiazines

Appartenant au groupe des neuroleptiques, certaines sont utilisées comme antihistaminiques, antiparkinsoniens ou antiémétiques. La plupart ont une

résorption digestive rapide et un métabolisme hépatique prédominant. Les demi-vies sont variables de 3 à 30 heures.

IV.5. Recherche qualitative dans les liquides biologiques

L'intoxication aux phénothiazines entraîne un coma parfois hypertonique avec des accès de rigidité, en particulier avec les phénothiazines pipérazinées. (Majeptil, Moditen, Motival) Le coma peut être hypotonique et de longue durée. (Nozinan, Largactil) La dépression respiratoire est modérée, mais l'encombrement bronchique assez constant. L'hypotension artérielle, d'origine vasoplégique, cède au remplissage. Un syndrome anticholinergique est souvent présent avec les antihistaminiques et certains antiparkinsoniens. Des troubles de conduction peuvent être observés. La recherche qualitative (urines, liquide gastrique) permet de confirmer l'intoxication. Le traitement est symptomatique.

- **Les dyskinésies aiguës précoces** s'observent même à doses thérapeutiques : contractures généralisées, accès tétaniformes, mouvements anormaux de la bouche, torticolis, protusion de la langue, crises oculogyres. L'éthybenzatropine (Ponalide) permet la correction de ces symptômes.
- **Le syndrome malin des neuroleptiques** associe des contractures, une hyperthermie et une rhabdomyolyse. De pronostic sévère, son traitement est symptomatique (assistance respiratoire, réfrigération) et spécifique, faisant appel à des produits dopaminergiques (bromocriptine) et myorelaxants périphériques. (dantrolène) [34, 35, 36].

IV.6. DEMARCHE ANALYTIQUE

La stratégie analytique mise en place dépendra de l'équipement présent au sein du laboratoire.

IV.6.a-Principe Dosages des phénothiazines :

Les dérivées de la phénothiazine sont caractérisées par un pouvoir donneur d'électrons très prononcé leur permettant d'entrer en interaction avec des partenaires de forte affinité électronique pour former selon les conditions :

- Des complexes par transfert de charge.
- Des radicaux cations.

Ces radicaux libres supportent d'intenses colorations dont l'apparition est contemporaine de leur formation et qui sont largement utilisés dans le domaine analytique.

La majorité des méthodes de détection proposent sur la formation des radicaux cations colorés.

IV.6.b-RECHERCHE ET CARACTERISATION :

- **Réactions pratiquées directement sur urine ou liquide gastrique (Réaction de Forrest)**

-Les métabolites peu polaires sont extractibles en milieu *alcalin* par des solvants peu polaires.

Exemples : les sulfoxydes, les dérivés diméthylés, dérivésN-oxydés.

-Les métabolites polaires sont extractibles par des solvants polaires en milieu *acide*

Exemples : les dérives hydroxyles, les dérivés carboxyles, les drives glucuro-conjugués

1) *Manipulation*:

On prend un volume d'urine (ou liquide gastrique) et on ajoute un volume égal de réactif de Forrest ***:***

Réactif de Forrest : acide nitrique(HNO_3) + acide perchlorique ($HClO_4$) + chlorure ferrique ($FeCl_3$)

2) *Le résultat* :

L'apparition en moins de 10 secondes d'une réaction colorée traduit la présence de dérivés phénothiaziniques.

La teinte prise par le milieu réactionnel est variable selon les molécules phénothiaziniques présentées, et proportionnelles à leur concentration

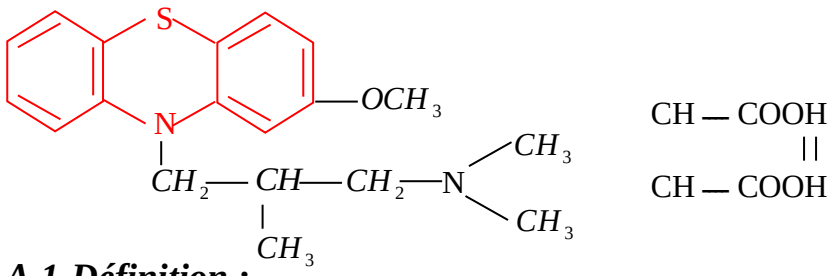
3) Identification par CCM

Séparation des dérivés de phénothiazine des plats de base de chromatographie sur couche mince d'oxyde d'aluminium.

Les sels de phénothiazine émigrent peu, le cas échéant, des plats acides d'oxyde d'aluminium. Sur des couches neutres et plus en particulier des couches aluminium, la bonne migration est réalisée en vertu des procédés d'échange (semblables à ceux avec des sels d'alcaloïdes sur des couches d'oxyde d'aluminium). Le benzène est dissolvant de développement approprié avec l'addition de l'acétone de 5%.

IV.6.c-ANALYSES DES PHENOTHIAZINES:

A-Levomepromazine (Maléate) :



A.1-Définition :

Le maléate de lévomépromazine contient au minimum 98,5% et au maximum l'équivalent de 101,0 % de (Z)-butènedioate de (R)-10-(3-diméthylamino-2-méthylpropyl)-2-méthoxyphénothiazine, calculé par rapport à la substance desséchée.

A.2-Dosage du lévomépromazine (maléate de) :

-Dissoudre 0.350mg de maléate de lévomépromazine dans 50 ml d'acide acétique anhydre.

-titrer par l'acide perchlorique 0.1M.

-déterminer le point de fin de titrage par potentiométrie par potentiométrie

1ml d'acide perchlorique 0.1N correspond à 44.46 mg de $C_{23}H_{28}N_2O_5S$

A.3-Dosage du lévomépromazine (chlorhydrate de)

-Dissoudre 0.300mg de chlorhydrate de lévomépromazine dans 5 ml d'eau et ajouter 50 ml de 2-Propanol

-Titrer par l'hydroxyde de sodium 0.1M.

-déterminer le point de fin de titrage par potentiométrie.

1ml d'hydroxyde de sodium 0.1M correspond à 36.49 mg de $C_{19}H_{25}ClN_2OS$

TITRAGE POTENTIOMETRIQUE :

- ***Principe :***

Au cours d'un titrage potentiométrique le point de fin de titrage est déterminé suivant la variation de la différence de potentiel mesurée entre deux électrodes (une électrode indicatrice et une électrode de référence ou 2 électrodes indicatrices) plongeant dans la solution à examiner, en fonction de la quantité de réactif titrant ajouté .

La mesure du potentiel est habituellement effectuée en maintenant le courant nul ou pratiquement nul

- ***Appareillage :***

L'appareil utilisé (potentiomètre simple ou appareils à circuits électroniques) comporte un voltmètre permettant une lecture à 1mv prés. Le choix de l'électrode indicatrice est fonction de la nature des composés à doser : électrode de verre ou électrode métallique (platine, or, argent mercure, etc…).l'électrode de référence est généralement une électrode au calomel ou une électrode argent-chlorure d'argent.

Dans le cas de titrages acido-basiques et sauf mention contraire dans la monographie, un système d'électrodes de verre/calomel ou verre /argent-chlorure d'argent utilisé.

- **Mode opératoire :**

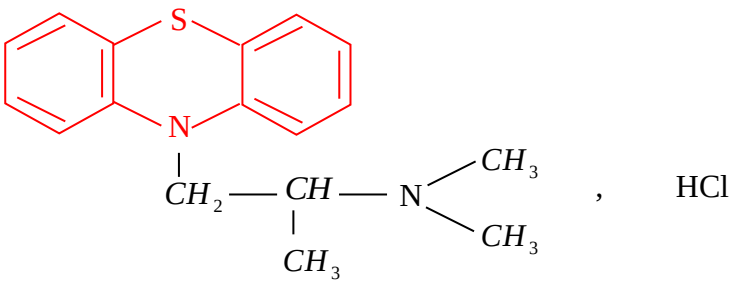
Le mélange de solvants est neutralisé ,si nécessaire, avant la dissolution de la substance à examiner .porter sur un graphique les variations de potentiel en fonction de la quantité de réactif titrant ajouté continuant l'addition de ce dernier

au-delà du point d'équivalence présumé. Le point de fin de titrage correspond à une variation brusque du potentiel.

A.4-Conservation :

En récipient bien fermé, à l'abri de la lumière.

B-Promethazine (Chlorhydrate) :



, HCl

B.1-Définition :

Le chlorhydrate de prométhazine contient au minimum 99,0% et au maximum l'équivalent de 101,0 % de chlorhydrate de (2RS)-N,N-diméthyl-1-(10H-phénothiazin-10-yl)propan-2-amine, calculé par rapport à la substance desséchée.

B.2-Dosage de prométhazine (chlorhydrate de) :

Dissoudre 0,250 g de chlorhydrate de prométhazine dans un mélange de 5,0 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M et de 50 ml d'alcool. Titrer par l'hydroxyde de sodium 0,1 M et tracer la courbe potentiométrique. Mesurer le volume d'hydroxyde de sodium 0,1 M utilisé entre les 2 points d'inflexion.

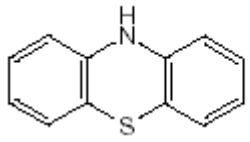
1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 32,09 mg de $C_{17}H_{21}Cl\ N_2S$.

B.3-Conservation :

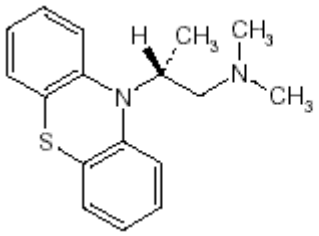
En récipient bien fermé, à l'abri de la lumière.

B.4-Impuretés

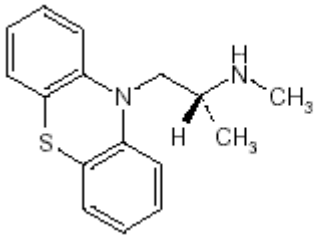
- **phénothiazine**,



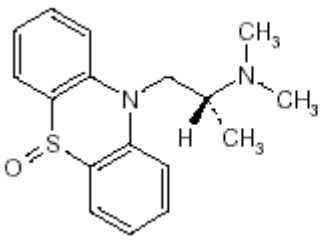
- **(2RS)-N,N-diméthyl-2-(10H-phénothiazin-10-yl)propan-1-amine (isoprométhazine),**



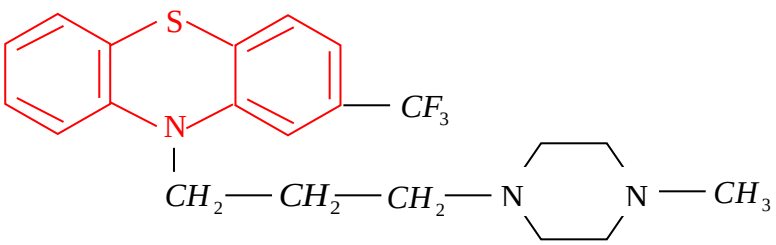
- **(2RS)-N-méthyl-1-(10H-phénothiazin-10-yl)propan-2-amine,**



- **(2RS)-N,N-diméthyl-1-(10H-phénothiazin-10-yl)propan-2-amine S-oxyde.**



C-TRIFLUOPERAZINE (CHLORHYDRATE):



C.1-Définition :

Le chlorhydrate de trifluopérazine contient au minimum 99,0 % et au maximum l'équivalent de 101,0 % de dichlorhydrate de 10-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-2-trifluorométhylphénothiazine, calculé par rapport à la substance desséchée.

C.2-Dosage de trifluopérazine (chlorhydrate de) :

Dissoudre 0,300 g de chlorhydrate de trifluopérazine dans 50 ml d'acide acétique anhydre et ajoutez 10 ml de solution d'acétate mercurique. Titrer par l'acide perchlorique 0,1 M. Déterminer le point de fin de titrage par potentiométrie.

1 ml d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 24,02 mg de trifluoperazine.

C.3-Conservation :

En récipient bien fermé, à l'abri de la lumière [37].

PARTIE PRATIQUE

I.I - Résumé :

L'ors d'une méthode de synthèse organique disponible dans la littérature, rendant nécessaire le besoin d'une manipulation selon le protocole de fabrication du noyau fondamental « La dibenzoparathiazine », qui n'a aucun effet thérapeutique mais il est indisponible du coté structural.

Pour ce faire, la seule approche simple et valide repose sur des réactions de caractérisations chimiques appelées la « diagnose médicamenteuse » effectuées systématiquement sur la molécule synthétisée.

La littérature propose de nombreuses réactions d'identifications dédiées à la caractérisation de ce noyau principal. Cependant, aucune d'entre-elles n'apparait comme satisfaisante pour caractériser ce noyau de phénothiazine, notamment « la dibenzoparathiazine », du fait de conditions trop restreintes en termes de réactifs chimiques, dont les caractères physiques ne couvrent que trop partiellement ce noyau.

Partant de ce « constat », et avec mes collègues du laboratoire de chimie-thérapeutique de la faculté de médecine d'Oran, nous avons développé notre propre procédure d'analyse chimique, avec une approche différente : au lieu de choisir des réactifs de caractérisations « à priori » dont on postule finalement le pouvoir de caractérisation, nous les avons sélectionnées en maximisant leur variété sans pour autant négliger des aspects pratiques de mise en place.

Ensuite, nous avons appliqué notre procédure de caractérisation de ce noyau synthétisé à un grand nombres de molécules qui dérivent de ce noyau de « dibenzoparathiazine », afin d'obtenir une sélection de résultats.

Notre analyse d'identification ne s'est pas limité à un simple aspect descriptif : nous avons porté une attention particulière à l'interprétation spectrale, notamment en reliant l'analyse élémentaire des éléments organiques, diagnose-médicamenteuse, et autres analyses de caractérisations utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

Au niveau de l'industrie pharmaceutique, la problématique du choix du produit finis est devenue critique : Comment sélectionner rationnellement un dérivé médicamenteux apte à des intérêts thérapeutiques, qui possède de surcroit une durée de vie, parmi plusieurs phénothiazines disponibles commercialement ?

I.I.1-*MATERIELS UTILISES*

1-Vase d'Erlen-Meyer.

2-Récipients de formes coniques à fond plat.

3-Eprouvette graduée.

4-Ballon à fond plat.

5-Réfrigérant à reflux.

6-Balance analytique.

7-Agitateur mécanique.

8-Tubes ordinaires à essais.

9-Spectrophotomètre.

10-Potentiel d'hydrogène (P.H mètre)

11-Centrifugeuse.

12-Etuve.

13-Thermomètre.

14-Plaque chauffante.

15-Appareils pour analyses spectrales.

I.I.2-Introduction :

Nous avons choisie de faire notre étude principalement à Oran et Tiaret en raison des caractéristiques socio-économiques et la situation géographique de ces régions. Notre étude s'est étalée sur une période de 1999 à 2008.

Il s'agit d'une étude portant sur toutes les ordonnances comportant des « phénothiazines » existants, les demandes verbales et les bouts de papiers, délivrés ou non dans les services de psychiatrie.

- **Type de collecte :** Nous avons procédé à l'élaboration des fiches appropriées.
- **Critère d'inclusion :** Ont été inclus dans notre étude.

-Toutes les ordonnances comportant les phénothiazines exécutées ou non, partiellement ou totalement aux niveaux des services concernés.

- **Critère de non inclusion :** Ont été exclu de l'étude.

-Les demandeurs qui ne voudront pas adhérer à l'étude.

***Matériel d'analyse et rédaction :**

Le logiciel Excel 2007 nous à servi dans le cadre de l'étude de nos données et la rédaction à été faite avec Word 2007.

Les fiches ont été remplies avec l'aide de nos internes en pharmacie.

LES TABLEAUX DE CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES NEUROLEPTIQUES :

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	00 CP
Chlorpromazine	Largactil	Comprimé	25	7000 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solution. Inj.	25	1500 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Compimé	100	10800 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	7000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	5450 AMP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	1500 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	00 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	25	1500 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	1930 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution. Inj.	25	949 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution. Inj.	25	1800 AMP

TABLEAU N°01 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DU C.H.U. D'ORAN (PAVILLON 35 DE PSYCHIATRIE) DURANT **L'ANNEE 1999.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	5500 CP
Chlorpromazine	Largactil	Comprimé	25	2050 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solution. Inj.	25	2650 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Compimé	100	6500 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	3720 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	1025 AMP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	3700 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	00 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	25	4700 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	2388 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution. Inj.	25	250 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution. Inj.	25	2800 AMP

TABLEAU N°02 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DU C.H.U. D'ORAN (PAVILLON 35 DE PSYCHIATRIE) DURANT **L'ANNEE 2000.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	11050 CP
Chlorpromazine	Largactil	Comprimé	25	5900 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solution. Inj.	25	6810 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Compimé	100	00 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	4790 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	5400 AMP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	3800 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	4550 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	25	00 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	2863 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution. Inj.	25	1200 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution. Inj.	25	3600 AMP

TABLEAU N°03 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DU C.H.U. D'ORAN (PAVILLON 35 DE PSYCHIATRIE) DURANT **L'ANNEE 2001.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	23200 CP
Chlorpromazine	Largactil	Comprimé	25	00 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solution. Inj.	25	3820 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Compimé	100	8000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	15280 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	1000 AMP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	5500 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	5350 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	25	00 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	00 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution. Inj.	25	5000 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution. Inj.	25	2900 AMP

TABLEAU 04 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DU C.H.U. D'ORAN (PAVILLON 35 DE PSYCHIATRIE) DURANT **L'ANNEE 2002.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	5850 CP
Chlorpromazine	Largactil	Comprimé	25	00 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solution. Inj.	25	6500 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Compimé	100	11050 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	9200 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	00 AMP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	1900 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	1600 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	25	00 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	00 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution. Inj.	25	4300 AMP
Prométhazine	Phenergan	Solution. Inj.	25	3215 AMP

TABLEAU N°05 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DU C.H.U. D'ORAN (PAVILLON 35 DE PSYCHIATRIE) DURANT **L'ANNEE 2003.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	480000 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	5000 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	3000 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	200000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	140000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	4000 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	980 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	10	18000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	300000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé.	100	220000 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte.	4%	370 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	900 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution inj.	25	20000 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	10000 AMP

TABLEAU N°06 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (Sid-chehmi) DURANT **L'ANNEE 2000**.

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	600000 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	4000 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	3000 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	00 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	160000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	5000 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	1100 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	10	20000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	400000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé.	100	400000 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte.	4%	500 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	15000 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution inj.	25	14000 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	2000 AMP

TABLEAU N°07 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L' ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (Sid-chehmi) DURANT **L'ANNEE 2001.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	600000 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	4500 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	2900 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	500000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	300000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	3000 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	1600 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	10	30000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	60000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé.	100	60000 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte.	4%	670 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	1000 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution inj.	25	33000 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	30000 AMP

TABLEAU N°08 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (Sid-chehmi) DURANT **L'ANNEE 2002.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	160500 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	6000 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	3020 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	900000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	40000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	2800 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	1750 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	10	40000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	180000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé.	100	150000 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte.	4%	400 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	950 AMP
Fluphenazine	Modecate	Solution inj.	25	20000 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	2800 AMP

TABLEAU N°09 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (Sid-chehmi) DURANT **L'ANNEE 2003**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	59650CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	2700 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	4600 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	98900 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	185600 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	2250 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	2508 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	36900 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	107700 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte	4%	283 FLS
Pipothiazine	Piportil	Comprimé	10	5080 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	800 AMP
Fluphenazine	Moditen	Solution inj.	25	2240 AMP
Fluphenazine	Modecate	Comprimé	100	6500CP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	580 AMP

TABLEAU N°10 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (TIARET) DURANT **L'ANNEE 2000**.

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	450550 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	4300 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	3790 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	103700 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	122500 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	2300 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	2330 FLS
Pipothiazine	Piportil	Comprimé	10	6220 CP
Fluphenazine	Moditen	Solution inj.	25	2900 AMP
Fluphenazine	Modecate	Comprimé	100	23600 CP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	4700 AMP
		.		

TABLEAU N°11 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (TIARET) DURANT **L'ANNEE 2001**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	376150 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	7800 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	4200 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	32200 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	146000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	7000 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	3100FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	18425 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	130600 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte	4%	300 FLS
Pipothiazine	Piportil	Comprimé	10	9400 CP
Fluphenazine	Moditen	Solution. Inj. .	25	3300 AMP

TABLEAU N°12 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (TIARET) DURANT **L'ANNEE 2002.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	266490 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	510 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	4462 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	124500 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	151100 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	600 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	2760 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	38150 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	119250 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte	4%	301 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution inj.	25	5360 CP
Fluphenazine	Moditen	Solution. Inj. .	25	2600 AMP

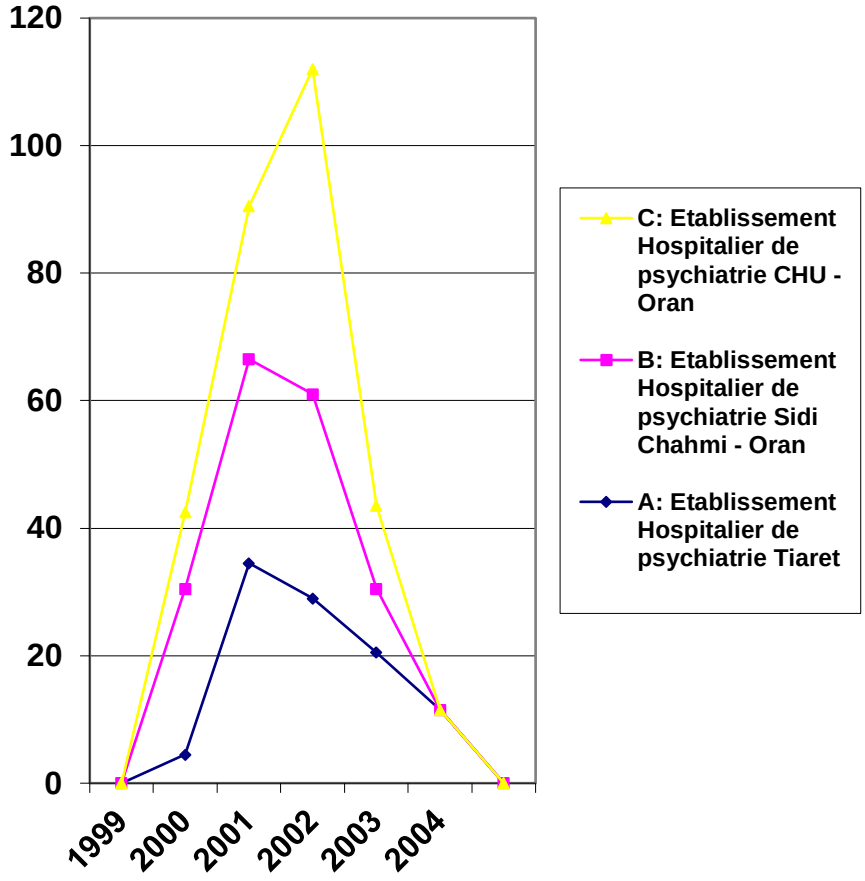
TABLEAU N°13 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (TIARET) DURANT **L'ANNEE 2003.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	150000 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	2000 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	1500 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	300000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	10500000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	20000 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	1500 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	750000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	750000 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte	4%	500 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution inj.	25	3000 AMP
Fluphenazine	Moditen	Solution. Inj.	25	2500 AMP
Fluphenazine	Modecate	Comprimé	100	4500 CP
Trifluopérazine	Terfluzine	Goutte	4%	500 FLS

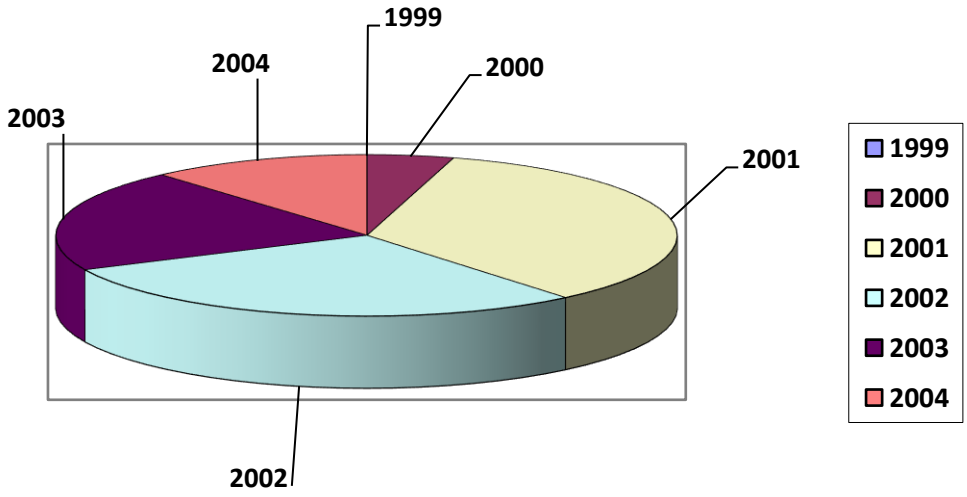
TABLEAU N°14 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (TIARET) DURANT **L'ANNEE 2004**

	1999	***2000***	***2001***	***2002***	***2003***	***2004***
A : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Tiaret	/	4.5%	34.5%	29%	20.5%	11.5%
B : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Sid-chehmi	/	26%	32%	32%	10%	/
C : CHU D'Oran Pavillon 35	00%	12%	24%	51%	13%	/

TABLEAU N°15 : Pourcentage de consommation de **LARGACTIL**100mg (CP)



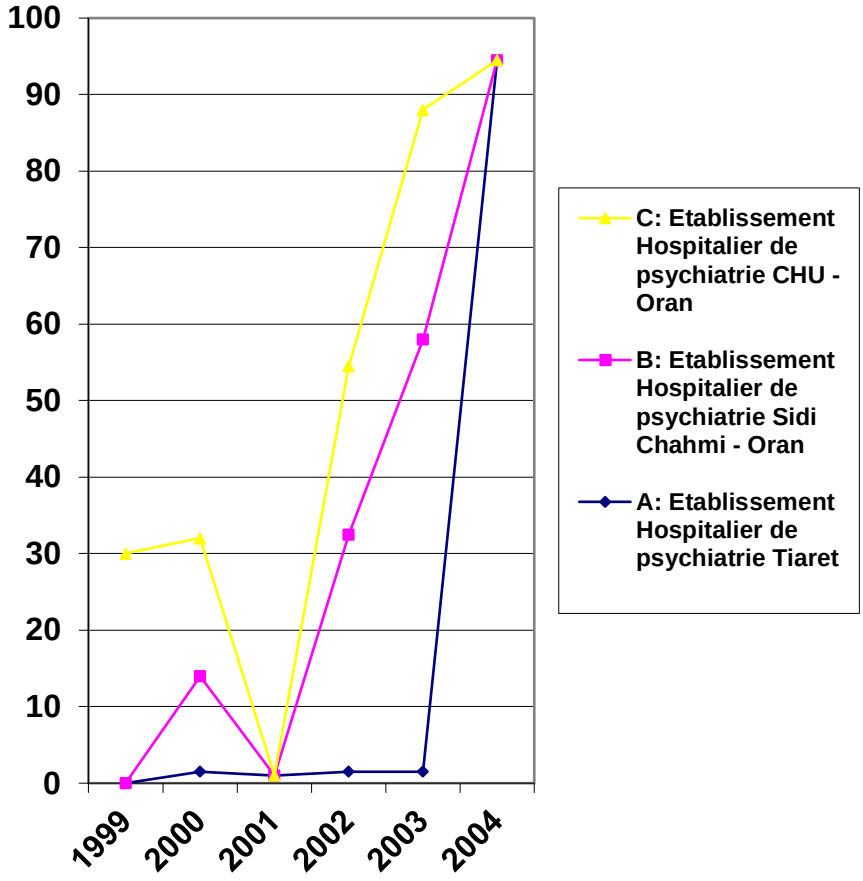
Secteurs de consommation de LARGACTIL

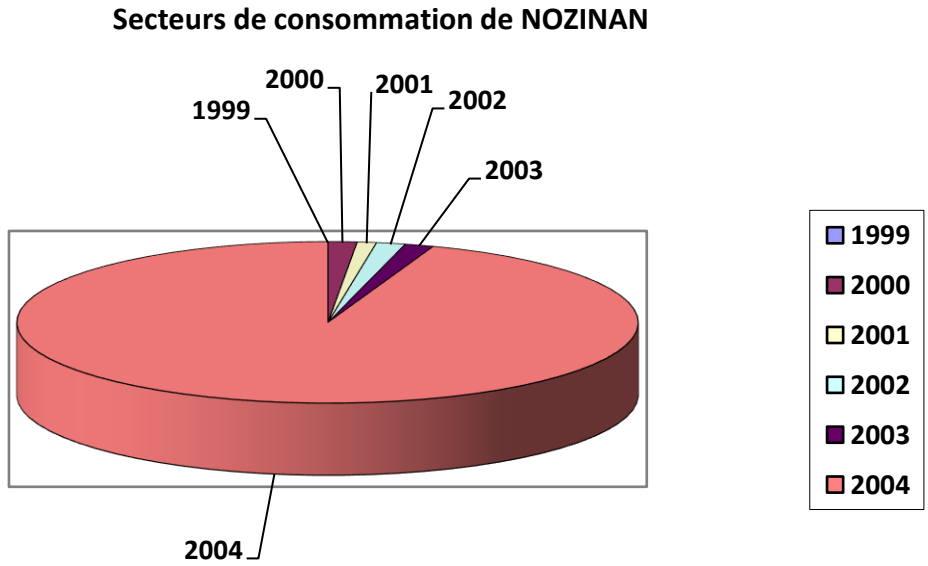


Graphe N°01 : consommation de LARGACTIL.

	1999	***2000***	***2001***	***2002***	***2003***	***2004***
A : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Tiaret	/	1.5%	1%	1.5%	1.5%	94.5%
B : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Sid-chehmi	/	12.5%	00%	31%	56.5%	/
C : CHU D'Oran Pavillon 35	30%	18%	00%	22%	30%	/

TABLEAU N°16 : Pourcentage de consommation de **NOZINAN** 100mg (CP)

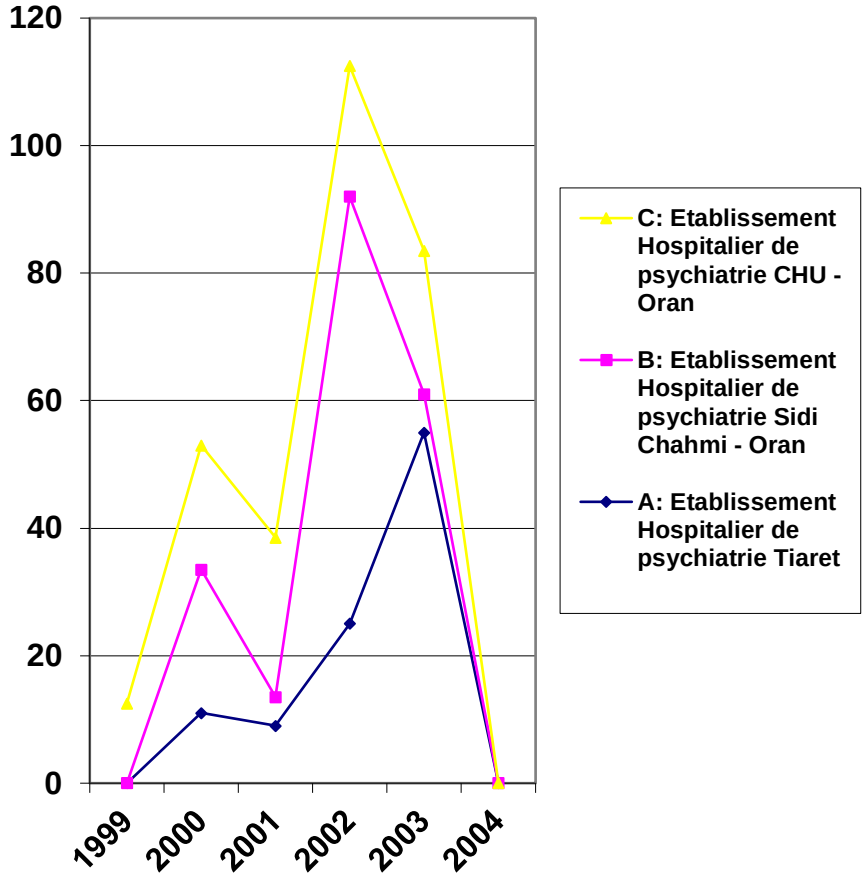


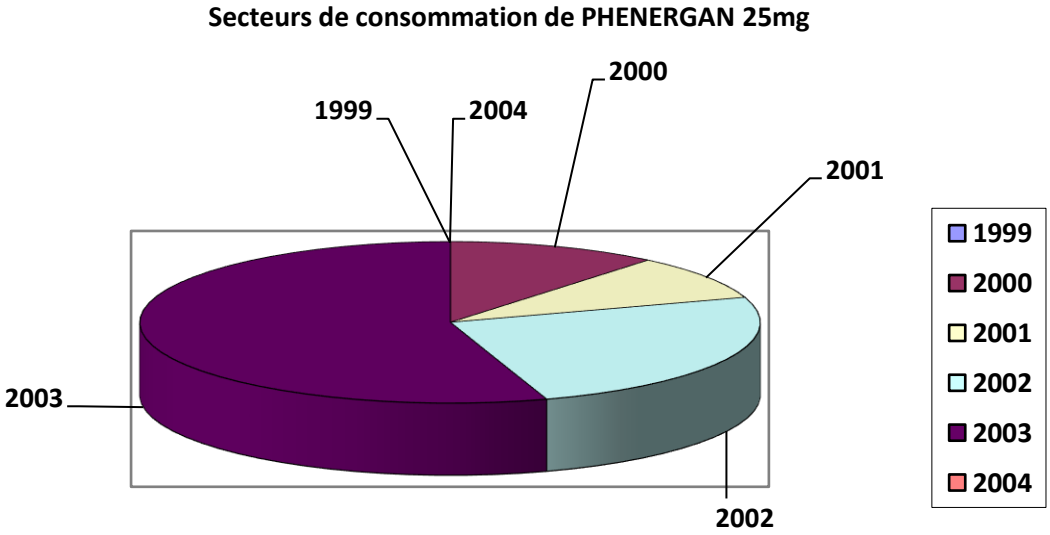


Graphe N°02 : Consommation de NOZINAN

	1999	***2000***	***2001***	***2002***	***2003***	***2004***
A : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Tiaret	/	11%	9%	25%	55%	00%
B : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Sid-chehmi	/	22.5%	4.5%	67%	6%	/
C : CHU D'Oran Pavillon 35	12.5%	19.5%	25%	20.5%	22.5%	/

Tableau N°17 : Pourcentage de consommation de **PHENERGAN 25mg** (solution injectable.)

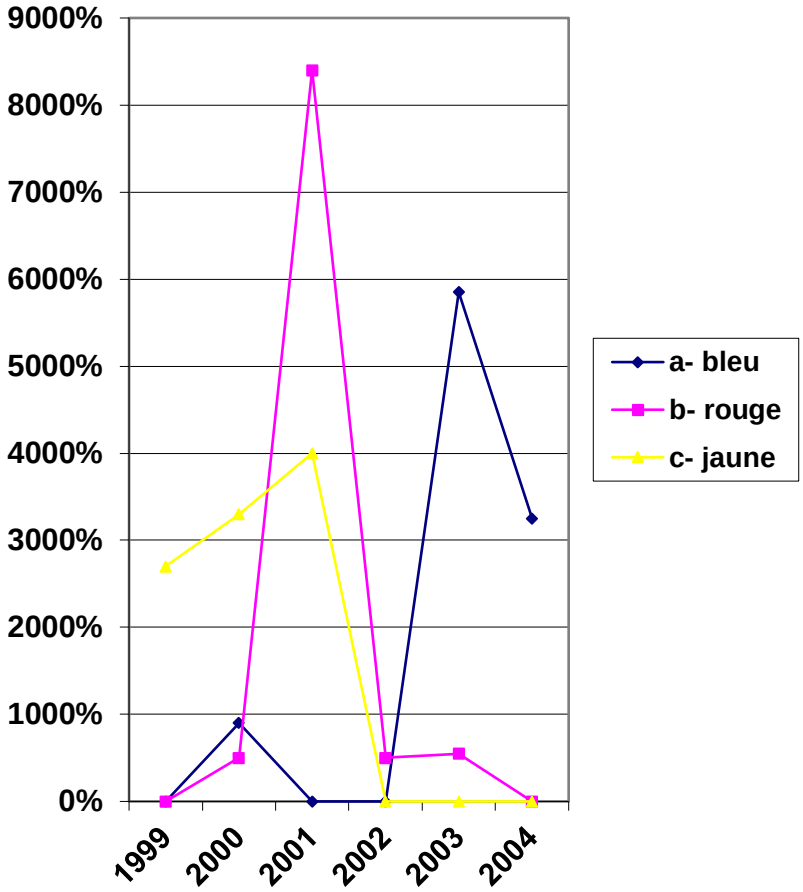


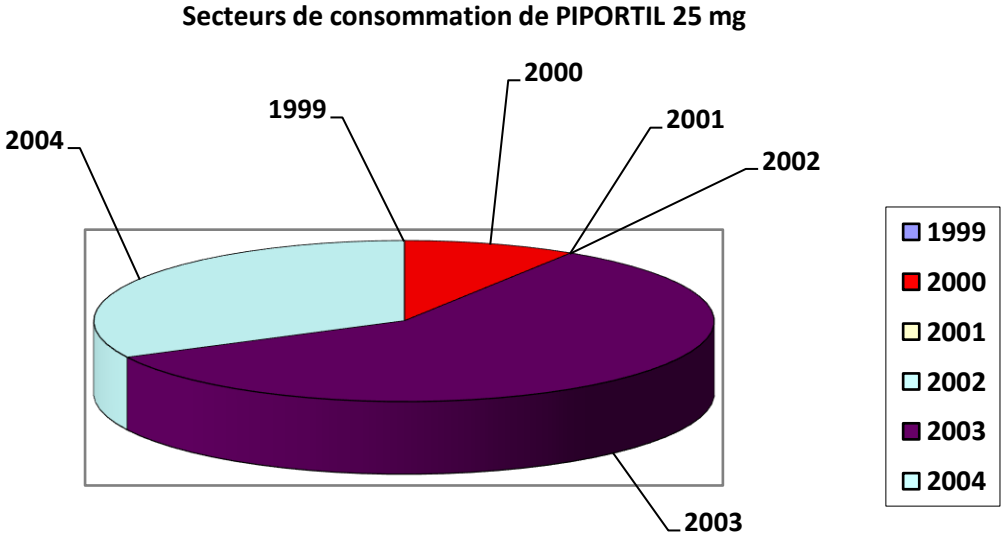


Graphe N°03 : consommation de PHENERGAN

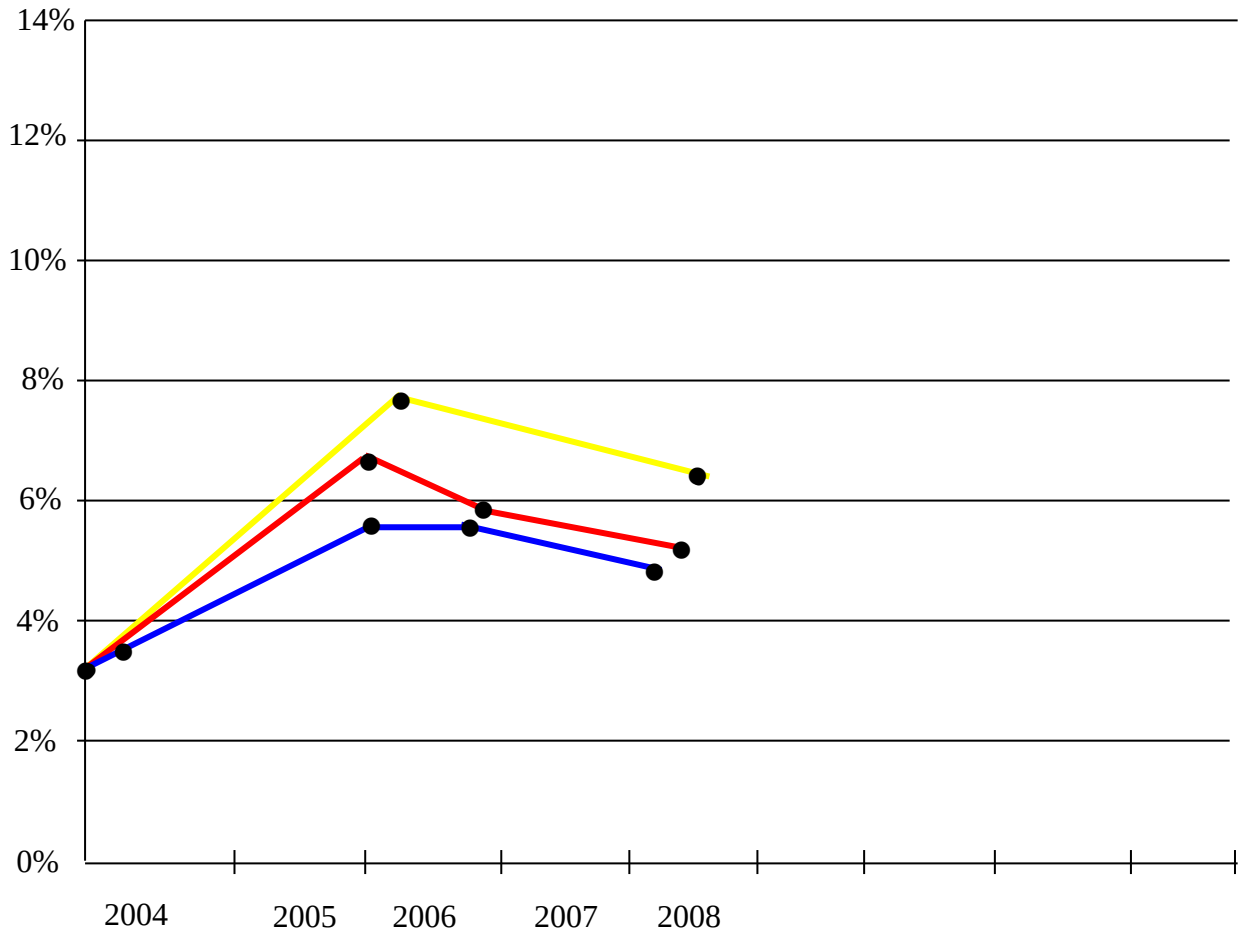
	1999	*2000*	*2001*	*2002*	*2003*	*2004*
A : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Tiaret	/	9%	0%	0%	58.5%	32.5%
B : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Sid-chehmi	/	5%	84%	5.5%	5.5%	/
C : CHU D'Oran Pavillon 35	27%	33%	40%	00%	00%	/

Tableau N°18 : Pourcentage de consommation de **PIPORTIL** 25MG (solution inj.)

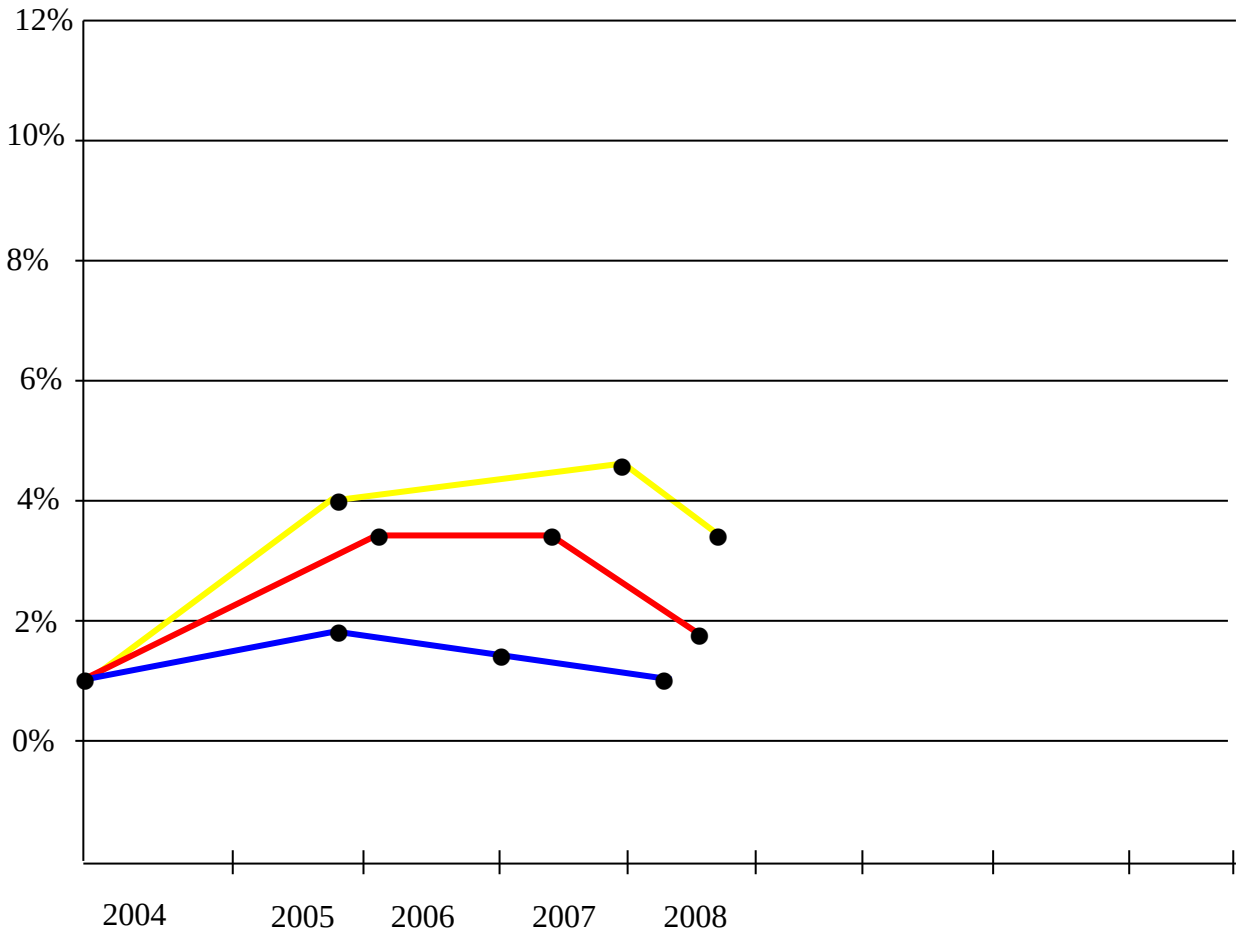




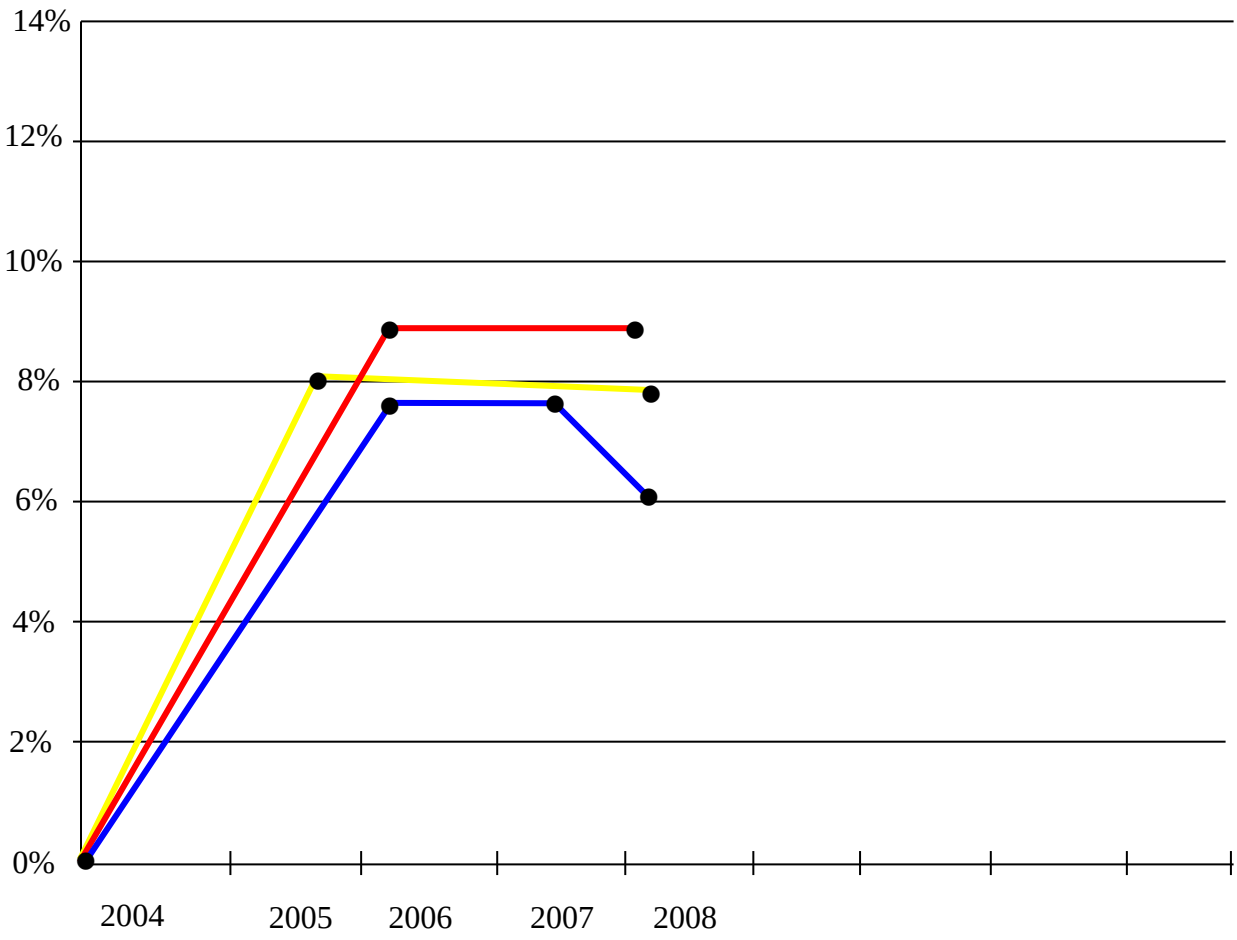
Graphe N°04 : Consommation de PIPORTIL.



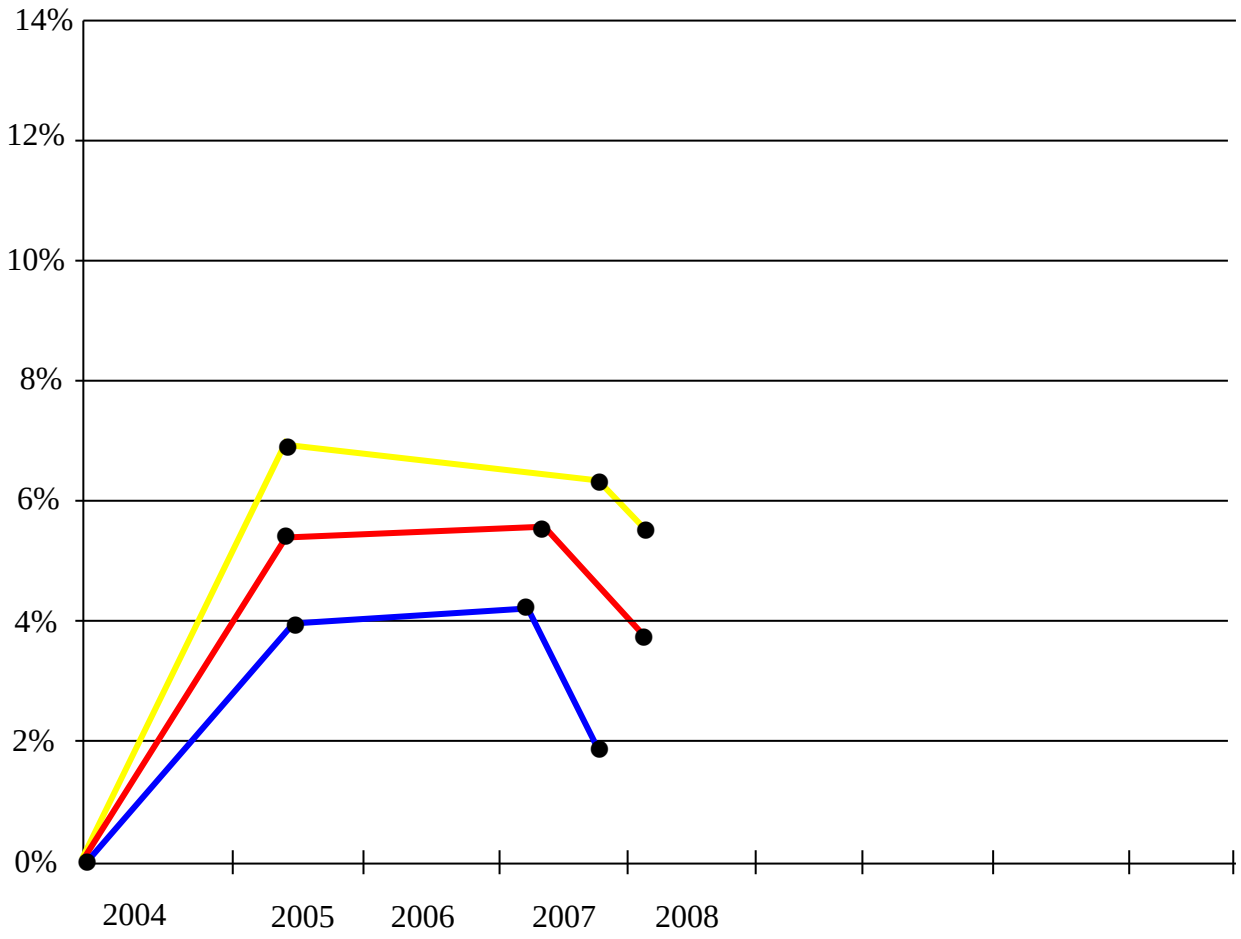
Graphe N° 05 : Pourcentage de consommation
de Piportil 25mg
(solution inj)



Graphe N° 06 : Pourcentage de consommation
de Largactil 100mg (cp)



Graphe N° 07 : Pourcentage de consommation
de Nozinan 100mg (Cp)



Graphe N° 08 : Pourcentage de consommation
de Phénergan 25mg
(Solution injectable)

I.I.3-Résultats :

C'est une évaluation de la prescription et la consommation des phénothiazines. Dans ces services de psychiatrie, nous avons été confrontés à un certains nombre de problèmes.

Certains confrères ont manifesté une réticence pour cette étude.

Un autre problème était le refus de certains malades de se prêter aux questions, donc ignorant des détails utiles pour cette étude. La méthodologie utilisée ne nous a pas permis d'avoir l'intégralité des ordonnances prescrites au cours de la durée de cette étude.

On pourrait en déduire que le nombre des ordonnances est faible ou que le temps de l'étude est court.

Le constat que nous avons fait est que les pratiques de prescription sont identiques, il en est de même pour la délivrance.

L'étude rétrospective de la consommation du Largactil dans des établissements hospitaliers différents (CHUO, EHSP de Tiaret, et EHSP de Sidi Chahmi dans l'intervalle de temps de 1999 au 2004 montre une variabilité de consommation du largactil avec un maximum de consommation pour le C.H.U. Oran qui a atteint 51 % en 2004 ceci peut être du à plusieurs facteurs :

-Le nombre de patients que reçoit chaque établissement hospitalier

-Le nombre de patients atteints de psychopathies ou d'anxiété et dont le traitement nécessite la prescription du largactil

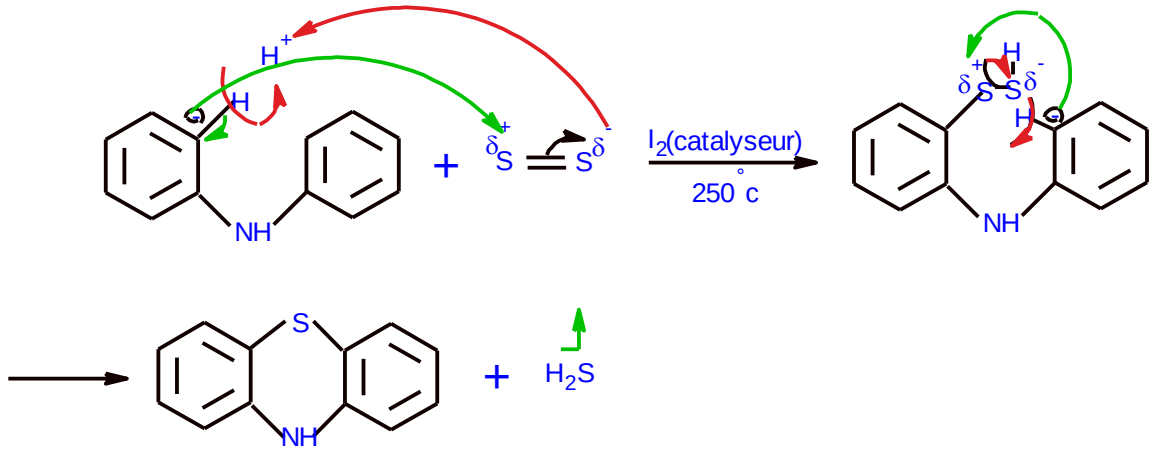
-Le concept de bénéfice de chaque neuroleptique qui peut être inscrit prioritairement par rapport au largactil surtout avec l'apparition de nouvelles molécules phénothiaziniques neuroleptiques.

I.II- ***Synthèse :*** Description détaillée des événements qui se passent à l'échelle moléculaire.

I.II.1-*Principe :*

La synthèse des phénothiazines repose sur la thionation par le soufre d'un diphénylamine à une température de 250°C et en présence d'iode.

I.II.2-*Mécanisme réactionnel :*



L'action d'une molécule de soufre sur une molécule de diphénylamine donne la formation d'une molécule de dibenzoparathiazine avec libération d'une molécule de sulfure d'hydrogène.

La réaction est catalysée par la présence d'iode ; et aussi par le chauffage qui augmente la cinétique de la réaction.

I.II.3-*Réactifs et produits à obtenir :*

A- matières premières :

1- diphénylamine :

$C_{12}H_{11}N$ PM=169g/mol

Quantité mise en œuvre : 10g

2- <u>Soufre</u> :

S_2 PM=64g/l

Quantité mise en œuvre : 2g

3- Iode bisublimé :

I_2 PM= 254g/mol

Quantité mise en œuvre : 1g

B- produits à obtenir :

1- <u>dibenzoparathiazine</u> (noyau phénothiazinique)

$C_{12}H_9NS$ PM= 199g/mol

Il se présente sous forme de cristaux jaunes qui deviennent vert foncé lors d'exposition à la lumière. De température de fusion= 185,1 °C

2- sulfure d'hydrogène :

H_2S PM= 34g/mol

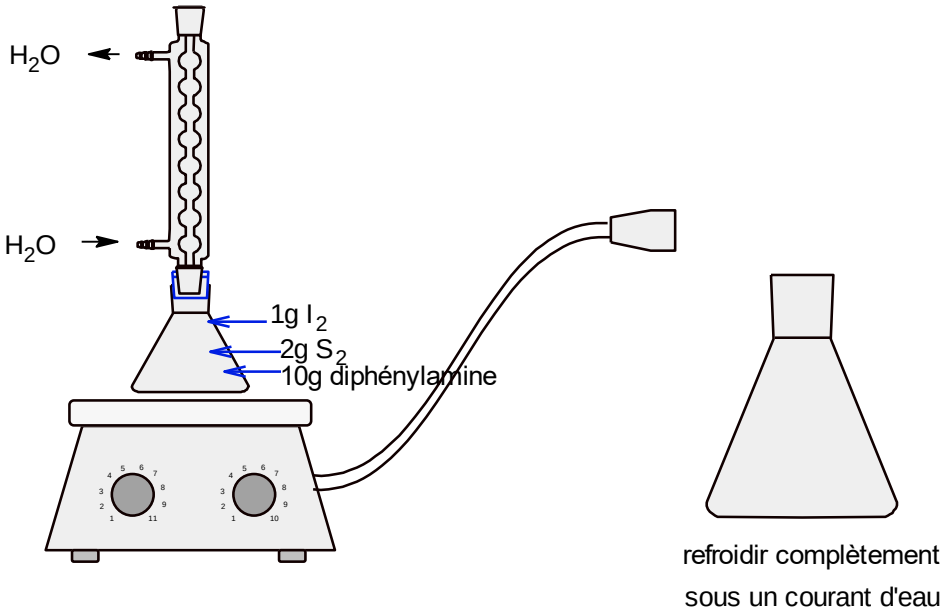
I.III-*Mode opératoire :*

I.III.A-thionation :

Placer dans erlenmeyer de 125ml, 2g de soufre, 1g de diphénylamine.

Ajouter 1 g d'iode bisublimé (catalyseur de la réaction).

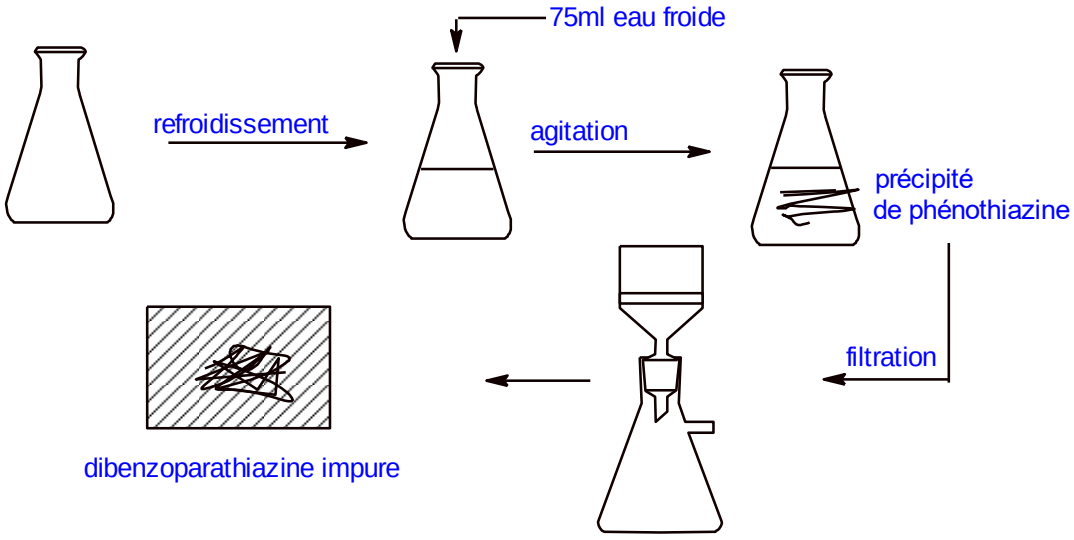
Adapter un réfrigérant à reflux et chauffer à 250°c sur une plaque chauffante.



I.III.B-Isolement du produit brut :

Retirer le récipient, et laisser refroidir en agitant de temps en temps, dès que le mélange refroidi, ajouter peu à peu 75ml d'eau, en agitant fortement, on observe alors se former un abondant précipité de phénothiazine impure.

Essorer sur Buchner en arrosant avec quelques ml d'eau.



La manipulation nécessite le port d'un appareil de protection des yeux, en évitant tout contact avec la peau sans oublier de ventiler adéquatement sinon le port d'un appareil respiratoire approprié est indispensable.

La molécule récupérée nécessite une conservation dans un récipient hermétique placé dans un endroit sombre et bien ventilé et à l'abri des acides parce que la *dibenzoparathiazine* est incompatible avec les Acides.

I.III.C-purification :

- Après filtration, laver le précipité avec quelques cm^3 d'eau froide, le dissoudre dans la quantité minimum d'eau bouillante et laisser cristalliser. Sécher les cristaux obtenus et caractériser le dibenzoparathiazine par ses réactions chimiques.

I.III.D-Calcul du rendement :

1mole de diphénylamine → 1mole de dibenzoparathiazine

169g → 199g

10g → X (quantité théorique)

X= (199.10)/169 = 11.77g

- poids théorique : 11.77
- poids pratique : pesée = X'=6.96

Donc : ρ = (X'/X).100= (6.96/11.77)100= 59%

-Caractères physiques : Protocole de contrôle.

Les phénothiazines sont généralement des poudres blanches, inodores pouvant présenter des colorations en lumière de wood.

*** Sous forme de bases :**

Ce sont des bases faibles peu solubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants organiques.

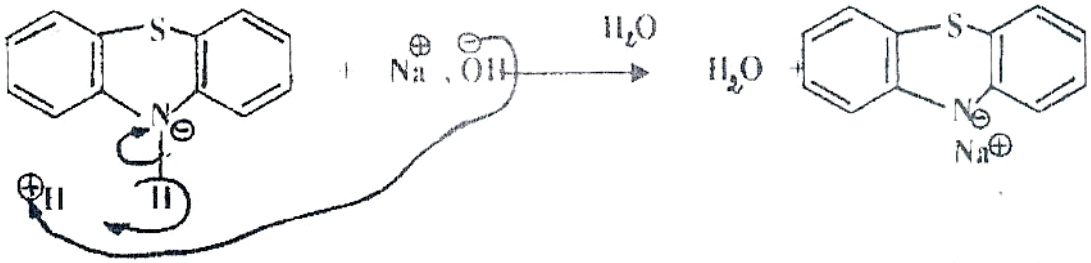
*** Sous forme de sels cristallisés :**

Amers, ils sont solubles dans l'eau.

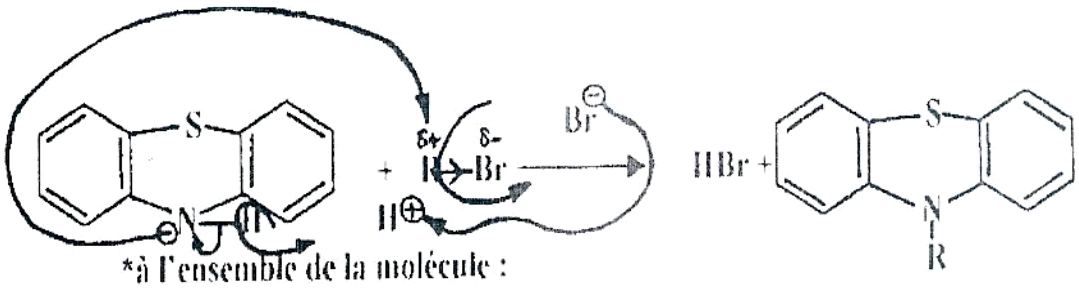
-Propriétés chimiques :

Elles sont liées A leur nature de sels.

*Précipitabilité en milieu basique

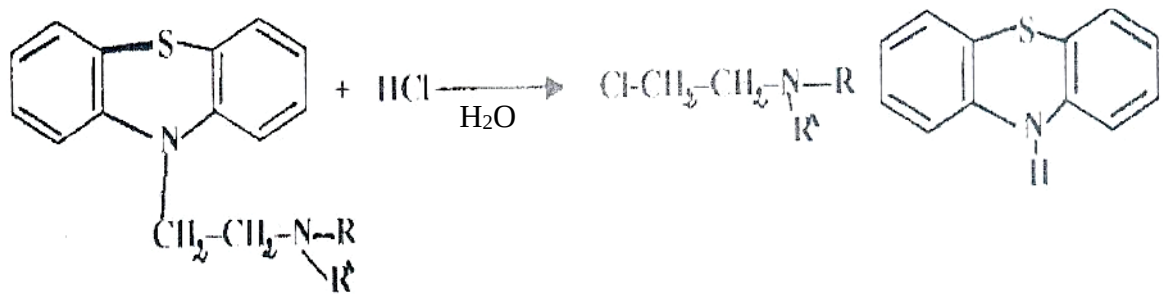


Grâce à cette propriété, le noyau phénothiazine est susceptible d'être alkyle et ceci en présence d'un dérivé halogène.

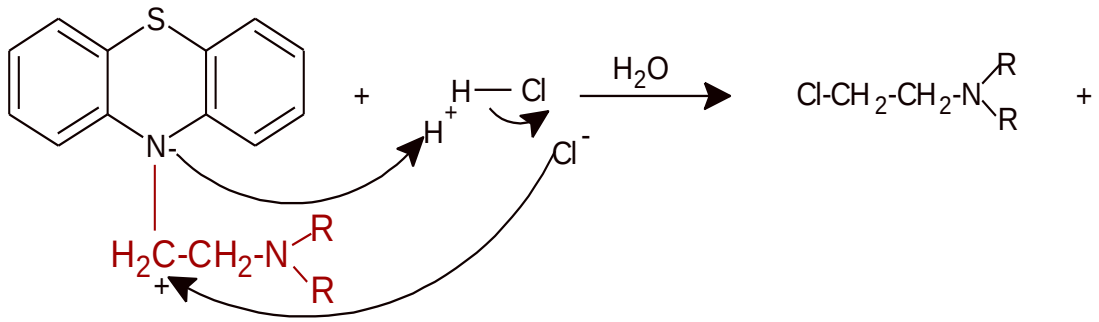


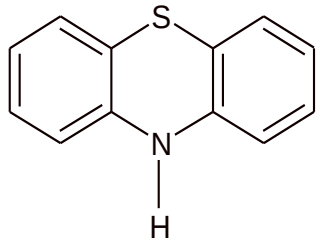
*** A l'ensemble de la molécule :**

- **Scission de la chaîne portée en 10 par hydrolyse acide :**



-Hydrolyse acide des phénothiazines :





a/H^+ est un agent électrophile.

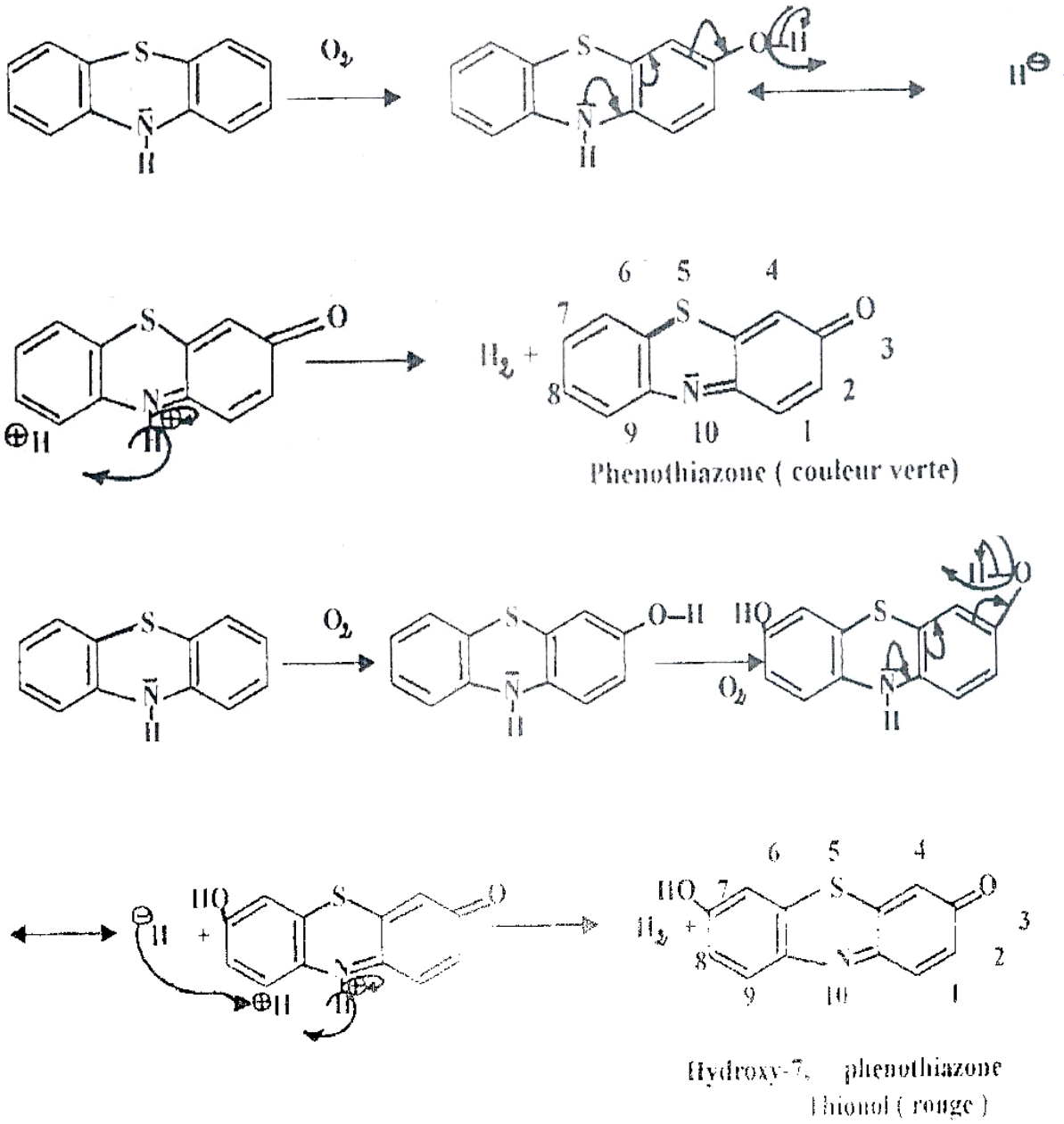
b/ échange des substituants.

- **Oxydation :**

Réaction du noyau phénothiazine

Le noyau phénothiazine abandonné à l'air s'oxyde lentement, beaucoup plus rapidement à la lumière.

L'Oxydation permet l'obtention de deux composés chimiques :



I.III.E-CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

Ce sont généralement des poudres blanches, inodores, pouvant présenter des colorations en lumière de Wood.

Les points de fusion, tout au moins pour ceux inférieurs à 200°, sont assez nets et discriminatifs pour de nombreux composés.

Le noyau phénothiazine est responsable de diverses réactions colorées, notamment avec l'acide sulfurique concentré et avec l'acide nitrique à 2%.

Les solubilités varient selon la nature des substituants en l'ion salifiant s'il s'agit d'un sel.

Ces caractères physico-chimiques sont à la base des réactions utilisées pour la diagnose différentielle de ces médicaments.

De plus, on pourra déceler la présence de l'azote et du soufre organique par la méthode de CASTALANA.

Enfin, il sera aisé de caractériser le chlore minéral des chlorhydrates.

Ces produits sont des bases faibles, leur dosage fera donc appel aux méthodes de la protométrie en milieu non aqueux. (dans l'acide acétique anhydre).

I.III.F-Méthode pratiquée après extraction :

Dans une ampoule a deconté on mélange 5ml d'urine ou liquide gastrique on ajoute 1ml de soude 20% et 5ml de dichloro-methane ou dichloro-ethane. (Selon le benzoparaquinone) Puis on agite et on laisse reposer ensuite, on recueille la phase organique (ci-dessous) sur du sulfate de sodium (pour la purification).

- Dans un tube on prend 5ml de la phase organique et 1 ml d'acide phosphorique et on agite durant une minute. On ajoute 1ml de benzo paraquinone. (0.100gr benzo paraquinone + 1000ml dichloro-méthane ou chloro-éthane) Puis on agite pendant 30 secondes.

*Apparition dans la phase acide inférieure d'une coloration orange, rose, rouge, violet, violet-bleu, induisant la présence de dérivées phénothiaziniques.

L'attente prise par le milieu réactionnel est variable selon les molécules phenothiaziniques présentes et l'intensité de la coloration est grossièrement proportionnelle à leur concentration.

III.1-Discussion :

Dans l'organisme, une oxydation des phénothiazines provoque une coloration des urines et des excréments des sujets traités par ces molécules.

Ces phénothiazines sont caractérisés par un pouvoir donneur très prononcé leur permettant d'entrer en interaction avec des partenaires de forte affinité électronique pour former des complexes « par transfert de charges » et des radicaux « Cations ».

Ces radicaux libres supportent d'intenses colorations dont l'apparition est contemporaine de leur formation et qui sont largement utilisés dans le domaine analytique.

Les phénothiazines constituent le groupe des neuroleptiques qui comprennent une chaine pipéridine qui est fixée sur l'atome d'azote du noyau phénothiazine, la présence de cette chaine freine le métabolisme et réduit leurs effets secondaires.

Les différentes structures des dérivés phénothiaziniques présente une activité neuroleptique. Cette est due aux différents substituants.

Un substituant « électro-attracteur » en position 2 du noyau favorise l'activité neuroleptique, un substituant de grande taille en position 10 du noyau conduit à une diminution d'activité neuroleptique, mais dans le cas ou le substituant est un noyau pipérazinique ou pipéridinique on observe une augmentation de l'activité neuroleptique [38].

IV-Réactions élaborées sur le noyau fondamental :

IV.1-*Essais Pratiques:*

- **Solution S.**

  Agiter 2,0 g de phénothiazine avec 40 ml d'eau distillée pendant 1 minute. Filtrer.

- **Aspect de la solution.**

  Dissoudre 0,1 g de phénothiazine dans de l'acétone et compléter à 10 ml avec le même solvant. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin.

- **Acidité ou alcalinité.**

  A 10 ml de solution S, ajouter 0,2 ml de solution de bleue de bromothymol. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.05 ml d'acide chlorhydrique 0,1N ou d'hydroxyde de sodium 0,1N.

- **Substances apparentées.**

  Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

- **Solution à examiner.**

  Dissoudre en agitant 0,2g de phénothiazine dans du chlorure de méthylène et compléter à 10 ml avec le même solvant.

- **Solution témoin.**

  Prélever 0,5 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec du chlorure de méthylène.

  Déposer séparément sur la plaque 10 µl de chaque solution. Développer sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 70 volumes d'hexane, de 2 volumes d'acétone et de 10 volumes de diéthylamide. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière Ultra Violette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenue avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.

- **Chlorure.**

  Prélever 10 ml de solution S et compléter à 15 ml avec de l'eau. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates. (300 ppm)

- **Perte à la dessiccation.**

  Déterminée sous vide sur 1,00 g de phénothiazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0.5 %.

  Cendres sulfuriques. Déterminé sur 0.1 g de phénothiazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0.1 %.

La perte à la déssication est la perte de masse exprimée en pourcentage m /m

- **Mode opératoire :**

Placer la quantité prescrite de la substance à examiner dans un flacon à tare. Desséché lui-même au préalable dans les conditions précisées pour la substance à examiner .la dessiccation de la substance jusqu'à masse constante ou pendant la durée prescrite à l'aide d'un des procédés décrits ci-dessous.

Si la température de dessiccation est indiquée par une seule valeur plutôt qu'un intervalle, la dessiccation est effectuée à la température prescrite +ou – 2°C

a)dans un dessiccateur : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de di phosphate, à la pression atmosphérique, à température ambiante

b) « «sous vide la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de di phosphate, sous une pression comprise entre 1.5 KPa et 2.5KPa à température ambiante

c)sous vide avec indication d'un intervalle de température, la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de di phosphore, sous une pression comprise entre 1.5KPa et dans l'intervalle de température prescrite dans la monographie de chaque médicament.

d) à l'étuve avec indication d'un intervalle de température, la dessiccation est effectuée à l'étuve dans l'intervalle de température prescrit dans la monographie

e)sous vide poussée : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de di phosphore sous une pression inférieure à 0.1KPa,à la température prescrite dans la monographie

- **Conservation :**

  En récipient bien fermé, à l'abri de la lumière.

V-Réactions particulières élaborées sur des dérivés :

- Oxomémazine chlorhydrate: Toplexil

- ✓ Poudre blanche présentant une teinte jaune-vert en lumière de Wood.
- ✓ Très soluble dans l'eau.
- ✓ Peu soluble dans l'alcool et le chloroforme.
- ✓ Insoluble dans l'éther.
- ✓ Fusion: 240 à 255°C. (Imprécis: Décomposition)
- ✓ Dans un tube à essai, introduire 5m1 de mélange pyridine anhydride acétique 2/1 et quelques mg de l'oxomémazine, porter au bain-marie pendant 10 minutes, on n'observe aucune coloration sensible, ni aucune fluorescence en lumière de Wood.
- ✓ Dissoudre quelques centigrammes de I'oxomémazine dans 5m1 d'eau, et ajouter 1 ml de AgNO3 à 5%: On observe une coloration rosée: Coloration faible rose brunâtre même au bout de 30 minutes.
- ✓ Aucune coloration sensible dans l'essai à l'acide nitrique.

- Propériciazine base Neuleptil :

- ✓ Poudre jaune citron, teinte jaune pâle en lumière de Wood.
- ✓ Insoluble dans l'eau.
- ✓ Soluble dans l'alcool ou le chloroforme, en lumière de Wood, ces solutions sont fluorescentes en jaune vert.
- ✓ Dans un tube à essai, on introduit 5m1 d'eau oxygénée â 10 volumes et quelques centigrammes de propériciazine base. On porte au bain-marie pendant 5 minutes, on observe une fluorescence blanche en lumière de Wood.

- ✓ Coloration jaune dans l'essai à l'acide nitrique et une fluorescence violet clair en lumière de Wood.
- ✓ Fusion : 224-230°C.
- ✓ Dans l'essai â l'acide sulfurique, on observe une coloration rosée: coloration faible, rose brunâtre même au bout de 30 min.

- Thiopropéraziiie méthane sulfonate : Majeptil

- ✓ Poudre blanche à reflets jaunes à jaune vert, onctueuse.
- ✓ Très soluble dans l'eau, Soluble dans l'alcool et le chloroforme.
- ✓ En lumière de Wood, les solutions alcooliques et chloroformiques
- ✓ sont fluorescentes en vert jaune et la solution aqueuse en ocre pâle.
- ✓ Dans un tube à essai, introduire 5ml d'eau oxygénée à 10 volumes et quelques centigrammes de thiopropérazine méthane sulfonate. Porter au bain-marie pendant 5 minutes, on observe une fluorescence bleu clair en lumière de Wood.
- ✓ Dans un tube à essai, introduire 5ml de mélange pyridine anhydride acétique 2/1 et quelques mg de thiopropérazine méthane sulfonate, porter au bain-marie pendant 10 minutes, on n'observe une coloration ambre claire et une fluorescence jaune-verte en lumière de Wood.
- ✓ Coloration jaune dans l'essai à l'acide nitrique.
- ✓ Dans l'essai à l'acide sulfurique, on observe une coloration rosée : coloration faible, rose brunâtre même au bout de 30 min.

- Chlorpromazine Chlorhydrate : Largactil

- **Détermination du pH.**

  Dissoudre 1,0 g de chlorhydrate de chlorpromazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et compléter à 10 ml avec le même solvant. Le pH de la solution récemment préparée est de 3,5 à 4,5.

- **Substances apparentées.**

  Effectuer l'essai à l'abri d'une lumière vive.

Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

- **Solution à examiner.**

  Dissoudre 0,2 g de chlorhydrate de chlorpromazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol, puis compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants. Préparer extemporanément.

- **Solution témoin.**

  Prélever 1 ml de solution à examiner et compléter à 200 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

  Déposer séparément sur la plaque 10 ml de chaque solution. Développer sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone, de 10 volumes de diéthylamine et de 80 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 %). Ne pas tenir compte d'une tache éventuelle au point de départ.

- **Métaux lourds.**

  1,0 g de chlorhydrate de chlorpromazine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds. (10 ppm) Préparer le témoin avec 1 ml de solution à 10 ppm de plomb. (Pb)

- **Perte à la dessiccation.**

  Déterminée â l'étuve à 100-105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de chlorpromazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5%.

- **Cendres sulfuriques.**

  Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de chlorpromazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1%.

- Fluphenazine (chlorhydrate de) : Moditen

- **Détermination du pH.**

  Dissoudre 0,5 g de chlorhydrate de fluphénazine dans 10 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. Le pH de la solution est de 1,9 à 2,4.

- **Substances apparentées.**

  Effectuer l'essai â l'abri de la lumière et préparer les solutions immédiatement avant l'emploi. Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

- **Solution à examiner.**

  Dissoudre 0,20 g de chlorhydrate de fluphénazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol et compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants.

- **Solution témoin.**

  Prélever 1 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

- **Solution témoin (b).**

  Prélever 5 ml de solution témoin (a) et compléter à 10 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

  Déposer séparément sur la plaque 10 ml de chaque solution. Développer sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone, de 10 volumes de diéthylamine et de 80 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0%) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin

  (b) (0,5 %)

- **Métaux lourds.**

  1,0 g de chlorhydrate de fluphénazine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparer le témoin avec 2 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb).

- **Perte à la dessiccation.**

  Déterminée à l'étuve à 65 °C pendant 3 h sur 0,500 g de chlorhydrate de fluphénazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0%

- **Cendres sulfuriques.**

  Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de fluphénazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1%.

- Levomepromazine (Chlorhydrate de) : Nozinan

- **Solution S.**

  Dissoudre 2,50 g de chlorhydrate de lévomépromazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et compléter à 25,0 ml avec le même solvant.

- **Acidité ou alcalinité.**

  A 10 ml de solution S, ajouter 0,1 ml de solution de vert de bromocrésol. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M ou de 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M.

- **Pouvoir rotatoire spécifique.**

  Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de +9,5° à + 11,5°.

- **Substances apparentées.**

  Effectuer l'essai à l'abri d'une lumière vive. Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

- **Solution à examiner.**

Dissoudre 0,2 g de chlorhydrate de lévomépromazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol, puis compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants. Préparer extemporanément.

- **Solution témoin.**

  Prélever 0.5 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

  Déposer séparément sur la plaque 10 ml de chaque solution. Développer sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone, de 10 volumes de diéthylamine et de 80 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette â 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenue avec la solution témoin. (0,5%)

- **Perte à la dessiccation.**

  Déterminée à l'étuve à 100-105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de lévomépromazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 %.

- **Cendres sulfuriques.**

  Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de lévomépromazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 %.

-Prochlorpérazine (Maléate de) : Témentil

- **Détermination du pH**:

  Le pH d'une solution saturée récemment préparée de maléate de prochiorpérazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone est de 3,0 à 4,0.

- **Substances apparentées**

  Opérez à l'abri de la lumière par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

- **Solution à examiner**:

  Dissoudre 0,2 g de maléate de prochlorpérazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol, puis complétez à 10 ml avec le même mélange de solvants. Préparez extemporanément.

- **Solution témoin**:

  Prélevez 1 ml de solution à examiner et compléter à 200 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

  Déposer séparément sur la plaque 10 ml de chaque solution. Développer sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone, de 10 volumes de diéthylamine et de 80 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 %). Ne tenez pas compte des taches éventuelles apparaissant aux points de départ.

- **Perte à la dessiccation**:

  Déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,00 g

  de maléate de prochlorpérazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 %.

  Cendres sulfuriques. Déterminé sur 1,0 g de maléate de

  prochiorpérazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas

  supérieur à 0,1%

- Promazine (Chlorhydrate de) :

- **Détermination du pH**:

  Dissoudre 0,5 g de chlorhydrate de promazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et complétez à 10 ml avec le même solvant. Le pH de la solution récemment préparée est de 4,2 à 5,2.

Substances apparentées. Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive et préparez les solutions extemporanément.

Opérez par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque au gel de silice pour CCM.

- **Solution à examiner**:

  Dissoudre 0,10 g de chlorhydrate de promazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol et compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants. Solution témoin. (a) Prélever I ml de solution à examiner et compléter à 200 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

- **Solution témoin (b):**

  Dissoudre 10 mg de chlorhydrate de chlorprothixène, dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol, ajouter 1 ml de solution à examiner et compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants. Déposer sur la plaque 10 t1 de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone, de 10 volumes de diéthylamine et de 80 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 %). Ne tenez pas compte d'une tache éventuelle au point de départ. L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches principales nettement séparées.

- **Perte à la dessiccation**

  Déterminée à l'étuve à ioo-ios oc sur 1,000 g de chlorhydrate de promazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5%.

  Cendres sulfuriques. Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de promazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1%

- Promethazine (Chlorhydrate de) : Phénergan

Détermination du pH.

Dissoudre 1,0 g de chlorhydrate de prométhazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et compléter à 10 ml avec le même solvant. Le pH, déterminé immédiatement après la préparation de la solution, est de 4,0 à 5,0.

- **Substances apparentées:**

Effectuer l'essai à l'abri d'une lumière vive et préparer les solutions extemporanément. Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner. Dissoudre 0,20 g de chlorhydrate de prométhazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol et complétez à 10 ml avec le même mélange de solvants.

- **Solution témoin (a)**

Dissoudre 20 mg de chlorhydrate d'isoprométhazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol et compléter à 100 ml avec le même mélange de solvants.

- **Solution témoin (b):**

Prélever 0,5 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

Solution témoin. (e) Prélever 0,2 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

Déposer séparément sur la plaque 10µl il de solution à examiner et 10 µl de chaque solution témoin. Développer dans une chambre non saturée sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine, de 10 volumes d'acétone et de 85 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm. Ne pas tenir compte d'une tache éventuelle au point de départ.

S'il apparaît une tache correspondant au chlorhydrate d'isoprométhazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 %). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et la tache correspondant au chlorhydrate d'isoprométhazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 %) et 3 d'entre elles au plus peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. (e) (0,2%)

- **Métaux lourds**

  Dissoudre 1,0 g de chlorhydrate de prométhazine dans 5 ml d'eau, ajouter 5 ml d'acétone et 5 ml de solution tampon pH 3,5

  Procéder à la préfiltration. Le préfiltrat obtenu satisfait à l'essai limite E des métaux lourds. (10 ppm) Préparer le témoin avec 5 ml de solution à 2 ppm de plomb. (Pb)

- **Perte à la dessiccation**.

  Déterminée à l'étuve à 100-105 oc sur 1,000 g de chlorhydrate de prométhazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 %.

- **Cendres sulfuriques**:

  Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de

  prométhazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 %.

- Thioridazine (Chlorhydrate De) : Melleril

Effectuer toutes les opérations à l'abri de la lumière.

- **Aspect de la solution**:

  Dissoudre 1,0 g de chlorhydrate de thioridazine dans du méthanol et compléter à 20 ml avec le même solvant. La solution

est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée.

- **Détermination du pH** :

Dissoudre 0,20 g de chlorhydrate de thioridazine dans 20 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. Le pH de la solution est de 4,2 à 5,2.

- **Substances apparentées**

Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

Effectuer toutes les opérations aussi rapidement que possible, à l'abri de la lumière. Déposer la solution à examiner en dernier lieu.

- **Solution à examiner:**

Dissoudre 0,2 g de chlorhydrate de thioridazine dans un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée et de 98 volumes de méthanol, puis compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants.

- **Solution témoin (a):**

Prélever 2 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée et de 98 volumes de méthanol. Prélever 10 ml de solution et compléter à 100 ml avec un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée et de 98 volumes de méthanol.

- **Solution témoin (b):**

Prélever 1 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée et de 98 volumes de méthanol. Prélever 10 ml de solution et compléter à 100 ml avec un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée et de 98 volumes de méthanol.

Déposer séparément sur la plaque 5 ml de chaque solution. Développer sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'ammoniaque

concentrée, de 25 volumes de 2-propanol et de 74 volumes de chloroforme. Laisser sécher la plaque à l'air. Pulvériser d'abord un mélange récemment préparé de 1 volume de solution d'iodobismuthate de potassium et de 10 volumes d'acide acétique dilué et pulvériser ensuite de la solution diluée de peroxyde d'hydrogène récemment préparée. Recouvrer immédiatement la plaque avec une plaque de verre de même dimension. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 %) et seule deux d'entre elles peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. (b) (0,1 %). L'essai n'est valable que si la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) est nettement visible.

- **Métaux lourds**:

  1,0 g de chlorhydrate de thioridazine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds. (20 ppm) Préparer le témoin avec 2 ml de solution à 10 ppm de plomb. (Pb)

- **Perte à la dessiccation**:

  Détenninée à l'étuve à 100-105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de thioridazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 %.

- **Cendres sulfuriques**:

Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de thioridazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1%.

VI-Identification à l'échelle de l'industrie pharmaceutique

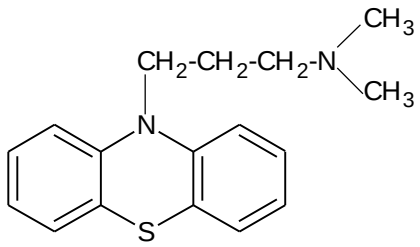
Pour mettre en évidence une substance, on fait souvent appel à des réactions colorées qui ont l'avantage de pouvoir être appréciées visuellement et ne nécessitent aucun appareillage particulier ; différemment les réactifs seront

mis en jeu pour faire apparaitre ces colorations mais la nature du produit n'est pas toujours connue [39].

Les réactions colorées ne sont pas toujours spécifiques d'une substance donnée, mais correspondent à un squelette ou à une fonction déterminée ,ceci peut être un avantage car la réaction sera utilisable pour tous les dérivés de la série ,cette absence de spécifier peut aussi être un inconvénient car des erreurs d'identification à l'intérieur d'un même groupe chimique pourront se produire, c'est la raison pour laquelle ces réactions seront toujours complétées par d'autres techniques d'identifications plus spécifiques par exemple *la chromatographie sur couche mince ,la spectrophotométrie d'absorption et le point de fusion*

VI.1-*Identification de chaque dérivé :*

Alimemazine (tartrate) :theralene



VI.2-Identification selon les indices d'orientation

L'identification A : consiste à préparer les solutions à l'abri de l'air et de la lumière vive et effectuer immédiatement les mesures d'ABSORBANCES

L'identification B : examiner le médicament par spectrophotométrie d'absorption dans l'infra rouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le médicament témoin

L'identification C : effectuer la chromatographie sur couche mince

L'identification D : déterminer le point de fusion

Hors il y 'a des réactions non communes et qui sont spécifiques aux produits, elles seront désignées par les lettres prime (')

1-Alimémazine :

On effectue l'identification :

A : on dissout 50mg de tartrate d'Alimémazine dans l'eau et compléter à 500ml avec le même solvant, prélever 10 ml de cette solution et compléter à 100ml avec de l'eau

Examiner de 230nm à 340nm, la solution présente deux maximums d'absorption respectivement à 231nm et 300nm environ, l'absorbance spécifique à 251nm est de 775nm

B : on examine le tartrate de d'Alimemazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infra rouge, les maximums d'absorptions du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre avec le tartrate d'alimemazine.

C : le tartrate d'alimemazine satisfait à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince

2-Chlorpromazine :largactil

C'est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ,très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le chloroforme, pratiquement ,insoluble dans l'ether, il s'altère dans l'air et la lumière

On effectue l'identification :

A : dissolvez 50mg de chlorhydrate de chlorpromazine dans l'acide chlorhydrique0 .01N et complétez à 500ml avec le même acide. Prélevez 5ml de cette solution et complétez à 100ml avec l'acide chlorhydrique 0.1N

Examinez de 230 nm à 340 nm, la solution présente deux maximums d'absorption, respectivement 245nm et à 305nm, l'absorbance au maximum correspond à 890à960.

B : examinez le chlorhydrate de chlorpromazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance correspondent en position et en intensité à ceux du spectre du chlorhydrate de chlorpromazine

C : le largactil satisfait à l'identique des phénothiazines par chromatographie sur couche mince.

D : le chlorhydrate de chlorpromazine donne la réaction des chlorures.

-L'identification B peut être omise quand les identifications A, C et D sont effectuées ; l'identification A peut être omise quand les identifications B, C et D sont effectuées

3-chlorprothixéne, phenergan :

On effectue l'identification :

A : dissoudre 0.25gr de chlorhydrate de chlorprothixéne dans 10 ml d'eau , ajouter 1ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium, agiter avec 20 ml d'éther séparer la couche organique et laver la avec 5ml d'eau. Évaporer la à siccité et sécher le résidu à 40°C .effectuer les mêmes opérations à partir de 0.25gr de chlorhydrate de chloprothixéne. Examiner le résidu par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu de la substance correspondent à celle de du témoin.

B : dissoudre 0.2gr dans un mélange de 5 ml de dioxane et de 56ml de solution de nitrite de sodium ,ajouter 0.8ml d'acide nitrique ,après 10min ajouter la solution à 20 ml d'eau.aprés 1heure filtrer le précipité formé ,le filtrat sert immédiatement à l'identification D'

Dissoudre le précipité à chaud dans 5 ml d'alcool et ajouter la solution à 100°C-105°C pendant 2 heures, le point de fusion du résidu est de **152 à 154°C.**

C : a 1ml du filtrat obtenu dans l'identification B, ajouter 0.2ml d'une suspension de 30mg de sel rouge solide dans 1ml d'alcool, ajouter 1 ml d'hydroxyde de potassium alcoolique 0.5N, il apparait une coloration rouge foncé, effectuer un essai à blanc.

D: dissoudre 20 mg de chlorhydrate de chlorprothixéne dans 2ml d'acide nitrique, une coloration rouge apparait, ajouter 5 ml d'eau, examiner sous une lumière ultraviolette à 350nm, la solution présente une fluorescence verte.

4-Fluphénazine, ND : Moditen

- **Caractères :**

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'éther.

- **Identifications :**

A : dissoudre 50mg de fluphénazine dans le méthanol et compléter jusqu'à 100ml avec le même solvant, relever 100ml de solution et compléter à 100ml avec du méthanol, examiner à 230nm à 350nm, la solution présente un maximum à 260nm et un maximum à 260nm et un maximum d'absorption large à 310nm ,l'absorbance spécifique au maximum à 260 nm est de 630 à 700nm.

B : Examiner le chlorhydrate de fluphénazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge **, l**es maximums d'absorption de spectre de la substance correspondent à ceux du spectre obtenu avec le chlorhydrate de fluphénazine

C : opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque couverte de gel de silice :

-*la solution à examiner* : dissoudre de 20 mg de la substance à examiner dans du méthanol et compléter à 10 ml avec le même solvant

-*la solution témoin a :* dissoudre 20 mg de chlorhydrate de fluphénazine dans du méthanol à 10 ml avec le même solvant

-*la solution témoin b :* dissoudre 10mg de chlorhydrate de fluphénazine dans la solution témoin (a) et compléter à 5ml avec le même solvant

Déposer séparément sur la plaque 2ml de chaque solution ; développer deux fois un parcours de 15cm avec un mélange de 1volume d'eau et de 4 volumes d'éthylamine et de 95 volumes d'ethylacétone

Laisser sécher la plaque à l'air libre, examiner en lumière ultraviolette à 254nm, la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est

semblable quand à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution témoin(a)

L'identification n'est valable que si le chromatogramme obtenue avec la solution témoin (b) présente deux taches principales nettement séparées

D : Mélanger 5ml du médicament et 45 mg d'oxyde de magnésium lourd et calciner dans un creuset jusqu'à l'obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement dans 5 minutes),laisser refroidir. Ajouter 1ml d'eau à 0.05ml de phénolphtaléine et 1ml d'acide chlorhydrique pour rendre la solution incolore ; Filtrer. Au mélange récemment préparé de 0.1ml de solution d'alizarine de nitrate de zirconyl, ajouter 1ml de filtrat, mélanger, laisser reposer pendant 5 minutes et comparer la coloration de la solution par rapport à un blanc préparé de la même maniére,la coloration de la solution à examiner est jaune ,et celle du blanc est rouge

E : Le chlorhydrate de fluphénazine donne la réaction des chlorures.

5- Lévomopromazine :ND : NOZINAN

- **Caractères :**

Poudre cristalline ou légèrement jaunâtre, peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther

Il s'altère dans l'air et la lumière

- **Identification :**

A : examiner le maléate de lévomépromazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité à ceux du spectre de la maléate de lévomépromazine….. Examiner les substances sous forme de pastilles.

B : opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

-*La solution à examiner :* dissoudre 0.2g de maléate de lévomépromazine dans un mélange de 10 volumes d'eau et 90 volumes d'acétone et compléter à 10 ml le même mélange de solvant

La solution témoin : dissoudre 50mg d'acide métallique dans un mélange de 10 volumes d'eau et de 90 volumes d'acétone et compléter à 10ml avec le même mélange de solvant

Déposer séparément sur la plaque en bande de 10mm sur 2mm,5ml de chaque solution ,développer un parcours de 12cm avec un mélange de 3volumes d'eau et 7 volumes d'acide formique anhydre et 90 volumes d'éther isopropylique, laisser sécher la plaque à l'air ,examiner en lumière ultraviolette à 254nm, la tache principale à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

6- Perphénazine ; ND :TRILIFAN

- **Caractères :**

Poudre cristalline, blanche ou blanc jaunâtre, insoluble dans l'eau ,facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'alcool, assez soluble dans l'éther, se dissout dans les solutions diluées d'acide chlorhydrique

- **Identification :**

A : dissoudre 10mg de perphénazine dans du méthanol et compléter à 100ml avec le même solvant, prélever 10mg de la solution et compléter à 100ml avec le méthanol, examiner de 230nm à 350nm, la solution présente deux maximums d'absorption à 257nm et à 313nm respectivement ,le rapport entre l'absorbance mesurée au maximum à 257nm est de 0.12 à 0.128

B : examiner la Perphénazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge , les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondant en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec la perphénazine.

C : opérer par chromatographie sur couche mince

-*La solution à examiner :* dissoudre20mg de Perphénazine dans du chloroforme ,et compléter à 10 ml avec le même solvant (phénoxy éthanol et promamide (solvant) dans l'acétone) déposer séparément sur la plaque 2microml de chaque solution ,développer à l'obscurité sur un parcours de 15 cm avec un mélange de deux volumes de diéthylénamine et de 100volumes d'éther de pétrole ,saturée de phénoxy éthanol (ajouter 6à8 volumes de phénoxy éthanol au mélange de solvant jusqu'à l'obtention d'un trouble persistant après agitation, décanter et utiliser le liquide surnageant même s'il est trouble) .

Exposer la plaque à la lumière ultraviolette à 350nm et observer après quelques minutes, la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution témoin, sécher la plaque à 120°C pendant 20minutes, laisser refroidir et pulvériser une solution d'acide sulfurique à 10% V/V dans l'alcool, la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est semblable quant à sa coloration à la tache principale obtenue avec la solution à examiner est semblable quant à sa coloration à sa coloration à la tache principale obtenue avec la solution témoin.

D : le point de fusion de la Perphénazine est de 96°C à 100°C.

7-Prométhazine : phenergan

- **Caractères :**

Poudre cristalline, blanche à légèrement jaunâtre, très soluble dans l'eau ,facilement soluble dans l'alcool et dans l'éther

Le chlorhydrate de prométhazine fond en se décomposant à 222°C

A : examiner le médicament par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondant en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le chlorhydrate de prométhazine.

B : La prométhazine suffit à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince

C : dissoudre 0.1mg de chlorhydrate de prométhazine dans 3ml d'eau, ajouter goutte à goutte 1ml d'acide nitrique, un précipité se forme d'abord, rapidement dissout pour donner une solution rouge variant à l'orangée puis au jaune, chauffée à l'ébullition la solution devient orangée et il se forme un précipité orangé

E: le chlorhydrate de prométhazine donne la réaction des chlorures

8-Thiéthylpérazine, ND :TORECAN :

- **Caractères physiques :**

Poudre granuleuse jaunâtre à reflets verts, très soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans le chloroforme et dans l'éther.

- **Identification :**

A : dissoudre 10mg de dimaléate de thiéthylpérazine dans du méthanol, et compléter à 100ml avec le même solvant, examiner de 20 nm à 350nm, la solution présente un maximum d'absorbance à 263nm, l'absorbance spécifique au maximum est de 380 à 580nm

B : examiner le médicament par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspond en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le dimaléate de thiéthylpérazine

Examiner les substances en dispersion dans la paraffine liquide.

C : opérer par chromatographie sur couche mince, examiner la tache principale obtenue avec la solution à examiner, elle est semblable quant à sa position et sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution témoin

D : triturer 5 mg environ de dimaléate de thiéthylpérazine avec 5 ml d'eau, ajouter goutte à goute de la solution de sulfate de cérium jusqu'a apparition

d'une coloration bleue, celle-ci disparait par addition de 0.15ml environ de solution de sulfate de cérium

E :triturer 0.1g de dimaléate de thiéthylpérazine avec 3ml d'eau et 1ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium, agiter avec trois fois 10ml d'éther ,séparer la couche aqueuse, ajouter1.5mld'eau de brome, chauffer au bain marie pendant 10 minutes puis chauffer jusqu'à ébullition ,refroidir, ajouter 0.2ml de cette solution de 10mg de résorcinol dans 5ml d'acide sulfurique ,chauffer au bain marie pendant 15min, il se développe une coloration rouge violacée

9- Thiopropérazine,ND: majeptil :

- **Caractères physiques**

Poudre fine blanche à légèrement jaunâtre, se colorant sous l'action de la lumière, inodore, facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'acétone et dans le chlorure d'éthylène , pratiquement insoluble dans l'éther

- **Identification :**

A : effectuer l'essai à l'abri de lumière vive, dissoudre 50mg de dimésilate de thiopropérazine dans une solution d'acide chlorhydrique 0.01N et compléter à 500ml avec le même acide, prélever 10ml de cette solution et compléter à 100ml avec de l'acide chlorhydrique0.1N, examiner immédiatement de 210nm à330nm, la solution présente deux maximums d'absorption, respectivement à 235nm et 262nm, l'absorbance spécifique au maximum à 262nm est de 430 à 510

B : examiner le dimésilate de thiopropérazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, le maximum d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le dimésilate de thiopropérazine, Examiner les substances en dispersion dans la paraffine liquide

C : opérer par chromatographie sur couche mince, Examiner la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner, est semblable à la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution témoin

D : le point de fusion du dimésilate de thiopropérazine est de 225°C à230°C

E : dissoudre 10mg environ de thiopropérazine dans 2ml de méthanol, ajouter goutte à goutte la solution de sulfate de cérium, jusqu'a apparition d'une coloration bleue ,celle-ci disparait par addition de 0.7ml environ de sulfate de cérium en laissant une coloration jaunâtre

-L'identification B peut être omise quand les identifications A et D sont effectuées, l'identification A peut être omise quand les identifications B et C sont effectuées.

10-Thioridazine(chlorhydrate de) ,ND :MELLERIL :

- **Caractères physiques**

Poudre cristalline blanche, facilement soluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et dans le méthanol, soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther

- **Identification :**

A : examiner le chlorhydrate de thioridazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge,les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le chlorhydrate de thioridazine

B : le chlorhydrate de thioridazine satisfait à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince

C : le chlorhydrate de thioridazine donne la réaction des chlorures.

VI.3-Discussion :

Une synthèse organique du noyau fondamental repose sur la « thionation » par le « soufre » d'un « diphényl amine » à une température de 250°C en présence de l'iode.

L'action d'une molécule de soufre sur une molécule de « diphénylamine » donne la formation d'une molécule de dibenzoparathiazine avec libération d'une molécule de sulfure d'hydrogène.

La réaction est catalysée par la présence de l'iode, et aussi par le chauffage qui augmente la cinétique de la réaction.

Nous avons démontré en premier lieu que ce n'est pas tant la structure du noyau principal en soi qu'elle intéressante à caractériser, mais plutôt la méthodologie d'analyses de caractérisations chimiques.

La combinaison d'un raisonnement chimique avec les outils qui existent au laboratoire de chimie-thérapeutique du département de pharmacie d'Oran, nous à permis d'identifier le noyau principal et ses dérivés par des réactions nouvelles, élaborées et confirmées par d'autres réactions d'identifications utilisées déjà dans le domaine de l'industrie pharmaceutique [40].

I.I - Résumé :

L'ors d'une méthode de synthèse organique disponible dans la littérature, rendant nécessaire le besoin d'une manipulation selon le protocole de fabrication du noyau fondamental « La dibenzoparathiazine », qui n'a aucun effet thérapeutique mais il est indisponible du coté structural.

Pour ce faire, la seule approche simple et valide repose sur des réactions de caractérisations chimiques appelées la « diagnose médicamenteuse » effectuées systématiquement sur la molécule synthétisée.

La littérature propose de nombreuses réactions d'identifications dédiées à la caractérisation de ce noyau principal. Cependant, aucune d'entre-elles n'apparait comme satisfaisante pour caractériser ce noyau de phénothiazine, notamment « la dibenzoparathiazine », du fait de conditions trop restreintes en termes de réactifs chimiques, dont les caractères physiques ne couvrent que trop partiellement ce noyau.

Partant de ce « constat », et avec mes collègues du laboratoire de chimie-thérapeutique de la faculté de médecine d'Oran, nous avons développé notre propre procédure d'analyse chimique, avec une approche différente : au lieu de choisir des réactifs de caractérisations « à priori » dont on postule finalement le pouvoir de caractérisation, nous les avons sélectionnées en maximisant leur variété sans pour autant négliger des aspects pratiques de mise en place.

Ensuite, nous avons appliqué notre procédure de caractérisation de ce noyau synthétisé à un grand nombres de molécules qui dérivent de ce noyau de « dibenzoparathiazine », afin d'obtenir une sélection de résultats.

Notre analyse d'identification ne s'est pas limité à un simple aspect descriptif : nous avons porté une attention particulière à l'interprétation spectrale, notamment en reliant l'analyse élémentaire des éléments organiques, diagnose-médicamenteuse, et autres analyses de caractérisations utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

Au niveau de l'industrie pharmaceutique, la problématique du choix du produit finis est devenue critique : Comment sélectionner rationnellement un dérivé médicamenteux apte à des intérêts thérapeutiques, qui possède de surcroit une durée de vie, parmi plusieurs phénothiazines disponibles commercialement ?

I.I.1-*MATERIELS UTILISES*

1-Vase d'Erlen-Meyer.

2-Récipients de formes coniques à fond plat.

3-Eprouvette graduée.

4-Ballon à fond plat.

5-Réfrigérant à reflux.

6-Balance analytique.

7-Agitateur mécanique.

8-Tubes ordinaires à essais.

9-Spectrophotomètre.

10-Potentiel d'hydrogène (P.H mètre)

11-Centrifugeuse.

12-Etuve.

13-Thermomètre.

14-Plaque chauffante.

15-Appareils pour analyses spectrales.

I.I.2-Introduction :

Nous avons choisie de faire notre étude principalement à Oran et Tiaret en raison des caractéristiques socio-économiques et la situation géographique de ces régions. Notre étude s'est étalée sur une période de 1999 à 2008.

Il s'agit d'une étude portant sur toutes les ordonnances comportant des « phénothiazines » existants, les demandes verbales et les bouts de papiers, délivrés ou non dans les services de psychiatrie.

- **Type de collecte :** Nous avons procédé à l'élaboration des fiches appropriées.
- **Critère d'inclusion :** Ont été inclus dans notre étude.

-Toutes les ordonnances comportant les phénothiazines exécutées ou non, partiellement ou totalement aux niveaux des services concernés.

- **Critère de non inclusion :** Ont été exclu de l'étude.

-Les demandeurs qui ne voudront pas adhérer à l'étude.

***Matériel d'analyse et rédaction :**

Le logiciel Excel 2007 nous à servi dans le cadre de l'étude de nos données et la rédaction à été faite avec Word 2007.

Les fiches ont été remplies avec l'aide de nos internes en pharmacie.

LES TABLEAUX DE CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES NEUROLEPTIQUES :

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	00 CP
Chlorpromazine	Largactil	Comprimé	25	7000 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solution. Inj.	25	1500 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Compimé	100	10800 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	7000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	5450 AMP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	1500 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	00 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	25	1500 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	1930 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution. Inj.	25	949 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution. Inj.	25	1800 AMP

TABLEAU N°01 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DU C.H.U. D'ORAN (PAVILLON 35 DE PSYCHIATRIE) DURANT **L'ANNEE 1999.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	5500 CP
Chlorpromazine	Largactil	Comprimé	25	2050 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solution. Inj.	25	2650 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Compimé	100	6500 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	3720 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	1025 AMP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	3700 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	00 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	25	4700 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	2388 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution. Inj.	25	250 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution. Inj.	25	2800 AMP

TABLEAU N°02 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DU C.H.U. D'ORAN (PAVILLON 35 DE PSYCHIATRIE) DURANT **L'ANNEE 2000.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	11050 CP
Chlorpromazine	Largactil	Comprimé	25	5900 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solution. Inj.	25	6810 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Compimé	100	00 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	4790 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	5400 AMP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	3800 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	4550 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	25	00 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	2863 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution. Inj.	25	1200 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution. Inj.	25	3600 AMP

TABLEAU N°03 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DU C.H.U. D'ORAN (PAVILLON 35 DE PSYCHIATRIE) DURANT **L'ANNEE 2001.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	23200 CP
Chlorpromazine	Largactil	Comprimé	25	00 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solution. Inj.	25	3820 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Compimé	100	8000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	15280 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	1000 AMP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	5500 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	5350 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	25	00 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	00 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution. Inj.	25	5000 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution. Inj.	25	2900 AMP

TABLEAU 04 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DU C.H.U. D'ORAN (PAVILLON 35 DE PSYCHIATRIE) DURANT **L'ANNEE 2002.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	5850 CP
Chlorpromazine	Largactil	Comprimé	25	00 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solution. Inj.	25	6500 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Compimé	100	11050 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	9200 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	00 AMP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	1900 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	1600 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	25	00 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	00 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution. Inj.	25	4300 AMP
Prométhazine	Phenergan	Solution. Inj.	25	3215 AMP

TABLEAU N°05 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DU C.H.U. D'ORAN (PAVILLON 35 DE PSYCHIATRIE) DURANT **L'ANNEE 2003.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	480000 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	5000 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	3000 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	200000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	140000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	4000 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	980 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	10	18000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	300000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé.	100	220000 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte.	4%	370 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	900 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution inj.	25	20000 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	10000 AMP

TABLEAU N°06 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (Sid-chehmi) DURANT **L'ANNEE 2000**.

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	600000 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	4000 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	3000 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	00 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	160000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	5000 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	1100 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	10	20000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	400000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé.	100	400000 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte.	4%	500 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	15000 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution inj.	25	14000 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	2000 AMP

TABLEAU N°07 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L' ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (Sid-chehmi) DURANT **L'ANNEE 2001.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	600000 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	4500 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	2900 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	500000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	300000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	3000 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	1600 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	10	30000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	60000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé.	100	60000 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte.	4%	670 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	1000 AMP
Fluphénazine	Modécate	Solution inj.	25	33000 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	30000 AMP

TABLEAU N°08 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (Sid-chehmi) DURANT **L'ANNEE 2002.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	160500 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	6000 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	3020 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	900000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	40000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	2800 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	1750 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	10	40000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	180000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé.	100	150000 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte.	4%	400 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	950 AMP
Fluphenazine	Modecate	Solution inj.	25	20000 AMP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	2800 AMP

TABLEAU N°09 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (Sid-chehmi) DURANT **L'ANNEE 2003**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	59650CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	2700 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	4600 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	98900 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	185600 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	2250 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	2508 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	36900 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	107700 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte	4%	283 FLS
Pipothiazine	Piportil	Comprimé	10	5080 CP
Pipothiazine	Piportil	Solution. Inj.	25	800 AMP
Fluphenazine	Moditen	Solution inj.	25	2240 AMP
Fluphenazine	Modecate	Comprimé	100	6500CP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	580 AMP

TABLEAU N°10 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (TIARET) DURANT **L'ANNEE 2000**.

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	450550 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	4300 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	3790 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	103700 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	122500 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	2300 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	2330 FLS
Pipothiazine	Piportil	Comprimé	10	6220 CP
Fluphenazine	Moditen	Solution inj.	25	2900 AMP
Fluphenazine	Modecate	Comprimé	100	23600 CP
Prométhazine	Phénergan	Solution inj.	25	4700 AMP
		.		

TABLEAU N°11 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (TIARET) DURANT **L'ANNEE 2001**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	376150 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	7800 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	4200 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	32200 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	146000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	7000 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	3100FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	18425 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	130600 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte	4%	300 FLS
Pipothiazine	Piportil	Comprimé	10	9400 CP
Fluphenazine	Moditen	Solution. Inj. .	25	3300 AMP

TABLEAU N°12 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (TIARET) DURANT **L'ANNEE 2002.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	266490 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	510 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	4462 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	124500 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	151100 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	600 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	2760 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	38150 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	119250 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte	4%	301 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution inj.	25	5360 CP
Fluphenazine	Moditen	Solution. Inj. .	25	2600 AMP

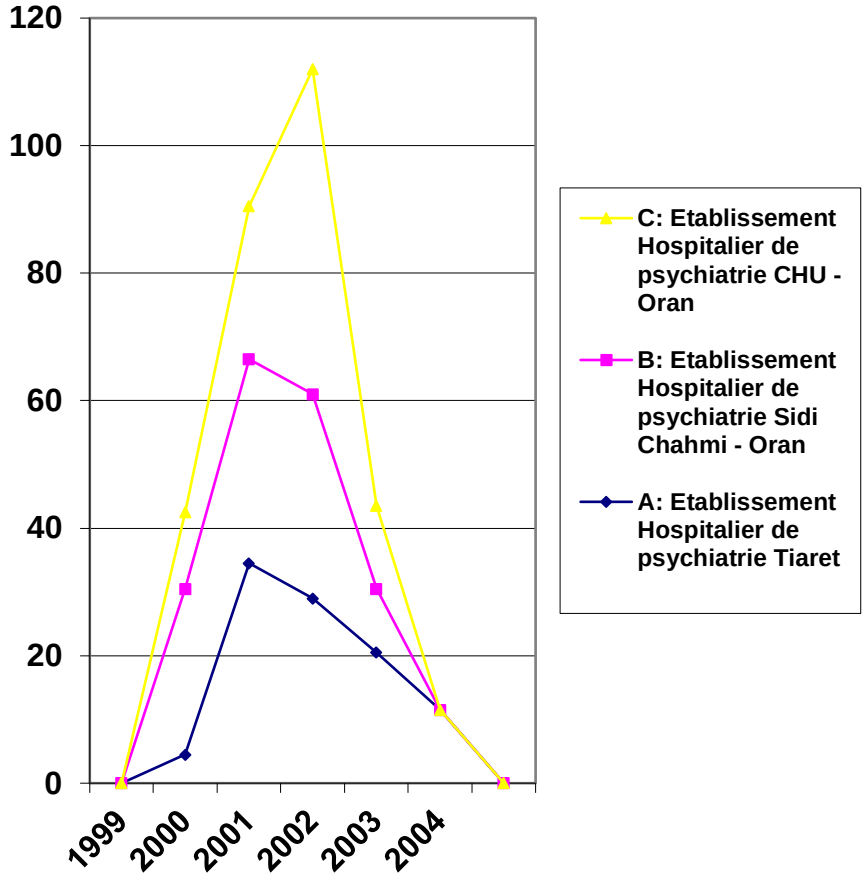
TABLEAU N°13 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (TIARET) DURANT **L'ANNEE 2003.**

D.C.I.	N.D.	FORME	DOSAGE (MG)	QUANTITE
Chlorpromazine	**Largactil**	**Comprimé**	100	150000 CP
Chlorpromazine	Largactil	Solutuon inj.	25	2000 AMP
Chlorpromazine	Largactil	Goutte	4%	1500 FLS
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	25	300000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Comprimé	100	10500000 CP
Lévomépromazine	Nozinan	Solution. Inj.	25	20000 AMP
Lévomépromazine	Nozinan	Goutte	4%	1500 FLS
Thioridazine	Melleril	Comprimé	100	750000 CP
Thioridazine	Melleril	Comprimé	50	750000 CP
Thioridazine	Melleril	Goutte	4%	500 FLS
Pipothiazine	Piportil	Solution inj.	25	3000 AMP
Fluphenazine	Moditen	Solution. Inj.	25	2500 AMP
Fluphenazine	Modecate	Comprimé	100	4500 CP
Trifluopérazine	Terfluzine	Goutte	4%	500 FLS

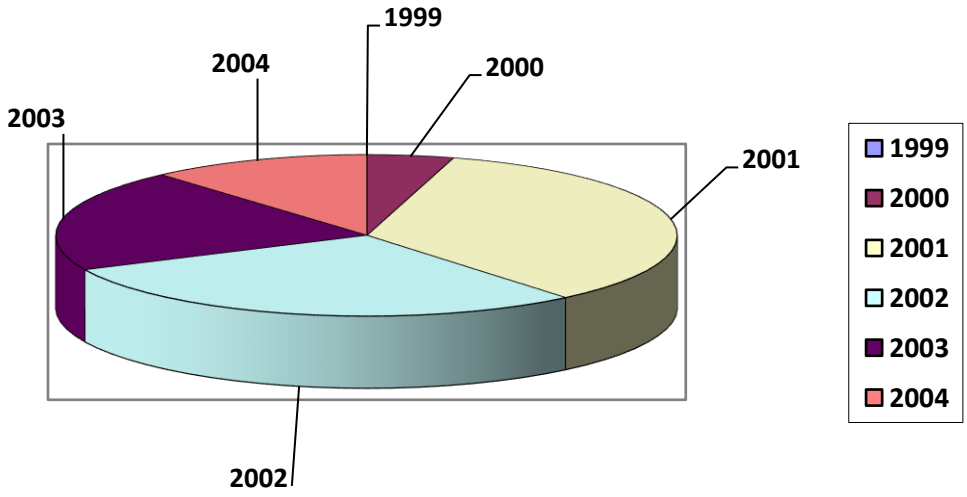
TABLEAU N°14 : CONSOMMATION DES PHENOTHIAZINES AU NIVEAU DE L'ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN PSYCHIATRIE (TIARET) DURANT **L'ANNEE 2004**

	1999	***2000***	***2001***	***2002***	***2003***	***2004***
A : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Tiaret	/	4.5%	34.5%	29%	20.5%	11.5%
B : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Sid-chehmi	/	26%	32%	32%	10%	/
C : CHU D'Oran Pavillon 35	00%	12%	24%	51%	13%	/

TABLEAU N°15 : Pourcentage de consommation de **LARGACTIL**100mg (CP)



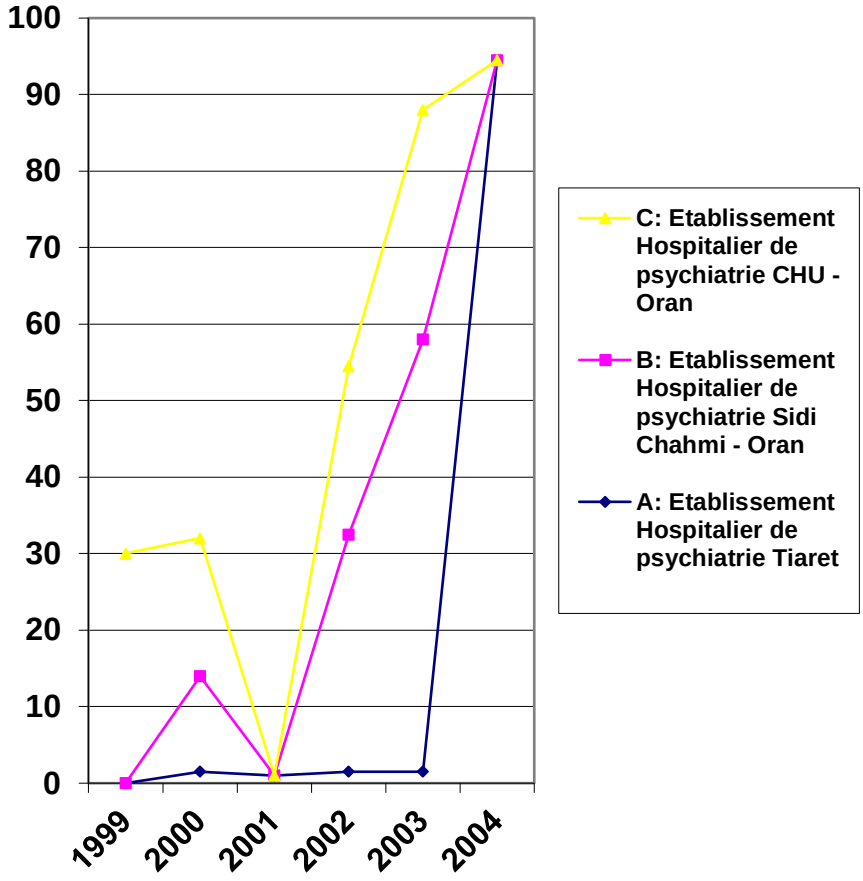
Secteurs de consommation de LARGACTIL

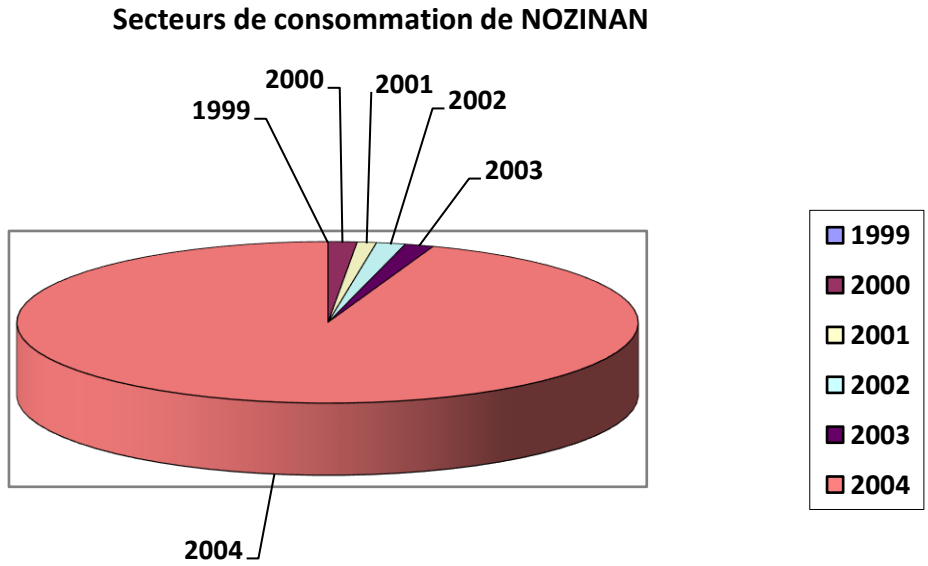


Graphe N°01 : consommation de LARGACTIL.

	1999	***2000***	***2001***	***2002***	***2003***	***2004***
A : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Tiaret	/	1.5%	1%	1.5%	1.5%	94.5%
B : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Sid-chehmi	/	12.5%	00%	31%	56.5%	/
C : CHU D'Oran Pavillon 35	30%	18%	00%	22%	30%	/

TABLEAU N°16 : Pourcentage de consommation de **NOZINAN** 100mg (CP)

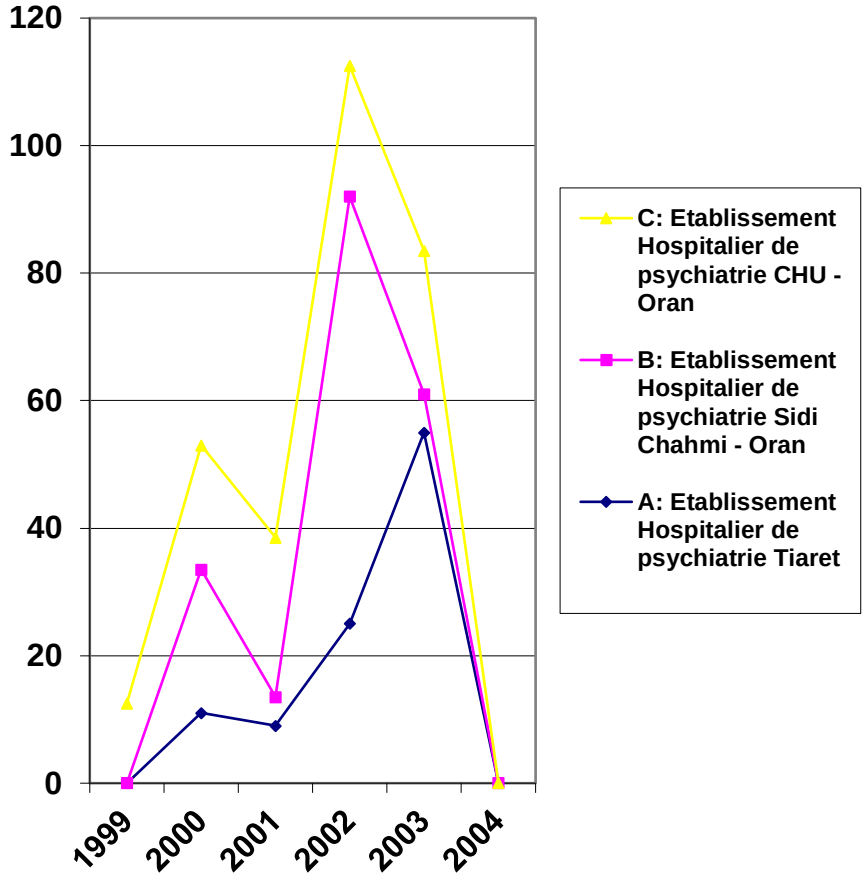


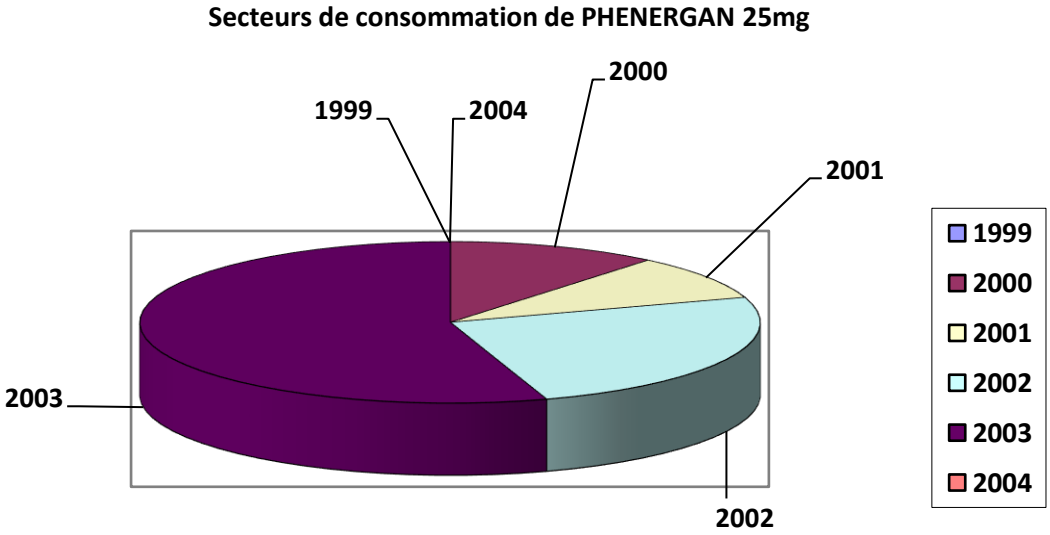


Graphe N°02 : Consommation de NOZINAN

	1999	***2000***	***2001***	***2002***	***2003***	***2004***
A : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Tiaret	/	11%	9%	25%	55%	00%
B : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Sid-chehmi	/	22.5%	4.5%	67%	6%	/
C : CHU D'Oran Pavillon 35	12.5%	19.5%	25%	20.5%	22.5%	/

Tableau N°17 : Pourcentage de consommation de **PHENERGAN 25mg** (solution injectable.)

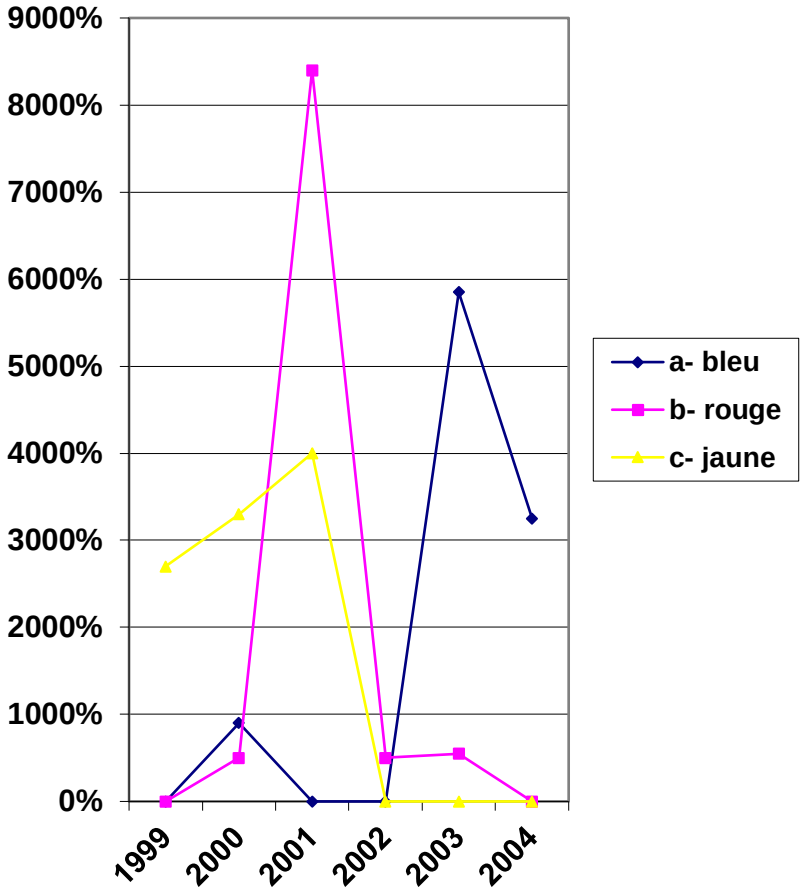


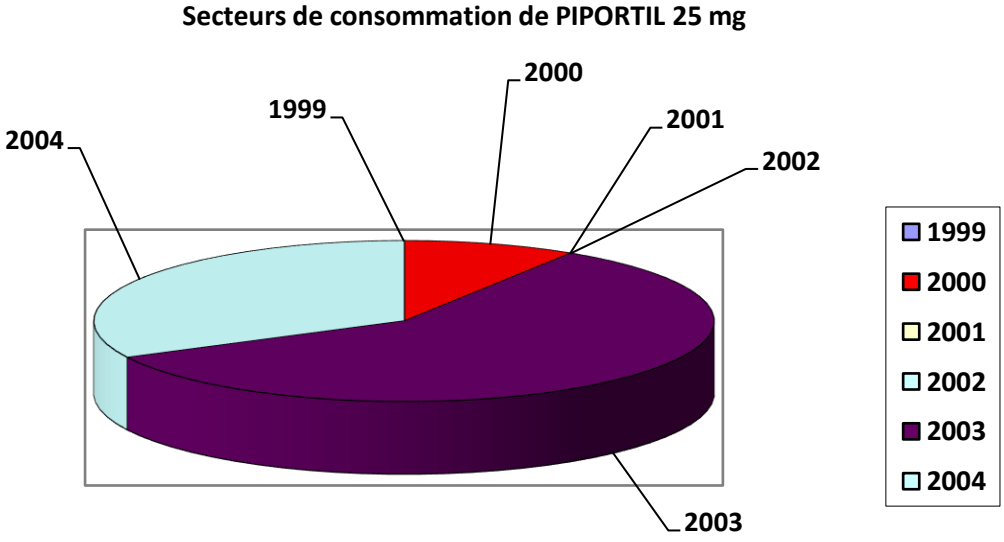


Graphe N°03 : consommation de PHENERGAN

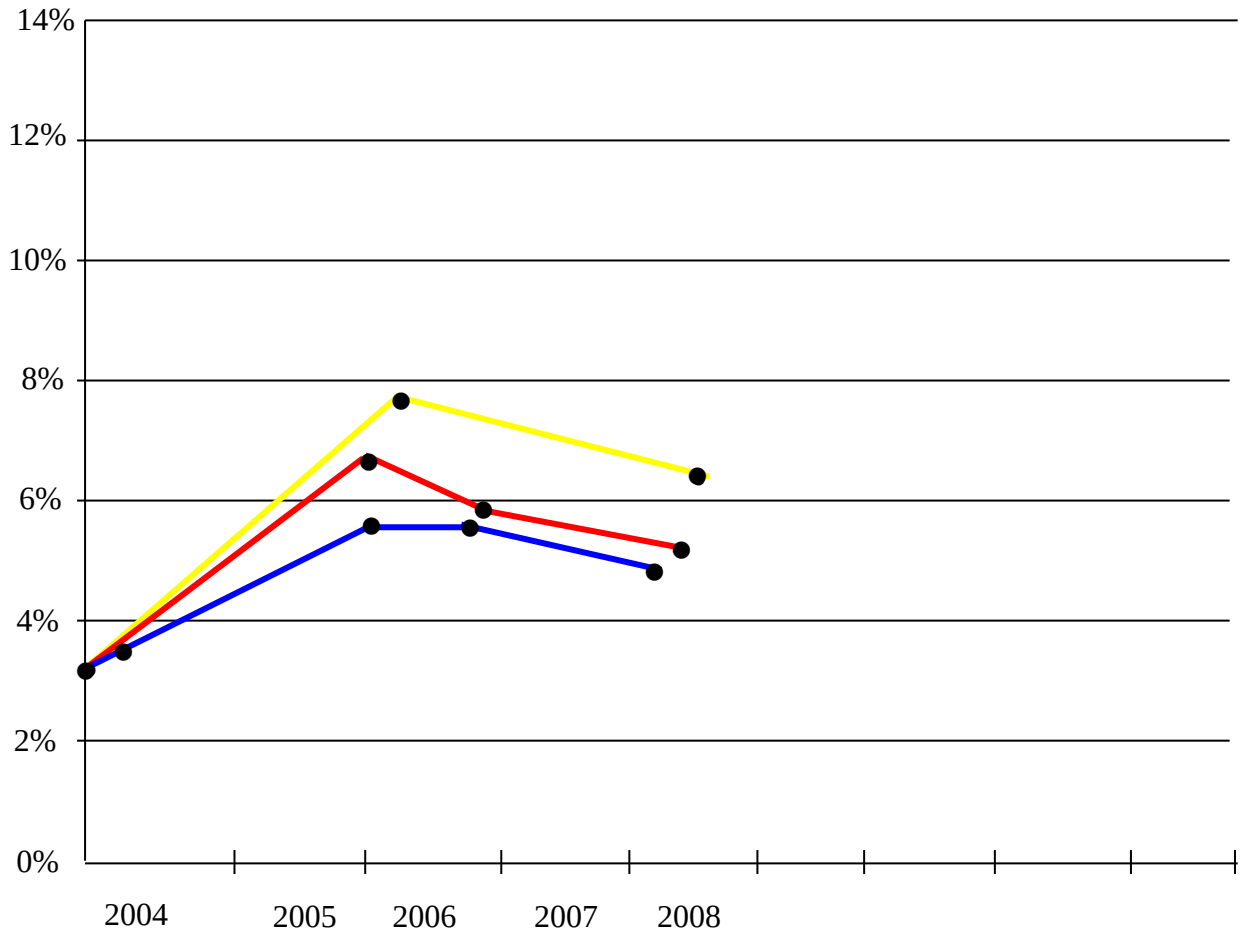
	1999	*2000*	*2001*	*2002*	*2003*	*2004*
A : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Tiaret	/	9%	0%	0%	58.5%	32.5%
B : Etablissement Hospitalier spécialisé en psychiatrie (EHSP) Sid-chehmi	/	5%	84%	5.5%	5.5%	/
C : CHU D'Oran Pavillon 35	27%	33%	40%	00%	00%	/

Tableau N°18 : Pourcentage de consommation de **PIPORTIL** 25MG (solution inj.)

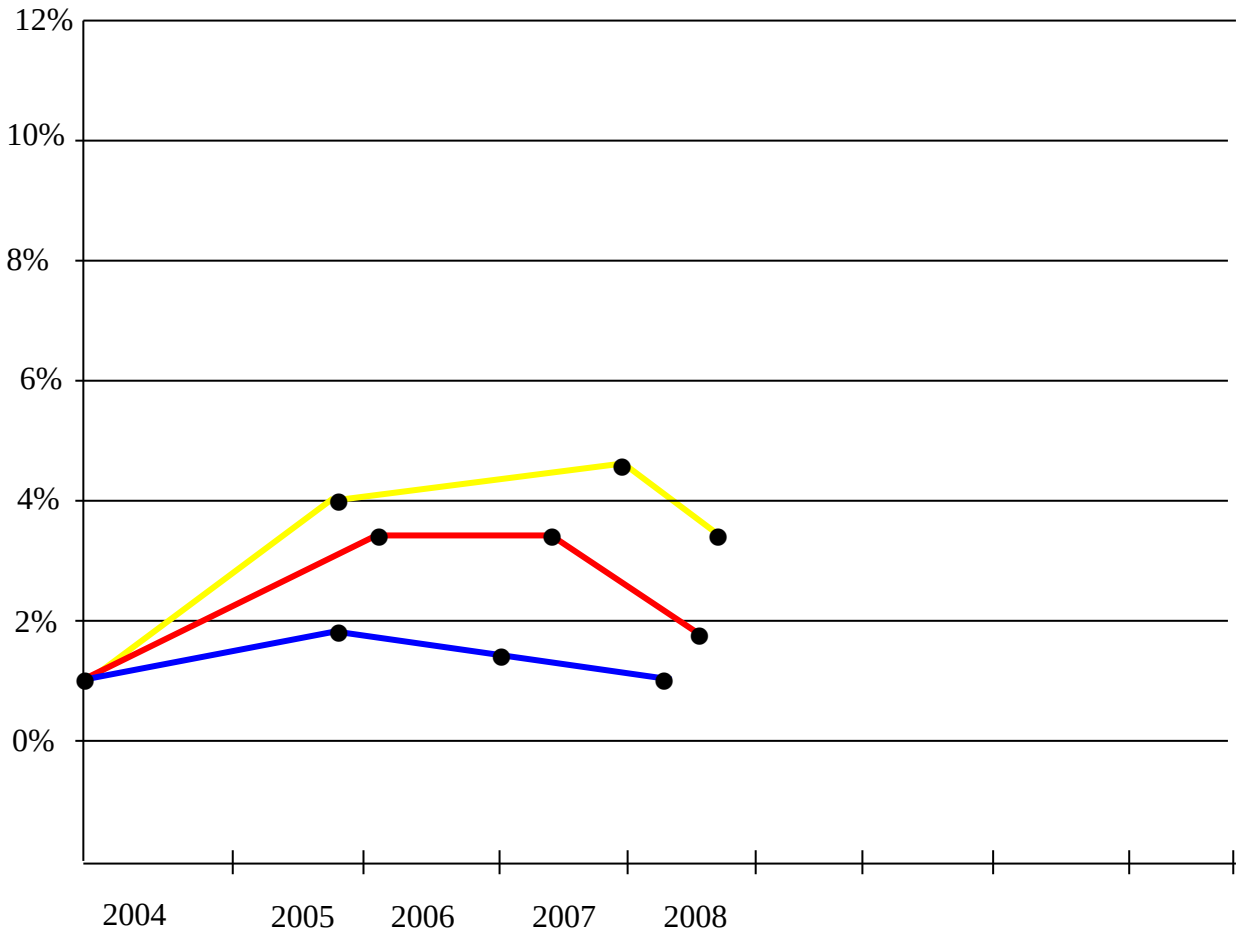




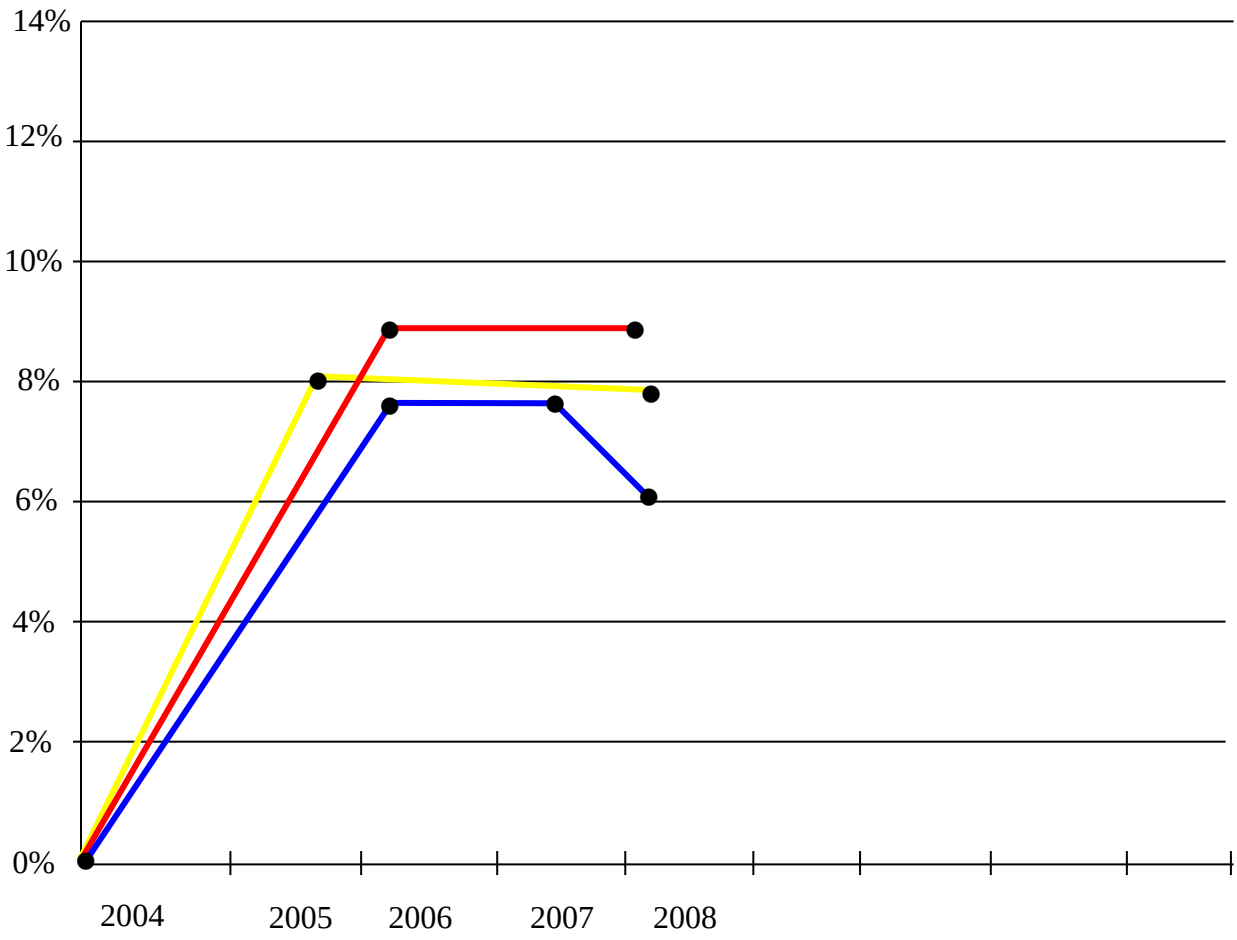
Graphe N°04 : Consommation de PIPORTIL.



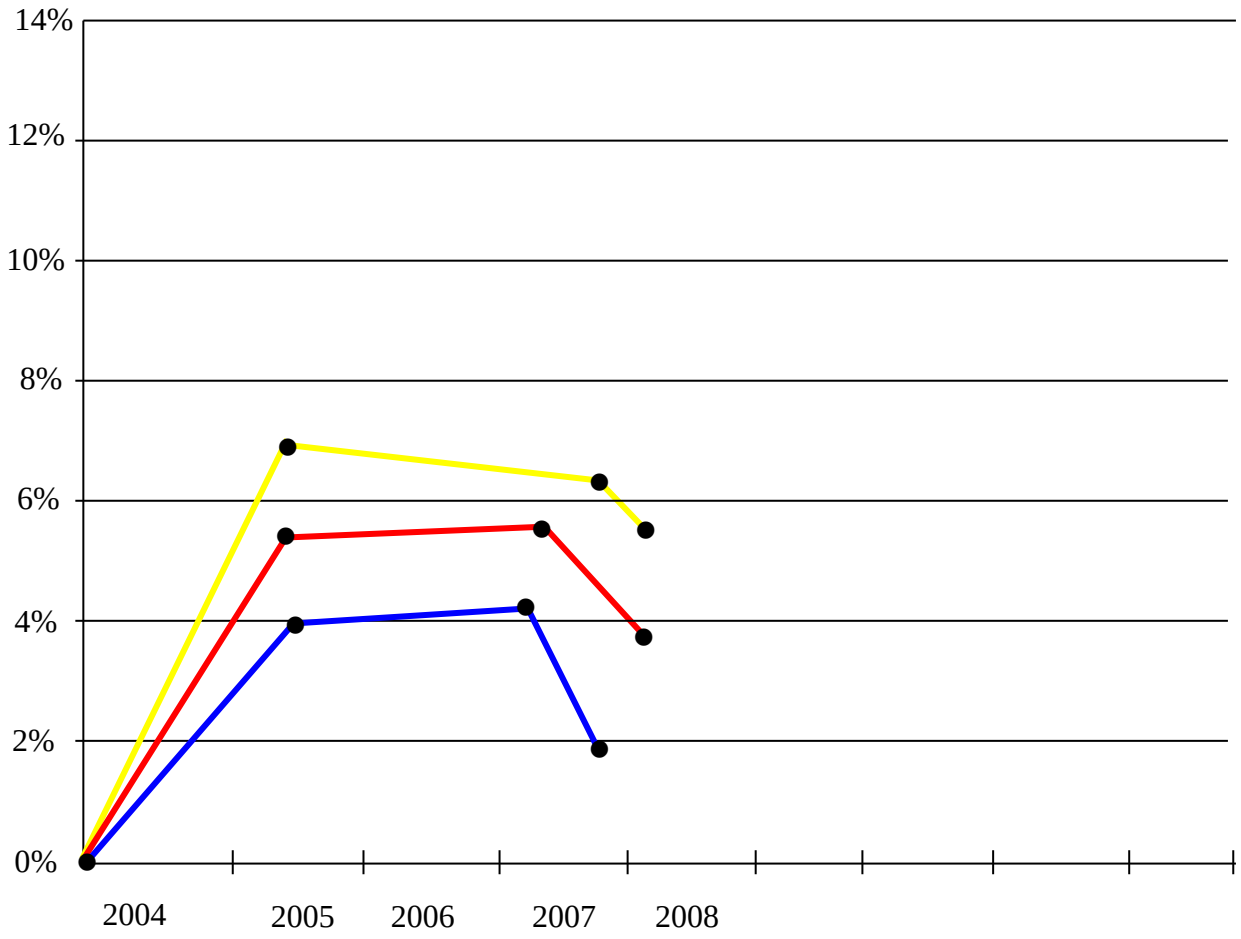
Graphe N° 05 : Pourcentage de consommation
de Piportil 25mg
(solution inj)



Graphe N° 06 : Pourcentage de consommation
de Largactil 100mg (cp)



Graphe N° 07 : Pourcentage de consommation
de Nozinan 100mg (Cp)



Graphe N° 08 : Pourcentage de consommation
de Phénergan 25mg
(Solution injectable)

I.I.3-Résultats :

C'est une évaluation de la prescription et la consommation des phénothiazines. Dans ces services de psychiatrie, nous avons été confrontés à un certains nombre de problèmes.

Certains confrères ont manifesté une réticence pour cette étude.

Un autre problème était le refus de certains malades de se prêter aux questions, donc ignorant des détails utiles pour cette étude. La méthodologie utilisée ne nous a pas permis d'avoir l'intégralité des ordonnances prescrites au cours de la durée de cette étude.

On pourrait en déduire que le nombre des ordonnances est faible ou que le temps de l'étude est court.

Le constat que nous avons fait est que les pratiques de prescription sont identiques, il en est de même pour la délivrance.

L'étude rétrospective de la consommation du Largactil dans des établissements hospitaliers différents (CHUO, EHSP de Tiaret, et EHSP de Sidi Chahmi dans l'intervalle de temps de 1999 au 2004 montre une variabilité de consommation du largactil avec un maximum de consommation pour le C.H.U. Oran qui a atteint 51 % en 2004 ceci peut être du à plusieurs facteurs :

-Le nombre de patients que reçoit chaque établissement hospitalier

-Le nombre de patients atteints de psychopathies ou d'anxiété et dont le traitement nécessite la prescription du largactil

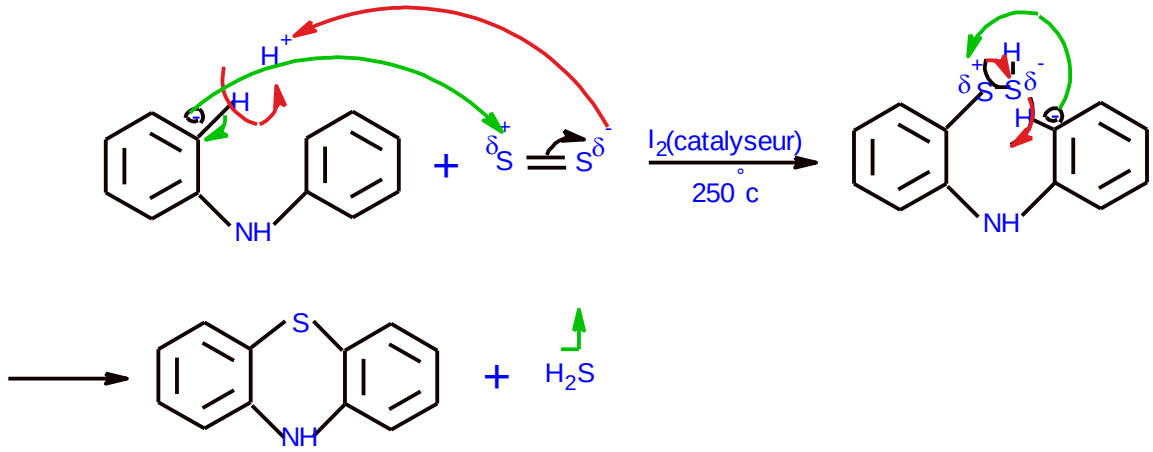
-Le concept de bénéfice de chaque neuroleptique qui peut être inscrit prioritairement par rapport au largactil surtout avec l'apparition de nouvelles molécules phénothiaziniques neuroleptiques.

I.II- ***Synthèse :*** Description détaillée des événements qui se passent à l'échelle moléculaire.

I.II.1-*Principe :*

La synthèse des phénothiazines repose sur la thionation par le soufre d'un diphénylamine à une température de 250°C et en présence d'iode.

I.II.2-*Mécanisme réactionnel :*



L'action d'une molécule de soufre sur une molécule de diphénylamine donne la formation d'une molécule de dibenzoparathiazine avec libération d'une molécule de sulfure d'hydrogène.

La réaction est catalysée par la présence d'iode ; et aussi par le chauffage qui augmente la cinétique de la réaction.

I.II.3-*Réactifs et produits à obtenir :*

A- matières premières :

1- diphénylamine :

$C_{12}H_{11}N$ PM=169g/mol

Quantité mise en œuvre : 10g

2- <u>Soufre</u> :

S_2 PM=64g/l

Quantité mise en œuvre : 2g

3- Iode bisublimé :

I_2 PM= 254g/mol

Quantité mise en œuvre : 1g

B- produits à obtenir :

1- <u>dibenzoparathiazine</u> (noyau phénothiazinique)

$C_{12}H_9NS$ PM= 199g/mol

Il se présente sous forme de cristaux jaunes qui deviennent vert foncé lors d'exposition à la lumière. De température de fusion= 185,1 °C

2- sulfure d'hydrogène :

H_2S PM= 34g/mol

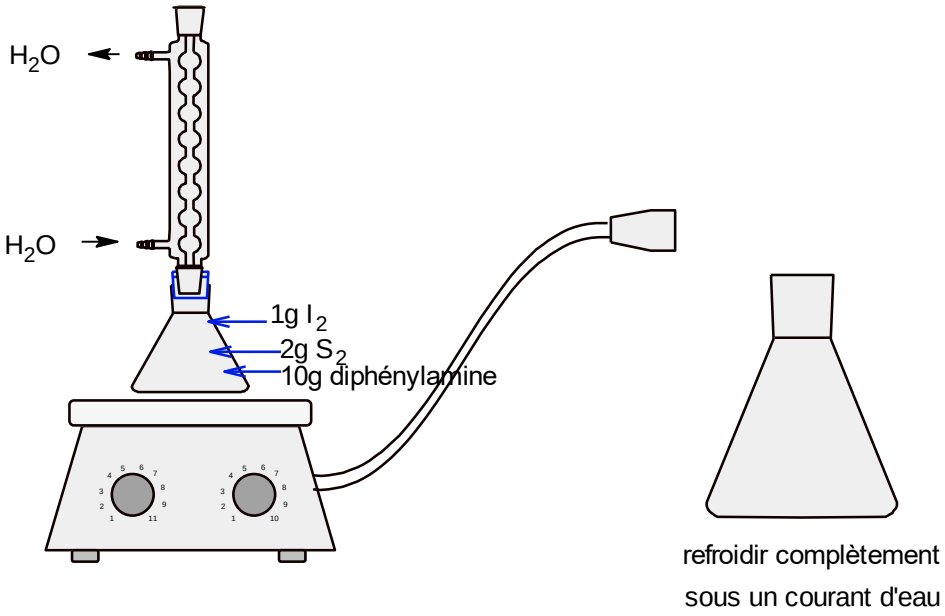
I.III-*Mode opératoire :*

I.III.A-thionation :

Placer dans erlenmeyer de 125ml, 2g de soufre, 1g de diphénylamine.

Ajouter 1 g d'iode bisublimé (catalyseur de la réaction).

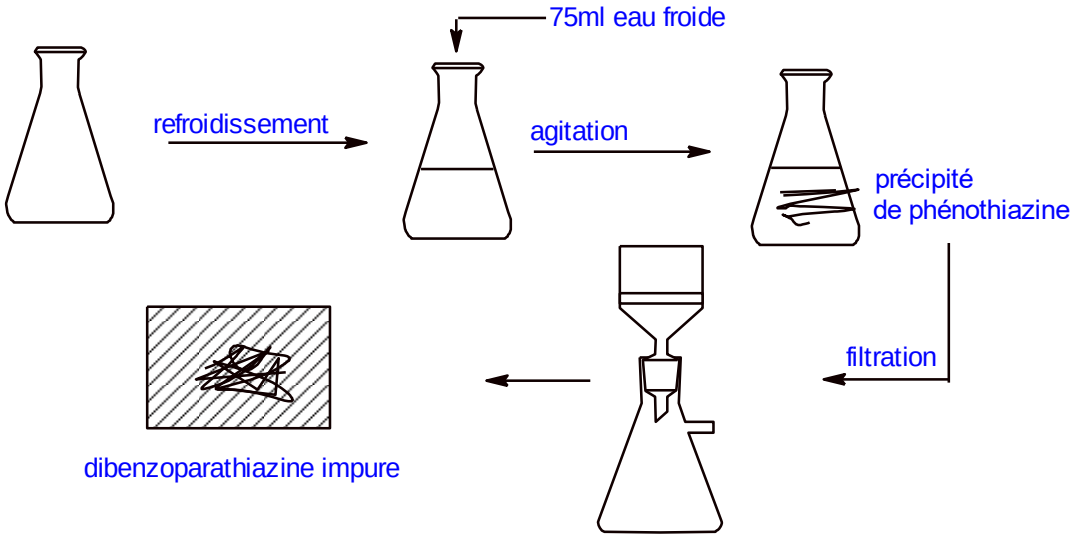
Adapter un réfrigérant à reflux et chauffer à 250°c sur une plaque chauffante.



I.III.B-Isolement du produit brut :

Retirer le récipient, et laisser refroidir en agitant de temps en temps, dès que le mélange refroidi, ajouter peu à peu 75ml d'eau, en agitant fortement, on observe alors se former un abondant précipité de phénothiazine impure.

Essorer sur Buchner en arrosant avec quelques ml d'eau.



La manipulation nécessite le port d'un appareil de protection des yeux, en évitant tout contact avec la peau sans oublier de ventiler adéquatement sinon le port d'un appareil respiratoire approprié est indispensable.

La molécule récupérée nécessite une conservation dans un récipient hermétique placé dans un endroit sombre et bien ventilé et à l'abri des acides parce que la *dibenzoparathiazine* est incompatible avec les Acides.

I.III.C-purification :

- Après filtration, laver le précipité avec quelques cm^3 d'eau froide, le dissoudre dans la quantité minimum d'eau bouillante et laisser cristalliser. Sécher les cristaux obtenus et caractériser le dibenzoparathiazine par ses réactions chimiques.

I.III.D-Calcul du rendement :

1mole de diphénylamine → 1mole de dibenzoparathiazine

169g → 199g

10g → X (quantité théorique)

X= (199.10)/169 = 11.77g

- poids théorique : 11.77
- poids pratique : pesée = X'=6.96

Donc : ρ = (X'/X).100= (6.96/11.77)100= 59%

-Caractères physiques : Protocole de contrôle.

Les phénothiazines sont généralement des poudres blanches, inodores pouvant présenter des colorations en lumière de wood.

*** Sous forme de bases :**

Ce sont des bases faibles peu solubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants organiques.

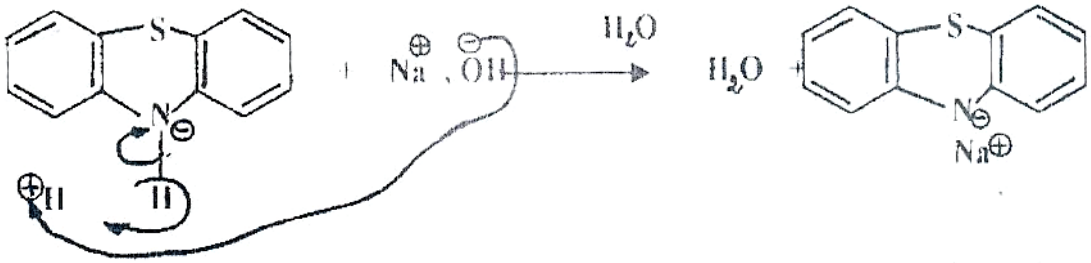
*** Sous forme de sels cristallisés :**

Amers, ils sont solubles dans l'eau.

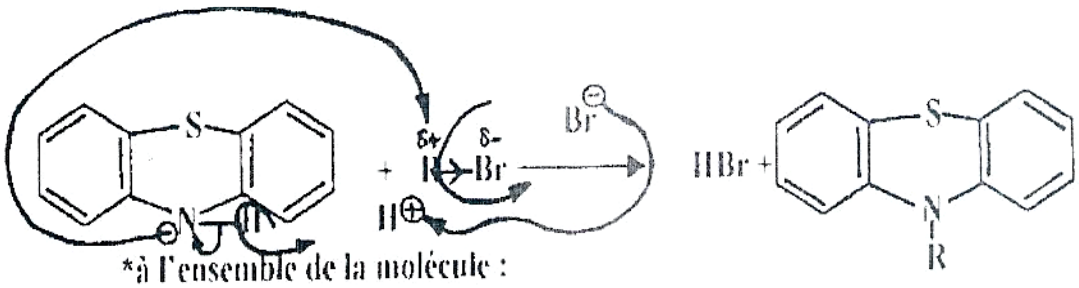
-Propriétés chimiques :

Elles sont liées A leur nature de sels.

*Précipitabilité en milieu basique

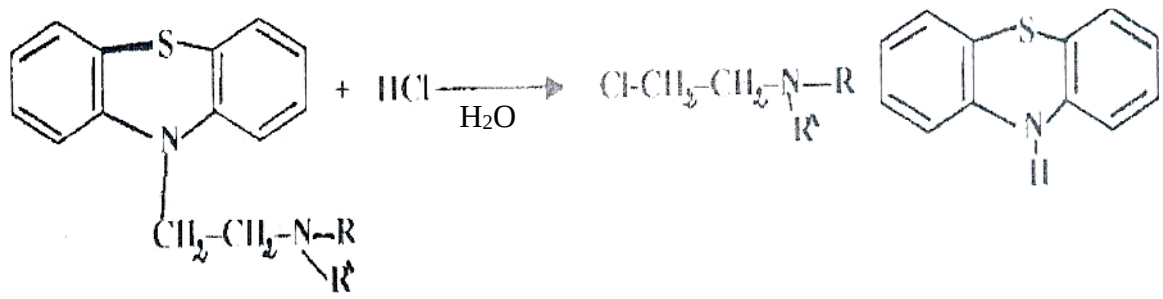


Grâce à cette propriété, le noyau phénothiazine est susceptible d'être alkyle et ceci en présence d'un dérivé halogène.

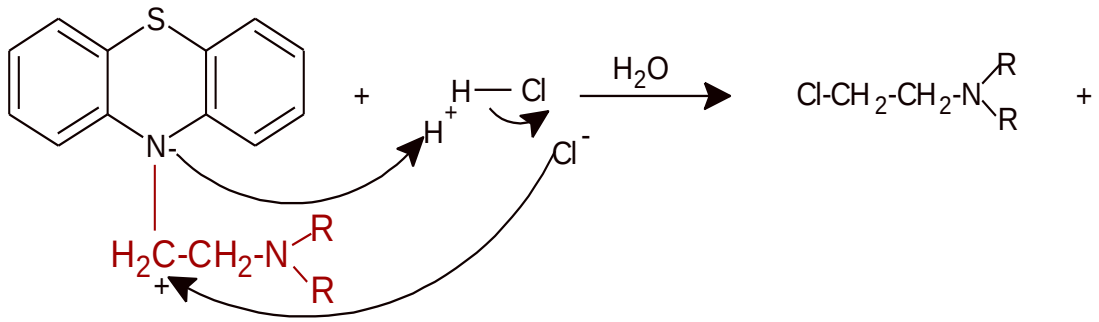


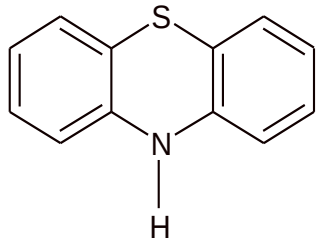
*** A l'ensemble de la molécule :**

- **Scission de la chaîne portée en 10 par hydrolyse acide :**



-Hydrolyse acide des phénothiazines :





a/H^+ est un agent électrophile.

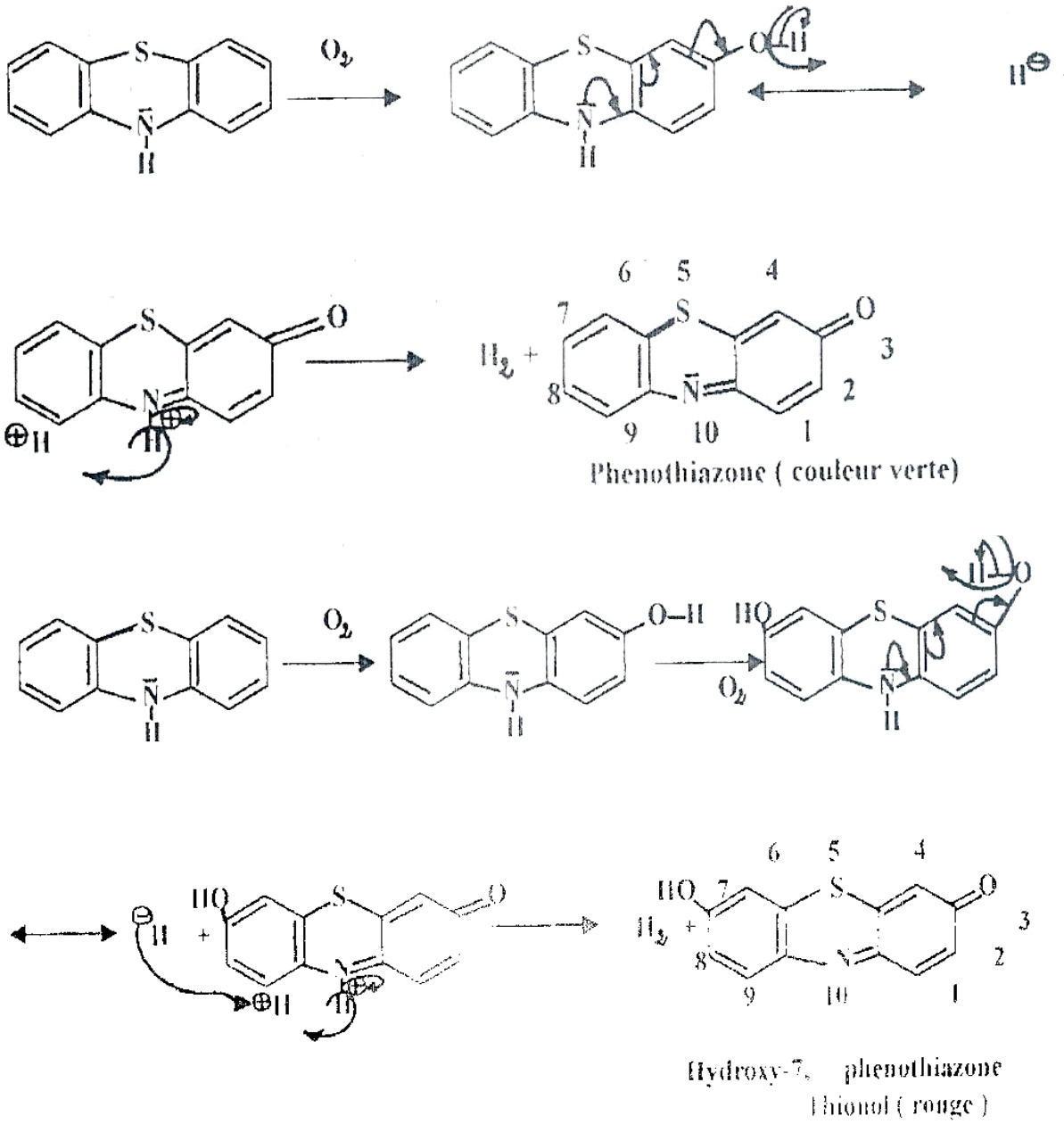
b/ échange des substituants.

- **Oxydation :**

Réaction du noyau phénothiazine

Le noyau phénothiazine abandonné à l'air s'oxyde lentement, beaucoup plus rapidement à la lumière.

L'Oxydation permet l'obtention de deux composés chimiques :



I.III.E-CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES

Ce sont généralement des poudres blanches, inodores, pouvant présenter des colorations en lumière de Wood.

Les points de fusion, tout au moins pour ceux inférieurs à 200°, sont assez nets et discriminatifs pour de nombreux composés.

Le noyau phénothiazine est responsable de diverses réactions colorées, notamment avec l'acide sulfurique concentré et avec l'acide nitrique à 2%.

Les solubilités varient selon la nature des substituants en l'ion salifiant s'il s'agit d'un sel.

Ces caractères physico-chimiques sont à la base des réactions utilisées pour la diagnose différentielle de ces médicaments.

De plus, on pourra déceler la présence de l'azote et du soufre organique par la méthode de CASTALANA.

Enfin, il sera aisé de caractériser le chlore minéral des chlorhydrates.

Ces produits sont des bases faibles, leur dosage fera donc appel aux méthodes de la protométrie en milieu non aqueux. (dans l'acide acétique anhydre).

I.III.F-Méthode pratiquée après extraction :

Dans une ampoule a deconté on mélange 5ml d'urine ou liquide gastrique on ajoute 1ml de soude 20% et 5ml de dichloro-methane ou dichloro-ethane. (Selon le benzoparaquinone) Puis on agite et on laisse reposer ensuite, on recueille la phase organique (ci-dessous) sur du sulfate de sodium (pour la purification).

- Dans un tube on prend 5ml de la phase organique et 1 ml d'acide phosphorique et on agite durant une minute. On ajoute 1ml de benzo paraquinone. (0.100gr benzo paraquinone + 1000ml dichloro-méthane ou chloro-éthane) Puis on agite pendant 30 secondes.

*Apparition dans la phase acide inférieure d'une coloration orange, rose, rouge, violet, violet-bleu, induisant la présence de dérivées phénothiaziniques.

L'attente prise par le milieu réactionnel est variable selon les molécules phenothiaziniques présentes et l'intensité de la coloration est grossièrement proportionnelle à leur concentration.

III.1-Discussion :

Dans l'organisme, une oxydation des phénothiazines provoque une coloration des urines et des excréments des sujets traités par ces molécules.

Ces phénothiazines sont caractérisés par un pouvoir donneur très prononcé leur permettant d'entrer en interaction avec des partenaires de forte affinité électronique pour former des complexes « par transfert de charges » et des radicaux « Cations ».

Ces radicaux libres supportent d'intenses colorations dont l'apparition est contemporaine de leur formation et qui sont largement utilisés dans le domaine analytique.

Les phénothiazines constituent le groupe des neuroleptiques qui comprennent une chaine pipéridine qui est fixée sur l'atome d'azote du noyau phénothiazine, la présence de cette chaine freine le métabolisme et réduit leurs effets secondaires.

Les différentes structures des dérivés phénothiaziniques présente une activité neuroleptique. Cette est due aux différents substituants.

Un substituant « électro-attracteur » en position 2 du noyau favorise l'activité neuroleptique, un substituant de grande taille en position 10 du noyau conduit à une diminution d'activité neuroleptique, mais dans le cas ou le substituant est un noyau pipérazinique ou pipéridinique on observe une augmentation de l'activité neuroleptique [38].

IV-Réactions élaborées sur le noyau fondamental :

IV.1-*Essais Pratiques:*

- **Solution S.**

  Agiter 2,0 g de phénothiazine avec 40 ml d'eau distillée pendant 1 minute. Filtrer.

- **Aspect de la solution.**

  Dissoudre 0,1 g de phénothiazine dans de l'acétone et compléter à 10 ml avec le même solvant. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin.

- **Acidité ou alcalinité.**

  A 10 ml de solution S, ajouter 0,2 ml de solution de bleue de bromothymol. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0.05 ml d'acide chlorhydrique 0,1N ou d'hydroxyde de sodium 0,1N.

- **Substances apparentées.**

  Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

- **Solution à examiner.**

  Dissoudre en agitant 0,2g de phénothiazine dans du chlorure de méthylène et compléter à 10 ml avec le même solvant.

- **Solution témoin.**

  Prélever 0,5 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec du chlorure de méthylène.

  Déposer séparément sur la plaque 10 µl de chaque solution. Développer sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 70 volumes d'hexane, de 2 volumes d'acétone et de 10 volumes de diéthylamide. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière Ultra Violette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenue avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenue avec la solution témoin.

- **Chlorure.**

  Prélever 10 ml de solution S et compléter à 15 ml avec de l'eau. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates. (300 ppm)

- **Perte à la dessiccation.**

  Déterminée sous vide sur 1,00 g de phénothiazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0.5 %.

  Cendres sulfuriques. Déterminé sur 0.1 g de phénothiazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0.1 %.

La perte à la déssication est la perte de masse exprimée en pourcentage m /m

- **Mode opératoire :**

Placer la quantité prescrite de la substance à examiner dans un flacon à tare. Desséché lui-même au préalable dans les conditions précisées pour la substance à examiner .la dessiccation de la substance jusqu'à masse constante ou pendant la durée prescrite à l'aide d'un des procédés décrits ci-dessous.

Si la température de dessiccation est indiquée par une seule valeur plutôt qu'un intervalle, la dessiccation est effectuée à la température prescrite +ou – 2°C

a)dans un dessiccateur : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de di phosphate, à la pression atmosphérique, à température ambiante

b) « «sous vide la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de di phosphate, sous une pression comprise entre 1.5 KPa et 2.5KPa à température ambiante

c)sous vide avec indication d'un intervalle de température, la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de di phosphore, sous une pression comprise entre 1.5KPa et dans l'intervalle de température prescrite dans la monographie de chaque médicament.

d) à l'étuve avec indication d'un intervalle de température, la dessiccation est effectuée à l'étuve dans l'intervalle de température prescrit dans la monographie

e)sous vide poussée : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de di phosphore sous une pression inférieure à 0.1KPa,à la température prescrite dans la monographie

- **Conservation :**

  En récipient bien fermé, à l'abri de la lumière.

V-Réactions particulières élaborées sur des dérivés :

- Oxomémazine chlorhydrate: Toplexil

- ✓ Poudre blanche présentant une teinte jaune-vert en lumière de Wood.
- ✓ Très soluble dans l'eau.
- ✓ Peu soluble dans l'alcool et le chloroforme.
- ✓ Insoluble dans l'éther.
- ✓ Fusion: 240 à 255°C. (Imprécis: Décomposition)
- ✓ Dans un tube à essai, introduire 5m1 de mélange pyridine anhydride acétique 2/1 et quelques mg de l'oxomémazine, porter au bain-marie pendant 10 minutes, on n'observe aucune coloration sensible, ni aucune fluorescence en lumière de Wood.
- ✓ Dissoudre quelques centigrammes de I'oxomémazine dans 5m1 d'eau, et ajouter 1 ml de AgNO3 à 5%: On observe une coloration rosée: Coloration faible rose brunâtre même au bout de 30 minutes.
- ✓ Aucune coloration sensible dans l'essai à l'acide nitrique.

- Propériciazine base Neuleptil :

- ✓ Poudre jaune citron, teinte jaune pâle en lumière de Wood.
- ✓ Insoluble dans l'eau.
- ✓ Soluble dans l'alcool ou le chloroforme, en lumière de Wood, ces solutions sont fluorescentes en jaune vert.
- ✓ Dans un tube à essai, on introduit 5m1 d'eau oxygénée â 10 volumes et quelques centigrammes de propériciazine base. On porte au bain-marie pendant 5 minutes, on observe une fluorescence blanche en lumière de Wood.

- ✓ Coloration jaune dans l'essai à l'acide nitrique et une fluorescence violet clair en lumière de Wood.
- ✓ Fusion : 224-230°C.
- ✓ Dans l'essai â l'acide sulfurique, on observe une coloration rosée: coloration faible, rose brunâtre même au bout de 30 min.

- Thiopropéraziiie méthane sulfonate : Majeptil

- ✓ Poudre blanche à reflets jaunes à jaune vert, onctueuse.
- ✓ Très soluble dans l'eau, Soluble dans l'alcool et le chloroforme.
- ✓ En lumière de Wood, les solutions alcooliques et chloroformiques
- ✓ sont fluorescentes en vert jaune et la solution aqueuse en ocre pâle.
- ✓ Dans un tube à essai, introduire 5ml d'eau oxygénée à 10 volumes et quelques centigrammes de thiopropérazine méthane sulfonate. Porter au bain-marie pendant 5 minutes, on observe une fluorescence bleu clair en lumière de Wood.
- ✓ Dans un tube à essai, introduire 5ml de mélange pyridine anhydride acétique 2/1 et quelques mg de thiopropérazine méthane sulfonate, porter au bain-marie pendant 10 minutes, on n'observe une coloration ambre claire et une fluorescence jaune-verte en lumière de Wood.
- ✓ Coloration jaune dans l'essai à l'acide nitrique.
- ✓ Dans l'essai à l'acide sulfurique, on observe une coloration rosée : coloration faible, rose brunâtre même au bout de 30 min.

- Chlorpromazine Chlorhydrate : Largactil

- **Détermination du pH.**

  Dissoudre 1,0 g de chlorhydrate de chlorpromazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et compléter à 10 ml avec le même solvant. Le pH de la solution récemment préparée est de 3,5 à 4,5.

- **Substances apparentées.**

  Effectuer l'essai à l'abri d'une lumière vive.

Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

- **Solution à examiner.**

  Dissoudre 0,2 g de chlorhydrate de chlorpromazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol, puis compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants. Préparer extemporanément.

- **Solution témoin.**

  Prélever 1 ml de solution à examiner et compléter à 200 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

  Déposer séparément sur la plaque 10 ml de chaque solution. Développer sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone, de 10 volumes de diéthylamine et de 80 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 %). Ne pas tenir compte d'une tache éventuelle au point de départ.

- **Métaux lourds.**

  1,0 g de chlorhydrate de chlorpromazine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds. (10 ppm) Préparer le témoin avec 1 ml de solution à 10 ppm de plomb. (Pb)

- **Perte à la dessiccation.**

  Déterminée â l'étuve à 100-105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de chlorpromazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5%.

- **Cendres sulfuriques.**

  Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de chlorpromazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1%.

- Fluphenazine (chlorhydrate de) : Moditen

- **Détermination du pH.**

  Dissoudre 0,5 g de chlorhydrate de fluphénazine dans 10 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. Le pH de la solution est de 1,9 à 2,4.

- **Substances apparentées.**

  Effectuer l'essai â l'abri de la lumière et préparer les solutions immédiatement avant l'emploi. Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

- **Solution à examiner.**

  Dissoudre 0,20 g de chlorhydrate de fluphénazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol et compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants.

- **Solution témoin.**

  Prélever 1 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

- **Solution témoin (b).**

  Prélever 5 ml de solution témoin (a) et compléter à 10 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

  Déposer séparément sur la plaque 10 ml de chaque solution. Développer sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone, de 10 volumes de diéthylamine et de 80 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0%) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin

  (b) (0,5 %)

- **Métaux lourds.**

  1,0 g de chlorhydrate de fluphénazine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparer le témoin avec 2 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb).

- **Perte à la dessiccation.**

  Déterminée à l'étuve à 65 °C pendant 3 h sur 0,500 g de chlorhydrate de fluphénazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0%

- **Cendres sulfuriques.**

  Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de fluphénazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1%.

- Levomepromazine (Chlorhydrate de) : Nozinan

- **Solution S.**

  Dissoudre 2,50 g de chlorhydrate de lévomépromazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et compléter à 25,0 ml avec le même solvant.

- **Acidité ou alcalinité.**

  A 10 ml de solution S, ajouter 0,1 ml de solution de vert de bromocrésol. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M ou de 1,0 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M.

- **Pouvoir rotatoire spécifique.**

  Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de +9,5° à + 11,5°.

- **Substances apparentées.**

  Effectuer l'essai à l'abri d'une lumière vive. Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

- **Solution à examiner.**

Dissoudre 0,2 g de chlorhydrate de lévomépromazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol, puis compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants. Préparer extemporanément.

- **Solution témoin.**

  Prélever 0.5 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

  Déposer séparément sur la plaque 10 ml de chaque solution. Développer sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone, de 10 volumes de diéthylamine et de 80 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette â 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenue avec la solution témoin. (0,5%)

- **Perte à la dessiccation.**

  Déterminée à l'étuve à 100-105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de lévomépromazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 %.

- **Cendres sulfuriques.**

  Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de lévomépromazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 %.

-Prochlorpérazine (Maléate de) : Témentil

- **Détermination du pH**:

  Le pH d'une solution saturée récemment préparée de maléate de prochiorpérazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone est de 3,0 à 4,0.

- **Substances apparentées**

  Opérez à l'abri de la lumière par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

- **Solution à examiner**:

  Dissoudre 0,2 g de maléate de prochlorpérazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol, puis complétez à 10 ml avec le même mélange de solvants. Préparez extemporanément.

- **Solution témoin**:

  Prélevez 1 ml de solution à examiner et compléter à 200 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

  Déposer séparément sur la plaque 10 ml de chaque solution. Développer sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone, de 10 volumes de diéthylamine et de 80 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 %). Ne tenez pas compte des taches éventuelles apparaissant aux points de départ.

- **Perte à la dessiccation**:

  Déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,00 g

  de maléate de prochlorpérazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 %.

  Cendres sulfuriques. Déterminé sur 1,0 g de maléate de

  prochiorpérazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas

  supérieur à 0,1%

- Promazine (Chlorhydrate de) :

- **Détermination du pH**:

  Dissoudre 0,5 g de chlorhydrate de promazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et complétez à 10 ml avec le même solvant. Le pH de la solution récemment préparée est de 4,2 à 5,2.

Substances apparentées. Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive et préparez les solutions extemporanément.

Opérez par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque au gel de silice pour CCM.

- **Solution à examiner**:

  Dissoudre 0,10 g de chlorhydrate de promazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol et compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants. Solution témoin. (a) Prélever I ml de solution à examiner et compléter à 200 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

- **Solution témoin (b):**

  Dissoudre 10 mg de chlorhydrate de chlorprothixène, dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol, ajouter 1 ml de solution à examiner et compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants. Déposer sur la plaque 10 t1 de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone, de 10 volumes de diéthylamine et de 80 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 %). Ne tenez pas compte d'une tache éventuelle au point de départ. L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches principales nettement séparées.

- **Perte à la dessiccation**

  Déterminée à l'étuve à ioo-ios oc sur 1,000 g de chlorhydrate de promazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5%.

  Cendres sulfuriques. Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de promazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1%

- Promethazine (Chlorhydrate de) : Phénergan

Détermination du pH.

Dissoudre 1,0 g de chlorhydrate de prométhazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone et compléter à 10 ml avec le même solvant. Le pH, déterminé immédiatement après la préparation de la solution, est de 4,0 à 5,0.

- **Substances apparentées:**

Effectuer l'essai à l'abri d'une lumière vive et préparer les solutions extemporanément. Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner. Dissoudre 0,20 g de chlorhydrate de prométhazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol et complétez à 10 ml avec le même mélange de solvants.

- **Solution témoin (a)**

Dissoudre 20 mg de chlorhydrate d'isoprométhazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol et compléter à 100 ml avec le même mélange de solvants.

- **Solution témoin (b):**

Prélever 0,5 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

Solution témoin. (e) Prélever 0,2 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine et de 95 volumes de méthanol.

Déposer séparément sur la plaque 10µl il de solution à examiner et 10 µl de chaque solution témoin. Développer dans une chambre non saturée sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine, de 10 volumes d'acétone et de 85 volumes de cyclohexane. Laisser sécher la plaque à l'air. Examiner en lumière ultraviolette à 254 nm. Ne pas tenir compte d'une tache éventuelle au point de départ.

S'il apparaît une tache correspondant au chlorhydrate d'isoprométhazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 %). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et la tache correspondant au chlorhydrate d'isoprométhazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 %) et 3 d'entre elles au plus peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. (e) (0,2%)

- **Métaux lourds**

  Dissoudre 1,0 g de chlorhydrate de prométhazine dans 5 ml d'eau, ajouter 5 ml d'acétone et 5 ml de solution tampon pH 3,5

  Procéder à la préfiltration. Le préfiltrat obtenu satisfait à l'essai limite E des métaux lourds. (10 ppm) Préparer le témoin avec 5 ml de solution à 2 ppm de plomb. (Pb)

- **Perte à la dessiccation**.

  Déterminée à l'étuve à 100-105 oc sur 1,000 g de chlorhydrate de prométhazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 %.

- **Cendres sulfuriques**:

  Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de

  prométhazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 %.

- Thioridazine (Chlorhydrate De) : Melleril

Effectuer toutes les opérations à l'abri de la lumière.

- **Aspect de la solution**:

  Dissoudre 1,0 g de chlorhydrate de thioridazine dans du méthanol et compléter à 20 ml avec le même solvant. La solution

est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée.

- **Détermination du pH** :

Dissoudre 0,20 g de chlorhydrate de thioridazine dans 20 ml d'eau exempte de dioxyde de carbone. Le pH de la solution est de 4,2 à 5,2.

- **Substances apparentées**

Opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

Effectuer toutes les opérations aussi rapidement que possible, à l'abri de la lumière. Déposer la solution à examiner en dernier lieu.

- **Solution à examiner:**

Dissoudre 0,2 g de chlorhydrate de thioridazine dans un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée et de 98 volumes de méthanol, puis compléter à 10 ml avec le même mélange de solvants.

- **Solution témoin (a):**

Prélever 2 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée et de 98 volumes de méthanol. Prélever 10 ml de solution et compléter à 100 ml avec un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée et de 98 volumes de méthanol.

- **Solution témoin (b):**

Prélever 1 ml de solution à examiner et compléter à 100 ml avec un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée et de 98 volumes de méthanol. Prélever 10 ml de solution et compléter à 100 ml avec un mélange de 2 volumes d'ammoniaque concentrée et de 98 volumes de méthanol.

Déposer séparément sur la plaque 5 ml de chaque solution. Développer sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'ammoniaque

concentrée, de 25 volumes de 2-propanol et de 74 volumes de chloroforme. Laisser sécher la plaque à l'air. Pulvériser d'abord un mélange récemment préparé de 1 volume de solution d'iodobismuthate de potassium et de 10 volumes d'acide acétique dilué et pulvériser ensuite de la solution diluée de peroxyde d'hydrogène récemment préparée. Recouvrer immédiatement la plaque avec une plaque de verre de même dimension. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 %) et seule deux d'entre elles peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. (b) (0,1 %). L'essai n'est valable que si la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) est nettement visible.

- **Métaux lourds**:

  1,0 g de chlorhydrate de thioridazine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds. (20 ppm) Préparer le témoin avec 2 ml de solution à 10 ppm de plomb. (Pb)

- **Perte à la dessiccation**:

  Détenninée à l'étuve à 100-105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de thioridazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 %.

- **Cendres sulfuriques**:

Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de thioridazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1%.

VI-Identification à l'échelle de l'industrie pharmaceutique

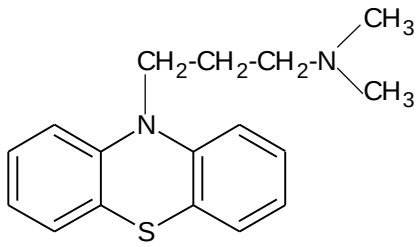
Pour mettre en évidence une substance, on fait souvent appel à des réactions colorées qui ont l'avantage de pouvoir être appréciées visuellement et ne nécessitent aucun appareillage particulier ; différemment les réactifs seront

mis en jeu pour faire apparaitre ces colorations mais la nature du produit n'est pas toujours connue [39].

Les réactions colorées ne sont pas toujours spécifiques d'une substance donnée, mais correspondent à un squelette ou à une fonction déterminée ,ceci peut être un avantage car la réaction sera utilisable pour tous les dérivés de la série ,cette absence de spécifier peut aussi être un inconvénient car des erreurs d'identification à l'intérieur d'un même groupe chimique pourront se produire, c'est la raison pour laquelle ces réactions seront toujours complétées par d'autres techniques d'identifications plus spécifiques par exemple *la chromatographie sur couche mince ,la spectrophotométrie d'absorption et le point de fusion*

VI.1-*Identification de chaque dérivé :*

Alimemazine (tartrate) :theralene



VI.2-Identification selon les indices d'orientation

L'identification A : consiste à préparer les solutions à l'abri de l'air et de la lumière vive et effectuer immédiatement les mesures d'ABSORBANCES

L'identification B : examiner le médicament par spectrophotométrie d'absorption dans l'infra rouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le médicament témoin

L'identification C : effectuer la chromatographie sur couche mince

L'identification D : déterminer le point de fusion

Hors il y 'a des réactions non communes et qui sont spécifiques aux produits, elles seront désignées par les lettres prime (')

1-Alimémazine :

On effectue l'identification :

A : on dissout 50mg de tartrate d'Alimémazine dans l'eau et compléter à 500ml avec le même solvant, prélever 10 ml de cette solution et compléter à 100ml avec de l'eau

Examiner de 230nm à 340nm, la solution présente deux maximums d'absorption respectivement à 231nm et 300nm environ, l'absorbance spécifique à 251nm est de 775nm

B : on examine le tartrate de d'Alimemazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infra rouge, les maximums d'absorptions du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre avec le tartrate d'alimemazine.

C : le tartrate d'alimemazine satisfait à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince

2-Chlorpromazine :largactil

C'est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ,très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le chloroforme, pratiquement ,insoluble dans l'ether, il s'altère dans l'air et la lumière

On effectue l'identification :

A : dissolvez 50mg de chlorhydrate de chlorpromazine dans l'acide chlorhydrique0 .01N et complétez à 500ml avec le même acide. Prélevez 5ml de cette solution et complétez à 100ml avec l'acide chlorhydrique 0.1N

Examinez de 230 nm à 340 nm, la solution présente deux maximums d'absorption, respectivement 245nm et à 305nm, l'absorbance au maximum correspond à 890à960.

B : examinez le chlorhydrate de chlorpromazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance correspondent en position et en intensité à ceux du spectre du chlorhydrate de chlorpromazine

C : le largactil satisfait à l'identique des phénothiazines par chromatographie sur couche mince.

D : le chlorhydrate de chlorpromazine donne la réaction des chlorures.

-L'identification B peut être omise quand les identifications A, C et D sont effectuées ; l'identification A peut être omise quand les identifications B, C et D sont effectuées

3-chlorprothixéne, phenergan :

On effectue l'identification :

A : dissoudre 0.25gr de chlorhydrate de chlorprothixéne dans 10 ml d'eau , ajouter 1ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium, agiter avec 20 ml d'éther séparer la couche organique et laver la avec 5ml d'eau. Évaporer la à siccité et sécher le résidu à 40°C .effectuer les mêmes opérations à partir de 0.25gr de chlorhydrate de chloprothixéne. Examiner le résidu par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu de la substance correspondent à celle de du témoin.

B : dissoudre 0.2gr dans un mélange de 5 ml de dioxane et de 56ml de solution de nitrite de sodium ,ajouter 0.8ml d'acide nitrique ,après 10min ajouter la solution à 20 ml d'eau.aprés 1heure filtrer le précipité formé ,le filtrat sert immédiatement à l'identification D'

Dissoudre le précipité à chaud dans 5 ml d'alcool et ajouter la solution à 100°C-105°C pendant 2 heures, le point de fusion du résidu est de **152 à 154°C.**

C : a 1ml du filtrat obtenu dans l'identification B, ajouter 0.2ml d'une suspension de 30mg de sel rouge solide dans 1ml d'alcool, ajouter 1 ml d'hydroxyde de potassium alcoolique 0.5N, il apparait une coloration rouge foncé, effectuer un essai à blanc.

D: dissoudre 20 mg de chlorhydrate de chlorprothixéne dans 2ml d'acide nitrique, une coloration rouge apparait, ajouter 5 ml d'eau, examiner sous une lumière ultraviolette à 350nm, la solution présente une fluorescence verte.

4-Fluphénazine, ND : Moditen

- **Caractères :**

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'éther.

- **Identifications :**

A : dissoudre 50mg de fluphénazine dans le méthanol et compléter jusqu'à 100ml avec le même solvant, relever 100ml de solution et compléter à 100ml avec du méthanol, examiner à 230nm à 350nm, la solution présente un maximum à 260nm et un maximum à 260nm et un maximum d'absorption large à 310nm ,l'absorbance spécifique au maximum à 260 nm est de 630 à 700nm.

B : Examiner le chlorhydrate de fluphénazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge **, l**es maximums d'absorption de spectre de la substance correspondent à ceux du spectre obtenu avec le chlorhydrate de fluphénazine

C : opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque couverte de gel de silice :

-*la solution à examiner* : dissoudre de 20 mg de la substance à examiner dans du méthanol et compléter à 10 ml avec le même solvant

-*la solution témoin a :* dissoudre 20 mg de chlorhydrate de fluphénazine dans du méthanol à 10 ml avec le même solvant

-*la solution témoin b :* dissoudre 10mg de chlorhydrate de fluphénazine dans la solution témoin (a) et compléter à 5ml avec le même solvant

Déposer séparément sur la plaque 2ml de chaque solution ; développer deux fois un parcours de 15cm avec un mélange de 1volume d'eau et de 4 volumes d'éthylamine et de 95 volumes d'ethylacétone

Laisser sécher la plaque à l'air libre, examiner en lumière ultraviolette à 254nm, la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est

semblable quand à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution témoin(a)

L'identification n'est valable que si le chromatogramme obtenue avec la solution témoin (b) présente deux taches principales nettement séparées

D : Mélanger 5ml du médicament et 45 mg d'oxyde de magnésium lourd et calciner dans un creuset jusqu'à l'obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement dans 5 minutes),laisser refroidir. Ajouter 1ml d'eau à 0.05ml de phénolphtaléine et 1ml d'acide chlorhydrique pour rendre la solution incolore ; Filtrer. Au mélange récemment préparé de 0.1ml de solution d'alizarine de nitrate de zirconyl, ajouter 1ml de filtrat, mélanger, laisser reposer pendant 5 minutes et comparer la coloration de la solution par rapport à un blanc préparé de la même maniére,la coloration de la solution à examiner est jaune ,et celle du blanc est rouge

E : Le chlorhydrate de fluphénazine donne la réaction des chlorures.

5- Lévomopromazine :ND : NOZINAN

- **Caractères :**

Poudre cristalline ou légèrement jaunâtre, peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther

Il s'altère dans l'air et la lumière

- **Identification :**

A : examiner le maléate de lévomépromazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité à ceux du spectre de la maléate de lévomépromazine….. Examiner les substances sous forme de pastilles.

B : opérer par chromatographie sur couche mince en utilisant une plaque recouverte de gel de silice.

-*La solution à examiner :* dissoudre 0.2g de maléate de lévomépromazine dans un mélange de 10 volumes d'eau et 90 volumes d'acétone et compléter à 10 ml le même mélange de solvant

La solution témoin : dissoudre 50mg d'acide métallique dans un mélange de 10 volumes d'eau et de 90 volumes d'acétone et compléter à 10ml avec le même mélange de solvant

Déposer séparément sur la plaque en bande de 10mm sur 2mm,5ml de chaque solution ,développer un parcours de 12cm avec un mélange de 3volumes d'eau et 7 volumes d'acide formique anhydre et 90 volumes d'éther isopropylique, laisser sécher la plaque à l'air ,examiner en lumière ultraviolette à 254nm, la tache principale à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

6- Perphénazine ; ND :TRILIFAN

- **Caractères :**

Poudre cristalline, blanche ou blanc jaunâtre, insoluble dans l'eau ,facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'alcool, assez soluble dans l'éther, se dissout dans les solutions diluées d'acide chlorhydrique

- **Identification :**

A : dissoudre 10mg de perphénazine dans du méthanol et compléter à 100ml avec le même solvant, prélever 10mg de la solution et compléter à 100ml avec le méthanol, examiner de 230nm à 350nm, la solution présente deux maximums d'absorption à 257nm et à 313nm respectivement ,le rapport entre l'absorbance mesurée au maximum à 257nm est de 0.12 à 0.128

B : examiner la Perphénazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge , les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondant en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec la perphénazine.

C : opérer par chromatographie sur couche mince

-*La solution à examiner :* dissoudre20mg de Perphénazine dans du chloroforme ,et compléter à 10 ml avec le même solvant (phénoxy éthanol et promamide (solvant) dans l'acétone) déposer séparément sur la plaque 2microml de chaque solution ,développer à l'obscurité sur un parcours de 15 cm avec un mélange de deux volumes de diéthylénamine et de 100volumes d'éther de pétrole ,saturée de phénoxy éthanol (ajouter 6à8 volumes de phénoxy éthanol au mélange de solvant jusqu'à l'obtention d'un trouble persistant après agitation, décanter et utiliser le liquide surnageant même s'il est trouble) .

Exposer la plaque à la lumière ultraviolette à 350nm et observer après quelques minutes, la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution témoin, sécher la plaque à 120°C pendant 20minutes, laisser refroidir et pulvériser une solution d'acide sulfurique à 10% V/V dans l'alcool, la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner est semblable quant à sa coloration à la tache principale obtenue avec la solution à examiner est semblable quant à sa coloration à sa coloration à la tache principale obtenue avec la solution témoin.

D : le point de fusion de la Perphénazine est de 96°C à 100°C.

7-Prométhazine : phenergan

- **Caractères :**

Poudre cristalline, blanche à légèrement jaunâtre, très soluble dans l'eau ,facilement soluble dans l'alcool et dans l'éther

Le chlorhydrate de prométhazine fond en se décomposant à 222°C

A : examiner le médicament par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondant en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le chlorhydrate de prométhazine.

B : La prométhazine suffit à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince

C : dissoudre 0.1mg de chlorhydrate de prométhazine dans 3ml d'eau, ajouter goutte à goutte 1ml d'acide nitrique, un précipité se forme d'abord, rapidement dissout pour donner une solution rouge variant à l'orangée puis au jaune, chauffée à l'ébullition la solution devient orangée et il se forme un précipité orangé

E: le chlorhydrate de prométhazine donne la réaction des chlorures

8-Thiéthylpérazine, ND :TORECAN :

- **Caractères physiques :**

Poudre granuleuse jaunâtre à reflets verts, très soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans le chloroforme et dans l'éther.

- **Identification :**

A : dissoudre 10mg de dimaléate de thiéthylpérazine dans du méthanol, et compléter à 100ml avec le même solvant, examiner de 20 nm à 350nm, la solution présente un maximum d'absorbance à 263nm, l'absorbance spécifique au maximum est de 380 à 580nm

B : examiner le médicament par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspond en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le dimaléate de thiéthylpérazine

Examiner les substances en dispersion dans la paraffine liquide.

C : opérer par chromatographie sur couche mince, examiner la tache principale obtenue avec la solution à examiner, elle est semblable quant à sa position et sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution témoin

D : triturer 5 mg environ de dimaléate de thiéthylpérazine avec 5 ml d'eau, ajouter goutte à goute de la solution de sulfate de cérium jusqu'a apparition

d'une coloration bleue, celle-ci disparait par addition de 0.15ml environ de solution de sulfate de cérium

E :triturer 0.1g de dimaléate de thiéthylpérazine avec 3ml d'eau et 1ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium, agiter avec trois fois 10ml d'éther ,séparer la couche aqueuse, ajouter1.5mld'eau de brome, chauffer au bain marie pendant 10 minutes puis chauffer jusqu'à ébullition ,refroidir, ajouter 0.2ml de cette solution de 10mg de résorcinol dans 5ml d'acide sulfurique ,chauffer au bain marie pendant 15min, il se développe une coloration rouge violacée

9- Thiopropérazine,ND: majeptil :

- **Caractères physiques**

Poudre fine blanche à légèrement jaunâtre, se colorant sous l'action de la lumière, inodore, facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'acétone et dans le chlorure d'éthylène , pratiquement insoluble dans l'éther

- **Identification :**

A : effectuer l'essai à l'abri de lumière vive, dissoudre 50mg de dimésilate de thiopropérazine dans une solution d'acide chlorhydrique 0.01N et compléter à 500ml avec le même acide, prélever 10ml de cette solution et compléter à 100ml avec de l'acide chlorhydrique0.1N, examiner immédiatement de 210nm à330nm, la solution présente deux maximums d'absorption, respectivement à 235nm et 262nm, l'absorbance spécifique au maximum à 262nm est de 430 à 510

B : examiner le dimésilate de thiopropérazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, le maximum d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le dimésilate de thiopropérazine, Examiner les substances en dispersion dans la paraffine liquide

C : opérer par chromatographie sur couche mince, Examiner la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution à examiner, est semblable à la tache principale du chromatogramme obtenue avec la solution témoin

D : le point de fusion du dimésilate de thiopropérazine est de 225°C à230°C

E : dissoudre 10mg environ de thiopropérazine dans 2ml de méthanol, ajouter goutte à goutte la solution de sulfate de cérium, jusqu'a apparition d'une coloration bleue ,celle-ci disparait par addition de 0.7ml environ de sulfate de cérium en laissant une coloration jaunâtre

-L'identification B peut être omise quand les identifications A et D sont effectuées, l'identification A peut être omise quand les identifications B et C sont effectuées.

10-Thioridazine(chlorhydrate de) ,ND :MELLERIL :

- **Caractères physiques**

Poudre cristalline blanche, facilement soluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et dans le méthanol, soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther

- **Identification :**

A : examiner le chlorhydrate de thioridazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge,les maximums d'absorption du spectre obtenu avec la substance à examiner correspondent en position et en intensité relative à ceux du spectre obtenu avec le chlorhydrate de thioridazine

B : le chlorhydrate de thioridazine satisfait à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince

C : le chlorhydrate de thioridazine donne la réaction des chlorures.

VI.3-Discussion :

Une synthèse organique du noyau fondamental repose sur la « thionation » par le « soufre » d'un « diphényl amine » à une température de 250°C en présence de l'iode.

L'action d'une molécule de soufre sur une molécule de « diphénylamine » donne la formation d'une molécule de dibenzoparathiazine avec libération d'une molécule de sulfure d'hydrogène.

La réaction est catalysée par la présence de l'iode, et aussi par le chauffage qui augmente la cinétique de la réaction.

Nous avons démontré en premier lieu que ce n'est pas tant la structure du noyau principal en soi qu'elle intéressante à caractériser, mais plutôt la méthodologie d'analyses de caractérisations chimiques.

La combinaison d'un raisonnement chimique avec les outils qui existent au laboratoire de chimie-thérapeutique du département de pharmacie d'Oran, nous à permis d'identifier le noyau principal et ses dérivés par des réactions nouvelles, élaborées et confirmées par d'autres réactions d'identifications utilisées déjà dans le domaine de l'industrie pharmaceutique [40].

II.A-Méthodes spectrales et potentiométrie :

II.A.I-Introduction :

Notre étude à porté sur la recherche approfondie des spectres d'absorption des trois molécules génériques choisies sur les critères de prescription et leurs utilisations dans le domaine thérapeutique.

II.A.II-Objectifs : Réaliser une étude comparative des différents spectres d'absorption et d'envisager de créer une banque de donnée.

Indiquer l'analyse spectrale comme un élément essentiel et référent dans le contrôle des matières premières en Algérie, à travers les quelles l'analyste doit pousser ses investigations pour la recherche des impuretés et produits de dégradations.

II.A.III-Définition :

-Les techniques de spectroscopie électronique (dans le domaine de l'ultraviolet).

-Les techniques de spectroscopie vibrationnelle (dans le domaine de l'infrarouge moyen).

-Les techniques de spectroscopie à résonance magnétique nucléaire (RMN^1H).

Les méthodes spectrales utilisées sont :

-Absorption des trois molécules dans le domaine U.V et visible.

-Absorption dans le domaine I.R.

-Absorption dans la R.M.N.

II.A.IV-PRINCIPES :

VI.1-La spectroscopie infrarouge :

Une molécule peut-être représentée par un ensemble d'atomes liés entre eux par des liaisons chimiques ; Or sous l'action de l'agitation thermique (caractérisée par l'énergie thermique E_{therm}= kT avec k= constante de Boltzmann et T la température en Kelvin), les molécules vont être animées de mouvements de translation, de rotation et de vibrations de leurs liaisons chimiques.

L'énergie potentielle (ou mécanique) totale de la molécule est donc la somme de plusieurs types d'énergie :

$$E_{totale.} = E_{électronique.} + E_{vibrationnelle.} + E_{rotationnelle}.$$

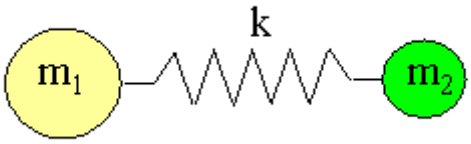
Avec $E_{élec.} > E_{vib.} > E_{rot.}$

Les vibrations des liaisons chimiques se font à différentes fréquences (ν_{vib}) qui dépendent de la nature des liaisons ainsi que de leur environnement. De plus il est à noter que la plupart des fréquences de vibration moléculaires correspondent au domaine infrarouge du rayonnement électromagnétique.

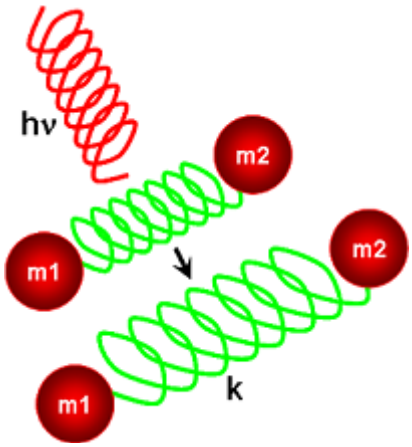
Ainsi si on irradie une molécule par une onde électromagnétique dans le domaine infrarouge, il y aura absorption de l'onde incidente à chaque fois que la fréquence de l'onde incidente sera égale à une des fréquences de vibration de la molécule.

Et si on trace un graphe représentant l'intensité du rayonnement transmis en fonction de la fréquence, on verra apparaître des bandes d'absorption aux différentes fréquences vibrationnelles. On obtient alors un spectre infrarouge dont l'analyse des bandes d'absorption permettra de remonter à la structure des molécules. C'est pourquoi la spectroscopie est qualifiée de spectroscopie d'absorption.

On peut modéliser une molécule diatomique par deux sphères de masses m_1 et m_2 représentant les deux atomes (1 et 2) et d'un ressort de raideur k symbolisant la liaison chimique.



Si on les écarte puis on les relâche, elles oscillent à une fréquence ν en fonction de la constante de raideur k du ressort et des masses.



Loi de Hooke :

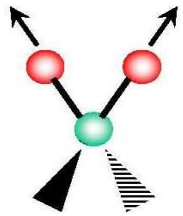
$\nu = \frac{1}{2}.\pi.(k/\mu)^{\frac{1}{2}}$ Avec μ (ou la masse réduite) = $(m_1.m_2)/(m_1 + m_2)$

Deux groupes les vibrations moléculaires sont distingués :

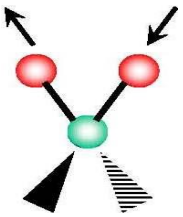
-Vibrations de valence ou d'élongation : (symétriques ou antisymétriques) qui font intervenir une variation de longueur de(s) liaison(s), les angles que forment ces liaisons restant constants, (*stretching vibrations*).

-Modes de déformation, pour lesquels, au contraire, les liaisons gardent leur longueur, mais les angles qu'elles forment varient, (*bending vibrations*).

Vibrations de valence (stretching):



Symétrique

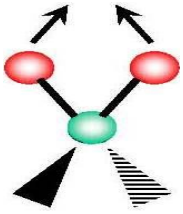


Antisymétrique

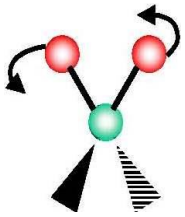
- les vibrations d'élongation symétriques : les atomes liés s'approchent ou s'éloignent de façon symétrique; en anglais, symmetric stretching vibrations.
- les vibrations d'élongation antisymétriques: de même mais cette fois-ci lorsqu'une liaison est comprimé, l'autre est étiré; en anglais, antisymmetric stretching vibrations.

Vibration de déformation :

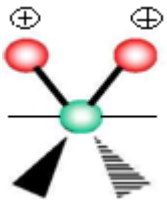
a) Vibrations dans le plan : b) Vibrations hors du plan :



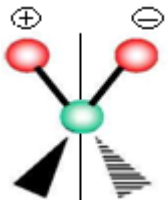
Cisaillement (Scissoring)



Rotation plane (Rocking)



Balancement (Wagging)



Torsion (Twisting)

- les vibrations de déformation d'angle avec cisaillement dans le plan; les liaisons ont un mouvement de rotation dans le même plan mais en sens contraire; en anglais, in plane scissoring vibrations.
- les vibrations de déformation d'angle avec rotation dans le plan; les liaisons tournent dans le même plan et dans le même sens; en anglais, in-plane rocking vibrations.
- les vibrations de déformation d'angle avec balancement hors du plan; les liaisons ont un mouvement de va-et-vient symétrique en-dehors du plan; en anglais, out-of-plane wagging vibrations.

- les vibrations de déformation d'angle avec torsion hors du plan; les liaisons ont un mouvement de va-et-vient antisymétrique en-dehors du plan; en anglais, out-of-plane « twisting ».

IV.2-La spectroscopie RMN :

Les noyaux sont caractérisés par un spin nucléaire (S) et un moment magnétique nucléaire (μ) qui sont tous deux quantifiés : ils sont équivalents à de petits aimants.

Les valeurs de S peuvent être prévues empiriquement à partir du nombre p de protons et du nombre n de neutrons constituant le noyau ; pour l'hydrogène H^1, le carbone C^{13}, le phosphore P^{31}, S = ½.

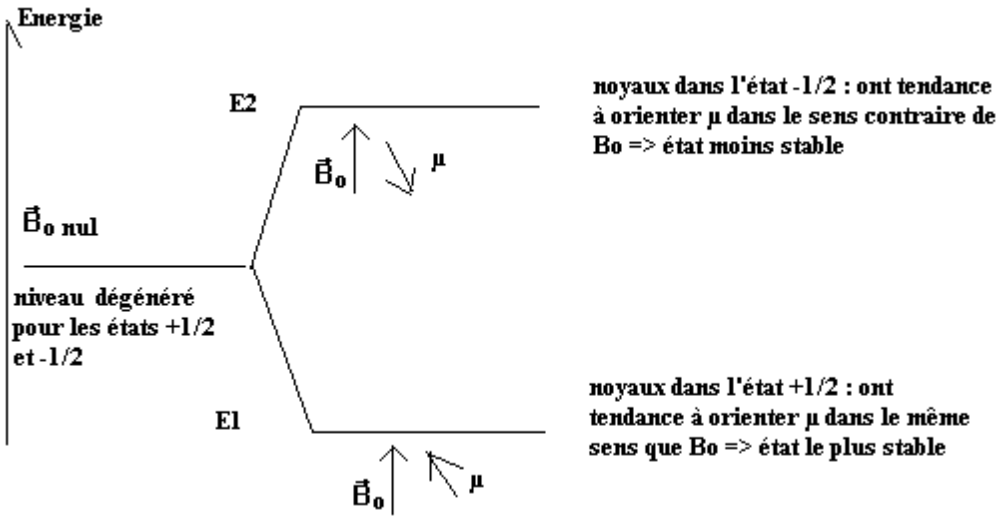
Si S =½, on a en fait deux états de spin possibles et donc deux moments magnétiques possibles :



Tout se passe comme si certains noyaux tournaient dans un sens et les autres dans l'autre sens ; en l'absence de champ magnétique extérieur, tous les noyaux, quel que soit leur moment magnétique, ont la même énergie.

Si on applique un champ magnétique extérieur(B_0), les noyaux interagissent différemment suivant l'état de leur moment magnétique, ils ont alors des énergies différentes.

On dit qu'il y a **« levée de dégénérescence du niveau d'énergie dans un champ magnétique extérieur»**



Des noyaux dans l'état fondamental peuvent alors absorber de l'énergie (rayonnement électromagnétique) pour passer dans l'état excité et la différence entre ces deux niveaux est proportionnelle à B, cette transition énergétique est appelée résonance.

Les valeurs de différences de B_0 sont très petites, d'où l'introduction d'une grandeur appelée déplacement chimique ou δ.

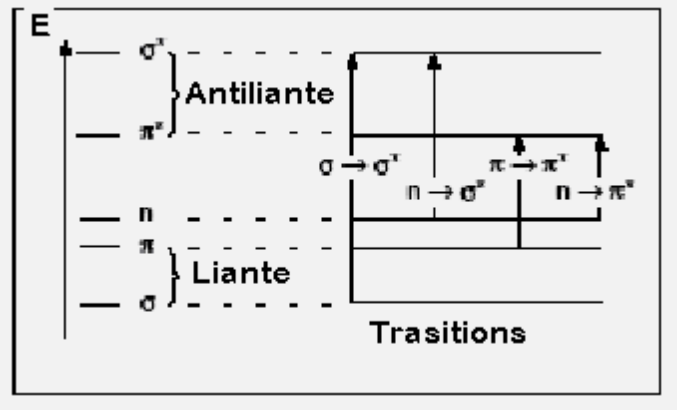
Le déplacement chimique est exprimé en ppm (partie par million).

On définit ainsi le spectre de RMN ou Résonnance Magnétique Nucléaire qui représente l'absorption des protons d'un groupe chimique en fonction des déplacements chimiques.

IV.3-La spectroscopie UV-visible :

Dans une molécule, les transitions électroniques UV-visibles mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (environ de 13000 à 50000 cm-1 soit 160 à 665 kJ·mol-1). L'ordre de grandeur des énergies mises en jeu est celui des énergies de liaison des molécules et ces rayonnements peuvent parfois provoquer des ruptures de liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie des molécules.

Les transitions électroniques correspondent au passage des électrons des orbitales moléculaires liantes et non liantes remplies, vers des orbitales moléculaires anti-liantes non remplies. La longueur d'onde d'absorption dépend de la nature des orbitales mises en jeu. Le diagramme suivant illustre ceci pour des orbitales de type σ, π et n :



L'absorption d'un photon dans le domaine UV-visible peut souvent être attribuée à des électrons appartenant à de petits groupes d'atomes appelés chromophores (C=C, C=O, C=N, …).

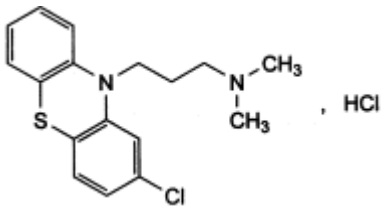
La longueur d'onde d'absorption dépend de la nature des orbitales mises en jeu [41].

II.A.V-Discussion :

La méthode spectrale, offre une représentation structurale des molécules a analyser, mettant ainsi en évidence pour chaque analyse les vibrations d'élongation symétriques des atomes et l'absorption des protons en fonction des déplacements chimiques qui se déroulent au niveau de la molécule à identifier.

Notre analyse chimique à porté sur les dosages de trois molécules choisies par le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques sur les critères de leurs utilisations dans le domaine thérapeutique.

V.A-Chlorpromazine (chlorhydrate de) :



C17H20Cl2N2S *M*r 355.3

[69-09-0]

A.1-DEFINITION :

Chlorhydrate de 3-(2-chloro-10*H*-phénothiazin-10-yl)-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine.

Teneur : 99.0 pour cent à 101.0 pour cent (substance desséchée).

A.2-CARACTERES :

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96%.

Le chlorhydrate de chlorpromazine s'altère quand il est exposé à l'air et à la lumière.

F : environ 196°c

A.3-IDENTIFICATION :

Première identification : B, D

Seconde identification : A, C, D

a. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25). préparez les solutions à l'abri d'une lumière vive et effectuez immédiatement la mesure des absorbances.

- Solution à examiner : dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de chlorpromazine dans une solution d'acide chlorhydrique *R* à 10,3 g/l et complétez à 500,0 ml avec la même solution. Prélevez 5,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml de cette solution d'acide chlorhydrique R à 10.3 g/l.

Région spectrale : 230 nm à 340 nm.

Maximum d'absorption : à 254 nm et 306 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : à 254 nm : 890à960.

b. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24)

Comparaison : chlorhydrate de chlorpromazine SCR.

c. Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (2.3.3) : utilisez le chlorhydrate de chlorpromazine SCR pour préparer la solution témoin.

d. Le chlorhydrate de chlorpromazine donne la réaction (b) des chlorures (2.3.1).

A.4-ESSAI :

pH (2.2.3) : 3,5 à 4,5. Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et utilisez des solutions récemment préparées.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de chlorpromazine dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 10 ml avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et utilisez des solutions récemment préparées.

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de chlorhydrate de chlorpromazine dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg d'impureté D de chlorpromazine SCR dans la phase mobile et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile. A 1 ml de cette solution, ajoutez 1 ml de solution à examiner et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 ml de solution à examiner et complétez à 20,0 ml avec la phase mobile. Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 10,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 4,0 mg d'impureté A de chlorpromazine SCR dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile. Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 4 mg de chlorhydrate de promazine SCR (impureté C) et 4,0 mg d'impureté E de chlorpromazine SCR dans la phase mobile et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile. Prélevez 1,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec la phase mobile.

- **Colonne :**

- dimensions : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- phase stationnaire : gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R (5µm).

- **Phase mobile :** mélangez 0,2 volumes de thiodiéthylèneglycol R, 50 volumes d'acétonitrile R et 50 volumes d'une solution d'acide trifluoracétique R à 0,5 pour cent V/V préalablement ajustée à pH 5,3 avec de la tétraméthyléthylènediamine R.
- **Débit :** 1,0 ml/min.
- **Détection :** spectrophotomètre à 254 nm.
- **Injection :** 10 µl.
- **Enregistrement :** 4 fois le temps de rétention de la chlorpromazine.

Rétention relative par rapport à la chlorpromazine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,7 ;
Impureté D = environ 0,9 ; impureté E = environ 3,4.

- **Conformité du système :** solution témoin (a) :

- résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté D et à la chlorpromazine.

- **Limites :**

- impureté A : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),

- impureté B, C, D : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),

- **impureté E :** au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),

- **toute autre impureté :** pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),

- **total :** au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),

- **limite d'exclusion :** 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent)

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 10 ppm.

0,1 g de chlorhydrate de chlorpromazine satisfait à l'essai C.

Préparez la solution témoin avec 1 ml de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105°c sur 1,000 g de chlorhydrate de chlorpromazine.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 0,1 g de chlorhydrate de chlorpromazine.

A.5-DOSAGE :

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de chlorpromazine dans un mélange de 5,0 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M et de 50 ml d'éthanol à 96 pour cent R. titrez par l'hydroxyde de sodium 0,1 M et tracez la courbe potentiométrique (2.2.20), mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

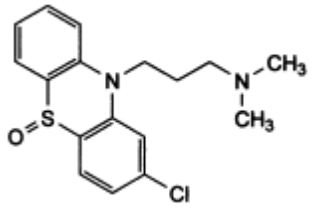
1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 35,53 mg de $C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$.

- **CONSERVATION**

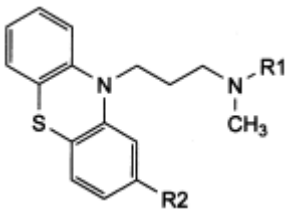
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

- **IMPURETES**

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



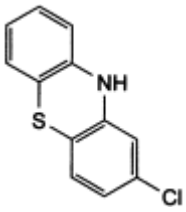
a) S-oxyde de 3-(2-chloro-10H-phénothiazin-10-yl)-N,N-diméthylpropan-1-amine(sulfoxyde de chlorpromazine),



b) R1 = $[CH_2]_3$-$N(CH_3)_2$, R2 = Cl : N-[3-(2-chloro-10H-phénothiazin-10-yl)propyl]-N,N',N'-triméthylpropane-1,2-diamine,

c) R1 = CH_3, R2 = H : promazine,

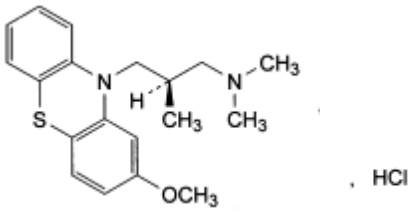
d) R1 = H, R2 = Cl : 3-(2-chloro-10H-phénothiazin-10-yl)-N-méthylpropan-1-amine (déméthylchlorpromazine),



e) 2-chloro-10H-phénothiazine.

01/2008 :1087
Corrigé 6.0

V.B-Lévomépromazine (chlorhydrate de)



$C_{19}H_{25}ClN_2OS$ *Mr* 364.9

[1236-99-3]

B.1-DEFINITION

Le chlorhydrate de lévomépromazine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de (2R)-3-(2-méthoxy-10H-phénothiazin-10-yl)-N,N,2-triméthylpropan-1-amine, calculé par rapport à la substance desséchée.

B.2-CARACTERES

Poudre cristalline blanche ou très légèrement jaunâtre, faiblement hygroscopique, faiblement soluble dans l'eau et dans l'alcool. Le chlorhydrate de lévomépromazine s'altère à l'air et la lumière

Le chlorhydrate de lévomépromazine peut présenter deux formes fondant respectivement vers 142°C et 162°C.

B.3-IDENTIFICATION

a) Préparez les solutions à l'abri d'une lumière vive et effectuez les mesures immédiatement. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de lévomépromazine dans de l'eau R et complétez à 500,0 ml avec le même solvant.

Prélevez 10,0 ml de cette solution et complétez à 100,0 ml avec de l'eau R. Examinée de 230 nm à 340 nm (2.2.25), la solution présente 2 maximums d'absorption respectivement à 250 nm et à 302 nm. L'absorbance spécifique au maximum à 250 nm est de 640 à 700.

b) Le chlorhydrate de lévomépromazine satisfait à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (2.3.3) : utilisez le chlorhydrate de lévomépromazine SCR pour préparer la solution témoin.

c) Dans une ampoule à décantation de 100 ml, introduisez 0,2 g de chlorhydrate de lévomépromazine. Ajoutez 5 ml d'eau R et 0,5 ml de solution concentrée d'hydroxyde de sodium R ; agitez énergiquement avec 2 fois 10 ml d'éther R, réunissez les couches éthérées, séchez sur du sulfate de sodium anhydre R et évaporez à siccité.

Maintenez à 100-105°C pendant 15 min, puis refroidissez dans un bain d'eau glacée en amorçant, si nécessaire, la cristallisation en frottant la paroi du récipient à l'aide d'une baguette de verre. Séchez les cristaux à 60°C pendant 2 h. le point de fusion (2.2.14) est de 122°C à 128°C

d) Le chlorhydrate de lévomépromazine donne la réaction (b) des chlorures (2.3.1).

B.4-ESSAI

Solution S. dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de lévomépromazine dans l'eau exempte de dioxyde de carbone R et complétez à 25,0 ml avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. A 10 ml de solution S, ajoutez 0,1 ml de solution de vert de bromocrésol R. le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M ou de 0,1 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M.

Pouvoir rotatoire spécifique (2.2.7) : Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de +9,5 à +11,5.

Substances apparentées : Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive. Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice $GF_{254}R$.

Solution à examiner : Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate de lévomépromazine dans un mélange de 5 volumes de diéthylamine R et de 95 volumes de méthanol R, puis complétez à 10 ml avec le même mélange de solvants.

Préparez extemporanément :

Solution témoin : Prélevez 0,5 ml de solution à examiner et complétez à 100 ml avec un mélange de 5 volumes de diéthylamine R et de 95 volumes de méthanol R.

Déposez séparément sur la plaque 10 µl de chaque solution.

Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'acétone R, de 10 volumes de diéthylamine R et de 80 volumes de cyclohexane R. laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

S'il apparait d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (2.2.32) : Déterminée à l'étuve à 105°C pendant 3 h sur 1,000g de chlorhydrate de lévomépromazine, la perte à la dessication n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de lévomépromazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

B.5-DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de lévomépromazine dans 5 ml d'eau R et ajoutez 50 ml de 2-propanol R. Titrez par l'hydroxyde de sodium 0,1M. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 36,49 mg de $C_{19}H_{25}Cl\ N_2OS$.

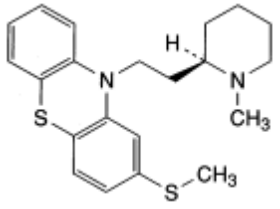
- **CONSERVATION**

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008 :0925

Ph. Européenne : Corrigé 6.0

V.C-THIORIDAZINE (CHLORHYDRATE DE)



et énantiomère, HCl

C21H27ClN2S2 *Mr* 407.0

[130-61-0]

C.1-DEFINITION

Chlorhydrate de 10-[2-[(2RS)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfanyl)-10H-phénothiazine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

C.2-CARACTERES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau e dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

C.3-IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : chlorhydrate de thioridazine SCR.

B. 0,2 g chlorhydrate thioridazine donne la réaction (b) des chlorures (2.3.1).

C.4-ESSAI

Effectuez toutes les opérations à l'abri de la lumière.

Aspect de la solution : La solution est limpide (2.2.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (2.2.2, procédé II).

Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de thioridazine dans du méthanol R et complétez à 20 ml avec le même solvant.

Angle de rotation optique (2.2.7) : -0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de thioridazine dans du méthanol R et complétez à 20,0 ml avec le même solvant.

Substances apparentées : Chromatographie liquide (2.2.29).

Effectuez l'essai aussi rapidement que possible et à l'abri de la lumière.

Solution à examiner : Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de thioridazine dans du méthanol R et complétez à 100,0 ml avec le même solvant.

Solution témoin (a) : Prélevez 5,0 ml de solution à examiner et complétez à 100,0 ml avec du méthanol R.

Solution témoin (b) : Dissolvez le contenu d'un flacon de thioridazine pour conformité du système SCR (contenant les impuretés A,B,C,D et E) dans 1,0 ml de méthanol R.

- **Colonne :**

- Dimensions : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- Phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R (5 µm) résistant aux bases jusqu'à pH 11.

Phase mobile :

- Phase mobile A : triéthylamine R1, acétonitrile R, eau R (2 :400 :600 V/V),
- Phase mobile B : triéthylamine R1, acétonitrile R (2 :1000 V/V),

Intervalle (min)	phase mobile A (pour cent V/V)	phase mobile B (pour cent V/V)
0 - 5	100	0
5 - 35	100 → 5	0 → 95
35 - 40	5	95
40 - 41	5 → 100	95 → 0
41 - 46	100	0

Débit : 1,0 ml/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 25 µl.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la thioridazine pour conformité du système SCR pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la thioridazine (temps de rétention = environ 30 min) : impureté D = environ 0,1 ; impureté A = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,4 ;

impureté B = environ 0,5 ; impureté E = environ 0,6 ; impureté F = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- Résolution : au minimum 3,5 entre les pics dus aux impuretés C et B.

- **Limites :**
  - Facteurs de correction : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,9 ; impureté B = 2,4 ; impureté C = 0,5 ; impureté D = 1,5 ;
  - Impuretés A, B, C, D, E : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
  - Total : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
  - Limite d'exclusion : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (2.4.8) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de thioridazine dans 20 ml d'eau R. 12 ml de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec de la solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.

Perte à la dessiccation (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105°C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de thioridazine.

Cendres sulfuriques (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de thiridazine.

C.5-DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de thioridazine dans un mélange de 10 ml d'acide acétique anhydre R et de 60 ml d'anhydride acétique R. titrez par l'acide perchlorique 0,1 M. déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (2.2.20).

1 ml d'acide perchlorique 0,1 M correspond à 40,70 mg de $C21H_{27}ClN_2S_2$.

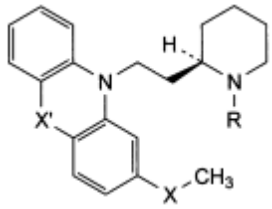
- **CONSERVATION**

A l'abri de la lumière.

- **IMPURETES**

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale Substances pour usage pharmaceutique (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : F.



et énantiomère.

A. R = CH_3, X = X' = SO_2: 5,5-dioxyde de 10-[2-[(2RS)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfonyl)-10H-phénothiazine,

B. R = CH_3, X = SO, X' = S: 10-[2-[(2RS)-1-méthylpiperidin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfinyl)-10H-phénothiazine,

C. R = CH_3, X = S, X' = SO: 5-oxyde de 10-[2-[(2RS)-1-méthylpiperidin-2-yl]éthyl]-2-(methylsulfanyl)-10H-phénothiazine,

D. R = CH_3, X = X' = SO: 5-oxyde de 10-[2-[(2RS)-1-méthylpiperidin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfinyl)-10H-phénothiazine,

E. R = CH_3, X = SO_2, X' = S: 10-[2-[(2RS)-1-méthylpiperidin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfonyl)-10H-phénothiazine,

F. R = H, X = X' = S: 2-(méthylsulfanyl)-10-[2-[(2RS)-pipéridin-2-yl]éthyl]-10H-phénothiazine [42].

01/2008 :1049

Ph. Européenne : Corrigé 6.0

B.5.1-Titrage de Lévomépromazine HCl.

N°lot : 0940080063

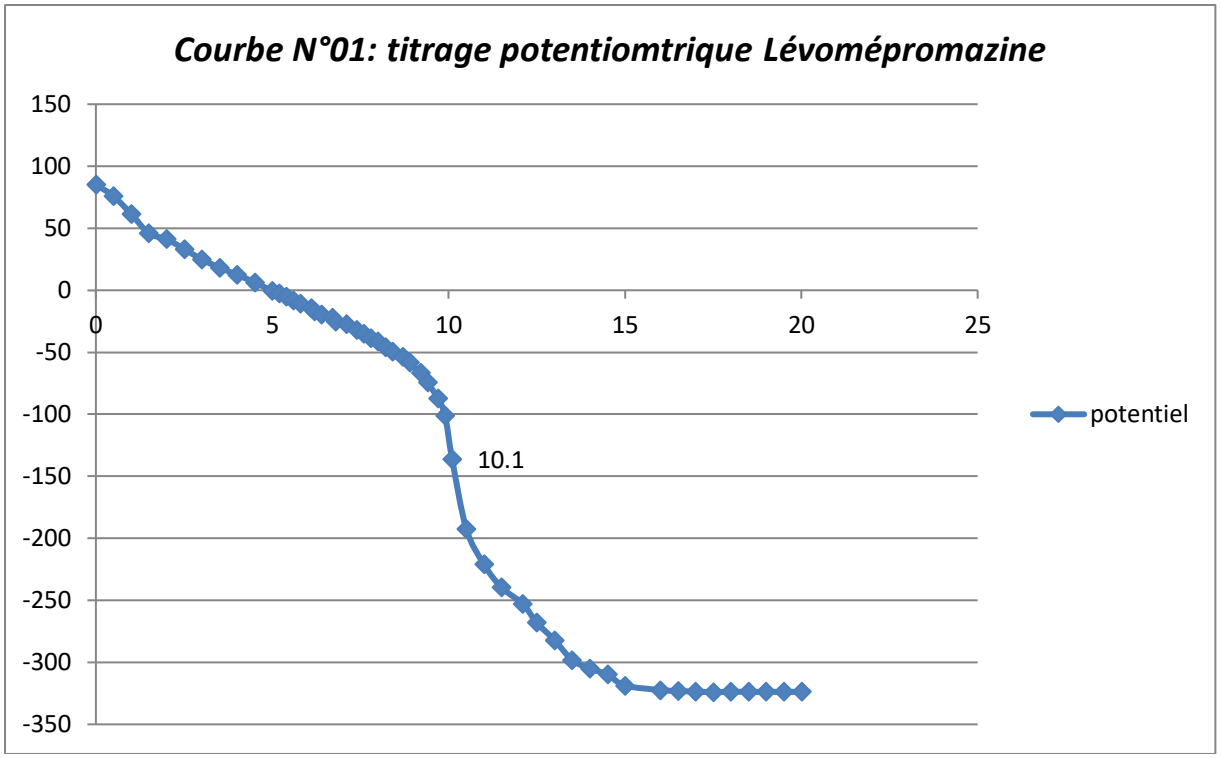
Date de péremption : 29-01-2012

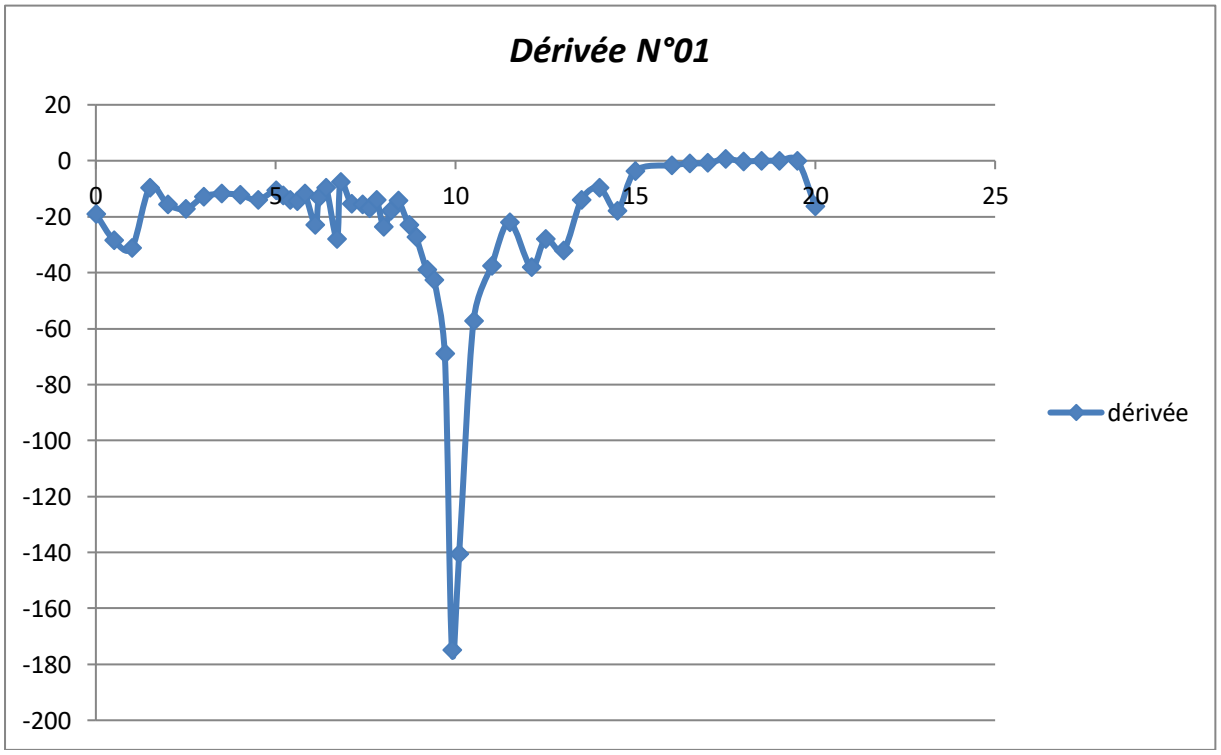
Titre : 99,5%

Volume ml	Potentiel mV	dérivée
0	85,3	-19
0,5	75,8	-28,4
1	61,6	-31,2
1,5	46	-9,6
2	41,2	-15,6
2,5	33,4	-17,2
3	24,8	-12,8
3,5	18,4	-11,8
4	12,5	-12,2
4,5	6,4	-14
5	-0,6	-10,5
5,2	-2,7	-12,5
5,4	-5,2	-14
5,6	-8	-14,5
5,8	-10,9	-11,6666667
6,1	-14,4	-23
6,2	-16,7	-13
6,4	-19,3	-9,66666667
6,7	-22,2	-28
6,8	-25	-7,66666667
7,1	-27,3	-15,3333333
7,4	-31,9	-15,5
7,6	-35	-17
7,8	-38,4	-14
8	-41,2	-23,5
8,2	-45,9	-18
8,4	-49,5	-14,3333333
8,7	-53,8	-23
8,9	-58,4	-27,3333333
9,2	-66,6	-39
9,4	-74,4	-42,6666667
9,7	-87,2	-69
9,9	-101	-175
10,1	-136	-140,5
10,5	-192,2	-57,2

11	-220,8	-37,6
11,5	-239,6	-22
12,1	-252,8	-38
12,5	-268	-28
13	-282	-32
13,5	-298	-14
14	-305	-9,6
14,5	-309,8	-17,8
15	-318,7	-3,6
16	-322,3	-1,6
16,5	-323,1	-1
17	-323,6	-0,8
17,5	-324	0,6
18	-323,7	-0,2
18,5	-323,8	0
19	-323,8	0
19,5	-323,8	0
20	-323,8	-16,19

Tableau N°19 : Dosage Lévomépromazine HCl.


Courbe N°01: titrage potentiomtrique Lévomépromazine
150
100
50
0
-50
-100
-150
-200
-250
-300
-350
0
5
10
15
20
25
10.1
potentiel


Dérivée N°01
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
-120
-140
-160
-180
-200
0
5
10
15
20
25
dérivée

- **COMMENTAIRE :**

Selon le protocole utilisé, on utilisera le NaOH comme réactif titrant pour doser le chlorhydrate de Lévomépromazine.

⇒ Un système biphasique est mis en place afin de faire passer le principe actif en milieu propanol -2 (50 ml) et doser Hcl en milieu aqueux (5ml).

⇒ Le point de fin de titrage est déterminé par potentiométrie.

⇒ Le graphique indique un seul point qui est à 10,1 ml de NeOH.

-Selon la pharmacopée :

1 ml NaOH 0,1 M → 36,49 mg Lévomépromazine chlorhydrate.

*Pour une solution de NaOH à 0,08 M ; on aura.

1 ml NaOH 0,08 M → 29,192 mg.

10,1 ml → X

X = 294,83 mg

*Au départ, on a pesé : 300 mg

$$\Rightarrow Pureté = \frac{Pratique}{Théorique} x\ 100$$

$$Pureté = \frac{294{,}83}{300} x100$$

Pureté = 98,27%

***Normes :** [98,5 – 101,0] %

C.5.1-Titrage de la *Thioridazine* $C_{21}H_{27}ClN_2S_2$, *HCl*

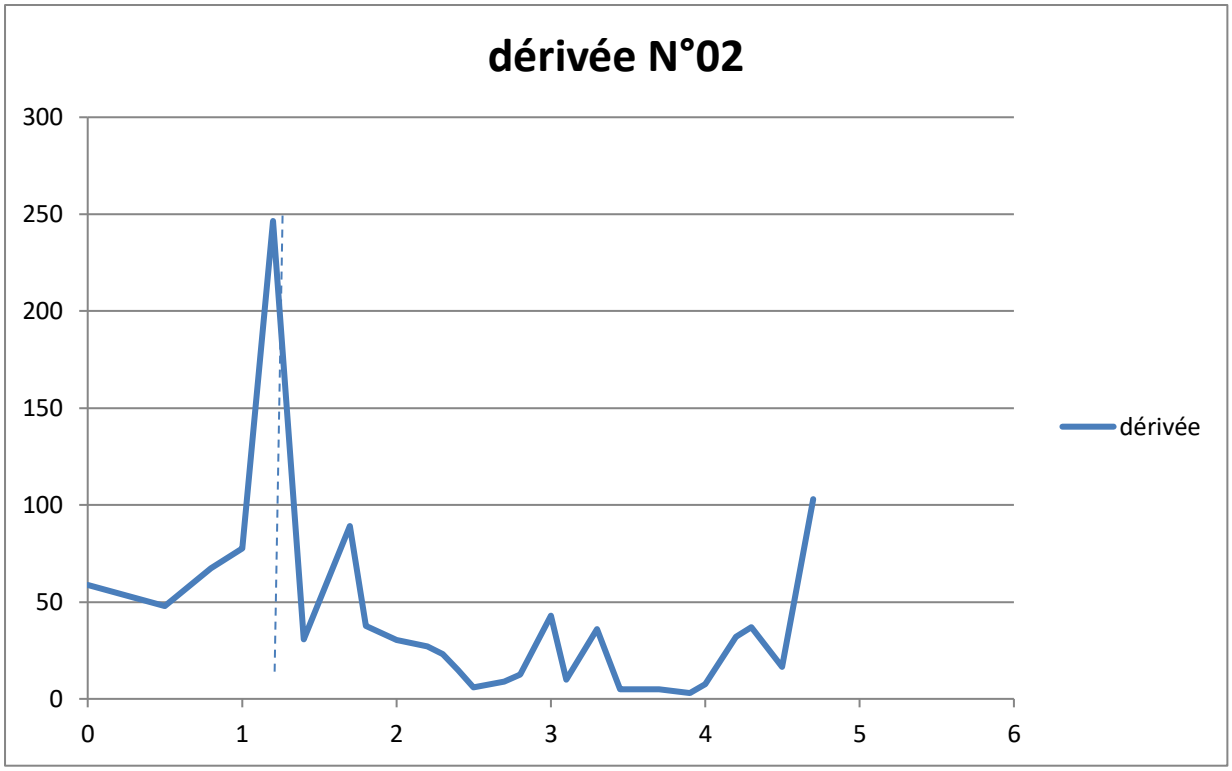
N° de lot:240/8

Titre:99,93%

Date de péremption:02-2011

volume	potentiel	dérivée
0	355,9	58,8
0,5	385,3	48
0,8	399,7	67,5
1	413,2	77,5
1,2	428,7	246,5
1,4	478	30,6666667
1,7	487,2	89
1,8	496,1	37,5
2	503,6	30,5
2,2	509,7	27
2,3	512,4	23
2,4	514,7	15
2,5	516,2	6
2,7	517,4	9
2,8	518,3	12,5
3	520,8	43
3,1	525,1	10
3,3	527,1	36
3,45	532,5	4,8
3,7	533,7	5
3,9	534,7	3
4	535	7,5
4,2	536,5	32
4,3	539,7	37
4,5	547,1	16,5
4,7	550,4	103
4,9	571	

Tableau N°20 : Dosage*Thioridazine H.C.L*



Interprétation : Lorsque la totalité de l'acide conjugué de la thioridazine a été neutralisée, on observe un point d'inflexion de la courbe Veq. Donc, le volume de NaOH ayant servi au dosage de la thioridazine est de 1,2 ml.

- **<u>COMMENTAIRE</u> :**

-Dosage de la thioridazine, Hcl :

*Le principe de base du dosage de cette molécule réside dans un titrage « acide-base » par l'acide perchlorique.

*Selon la pharmacopée :

1ml $HClO_4$ (0,1 M) → 40,70 mg Chlorhydrate de thioridazine.

1ml $HClO_4$ (0,0609M) → 24,78 mg.

1,2 Ml → X

^{X} Pratique = 29,73 mg

On a pesé : 30 mg.

$$Pureté = \frac{29,73}{30} x100 = 99,12\%$$

Normes : [99,0 -101,0]%

II.A.VI-INTERPRETATION DES RESULTATS :

*Les molécules étudiées ont été traitées selon les monographies officielles de la pharmacopée Européenne 6ème édition.

*Des réserves sont à faire concernant le titre obtenu des échantillons étudiés :

--Les méthodes titrimétriques nécessitent des solutions étalons de grande pureté et d'un titre exact.

-Le paramètre « perte à la dessiccation » doit être pris en compte lors du dosage, car par définition, les limites de conformités sont données sur la substance desséchée.

Ce paramètre n'a pas pu être assuré par manque d'échantillon.

-Actuellement, on utilise de plus en plus « les titrateurs automatiques », qui permettent de délivrée des µl et non pas des ml comme les burettes conventionnelles.

Cet apport technologique contribue à la bonne qualité des résultats expérimentaux.

***II.2.B**-Mise au point des méthodes de dosage des phénothiazines neuroleptiques par chromatographie liquide haute performance muni d'un détecteur à barrette de diodes (DAD)*

II.B.I-Définition d'une chromatographie liquide haute performance :

Parmi les techniques chromatographiques dont la phase mobile est liquide, la CLHP est la plus connue ; son champ d'application recouvre une grande partie du domaine de la chromatographie en phase gazeuse auquel s'ajoute celui de l'analyse des composés thermosensibles ou de masses moléculaires à la fois très grandes et même polaires.

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants d'un mélange même très complexe et son sucées est du à la possibilité d'agir de manière très précise pour la sélectivité entre ces composés par le choix de la colonne et de la composition de l'éluant c'est-à-dire en exploitant les interactions soluté /phase mobile /phase stationnaire.

II.B.II-Principe d'une chromatographie liquide haute performance :

Un liquide appelé *phase mobile* parcourt un tube appelé *colonne.* Cette colonne peut contenir un support solide poreux ou non appelé *phase stationnaire*

Si la *phase stationnaire* a été bien choisie, les constituants du mélange, appelés généralement les *solutés*, sont inégalement retenus lors de la traversée de la colonne

De ce phénomène appelé *rétention* il résulte que les constituants du mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leurs vitesses de déplacement sont différentes. Ils sont ainsi *élués* de la colonne les uns après les autres et donc *séparés*

Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé *chromatogramme*

Dans des conditions chromatographiques données, le *"temps de rétention"* (temps au bout duquel un composé est élué de la colonne et détecté) caractérise qualitativement une substance

L'*amplitude* de chaque pic, ou encore l'aire limitée par le pic et la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté.

II.B.III-Définition d'un détecteur :

Le détecteur convertit en un signal électrique, l'intensité de la radiation lumineuse qui l'atteint. Sa sensibilité dépend de la longueur d'onde choisie en fonction de la substance à dosé.

L'analyse par chromatographie a rarement pour but de déterminer la composition totale de l'échantillon, mais plutôt de repérer la présence ou dosé un composé présent pour lequel en choisi un détecteur bien adapté.

II.B.IV-Détecteur à barrette de diodes :

L'identification d'un composé d'après son seul temps de rétention est quelquefois aléatoire. Elle exige qu'on dispose à l'état authentique pour pouvoir faire une injection témoin.

Des détecteurs plus perfectionnés donnant des informations complémentaires sur les produits élués de la colonne, peuvent être installées en sortie de la colonne ;

On aboutit quand le détecteur constitue à lui seul une seconde méthode d'analyse, à des identifications bidimensionnelles plus sures.

IV.1.Principe :

La cellule de mesure est éclairée par une source polychromatique dans le proche UV/vis ;

La lumière transmise par l'échantillon est dispersée par un réseau de réflexion sur un détecteur constitué par une rangée de diodes (plusieurs centaines) ; chacune permettant de connaître l'absorbance moyenne sur un intervalle très étroit de longueur d'onde ;

IV.2.Avantage :

Le détecteur à barrette de diodes permet donc non seulement d'obtenir un chromatogramme, mais il fournit des renseignements spectraux pouvant servir à s'assurer de l'identité des composés séparés ; c'est ce qu'on nomme l'analyse de certitude.

II.B.V-Mise au point de la technique de dosage :

V.1.Appareillage :

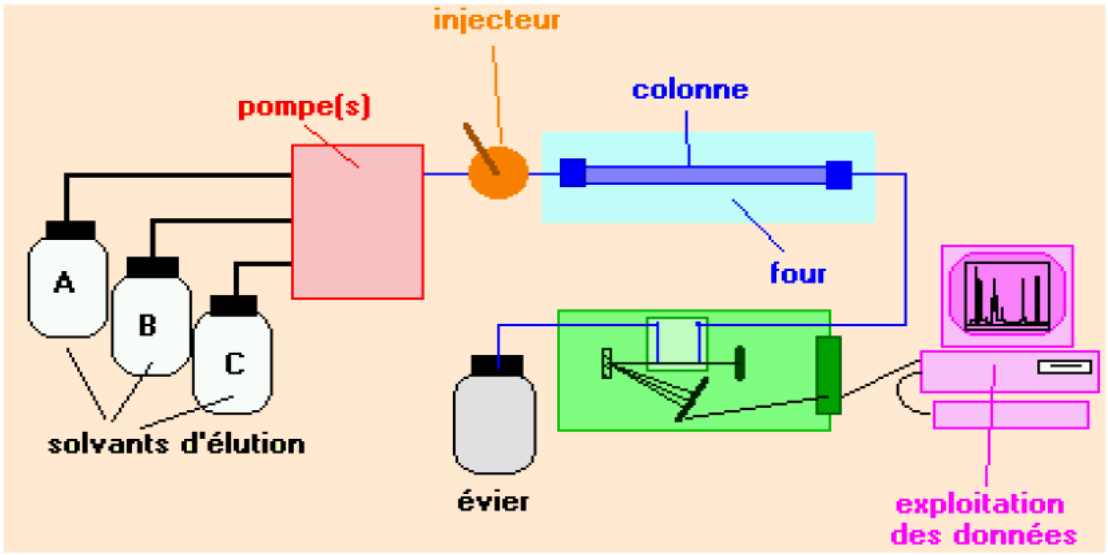


Schéma : Conception général d'un chromatographe HPLC

- Appareil de Chromatographie Liquide Haute Performance **WATERS :**

- Pompe WATERS 2695 ;
- Détecteur UV à barettes de diode WATERS 2996 ;
- Injecteur automatique : Model SM7(capacité 100µl) ;
- Colonne Xterra (WATERS) : longueur 250mm, diamètre interne 4.6mm, granulométrie 5µm.
- Réservoir de phase mobile (capacité 500cc) ;
- Logiciel Empower software d'interprétation des résultats.

- Balance de précision KERNE « ALS 220- 4N »
- Ph metre METTLER TOLLEDO : **Seven**Multi.

V.2.Réactifs et préparation des solutions :

- **Réactifs :**

- Eau distillée
- Méthanol supra pure qualité HPLC Panreac

- Solution de Tampon phosphate 50 mM Ph = 3.6 :
  Poudre de NAH2PO4 ..... 3g
  Eau distillée .....qsp 500ml
- Solution de calibration du Ph mètre (CHOTT GERATE, lot n° : L4798)
  PH 4,1
  PH 6,89
- Solution d'acide phosphorique (pour ajuster le PH de la solution tampon à 3,6).
- Etalon Chlorpromazine : *(chlorhydrate de Cholrpromazine)*
  Laboratoire : Sanofi Aventis
  Taux de pureté : 100,3 %
  Poudre blanche
- Etalon Levomépromazine: *(chlorhydrate de Levomépromazine)*
  Laboratoire : Sanofi Aventis
  Taux de pureté : 99,5 %
  Poudre blanche

- Etalon Thioridazine : *(chlorhydrate de Thioridazine)*
  Laboratoire : Sanofi Aventis
  Taux de pureté : 99,93 %
  Poudre blanche

- **Préparation des solutions :**

V.2.a. Préparation des solutions mères :

Une solution mère à 1g/l est préparée par dissolution de 100mg de Chlorpromazine/ Levomépromazine/ thioridazine dans 100 ml d'eau distillée (chaque solution d'étalon est préparée séparément) .

Trois solutions intermédiaires de 10mg/l (10ppm) sont préparées a partir des trois solutions mères par dilution au 1/100.

- Solution mère 1g/l (Chlorpromazine / Lévomépromazine/ Thioridazine) 1ml
(Séparément).
- Methanol supra pur (qualité HPLC) ....qsp 100ml

On a obtenus Trois solutions filles :

- Solution de Chlorpromazine 10mg/l
- Solution de Levomépromazine 10mg/l
- Solution de Thioridazine 10mg/l

V.2.b. Préparation des points des gammes :

L'intervalle de mesure comprendra cinq concentrations allant de 2à10 mg/l et ceci est valable pour les trois molécules :

A/ Gamme d'étalonnage de la chlorpromazine préparée dans le méthanol :

	2 mg/l	**4 mg/l**	**6 mg/l**	**8 mg/l**	**10 mg/l**
Solution de Chlorpromazine à 10mg /l (ml)	2	4	6	8	10
Méthanol (ml)	8	6	4	2	0

***Tableau* N°21**: Préparation de la gamme d'étalonnage de la Chlorpromazine dans le méthanol

B/ Gamme d'étalonnage de la Lévomépromazine préparée dans le méthanol :

	2 mg/l	**4 mg/l**	**6 mg/l**	**8 mg/l**	**10 mg/l**
Solution de Lévomépromazine à 10mg /l (ml)	2	4	6	8	10
Méthanol (ml)	8	6	4	2	0

***Tableau* N°22** : Préparation de la gamme d'étalonnage de la lévomépromazinedans le méthanol

C/ Gamme d'étalonnage de la Thioridazinee préparée dans le méthanol :

	2 mg/l	**4 mg/l**	**6 mg/l**	**8 mg/l**	**10 mg/l**
Solution de Thioridazine à 10mg /l (ml)	2	4	6	8	10
Méthanol (ml)	8	6	4	2	0

***Tableau* N°23**: Préparation de la gamme d'étalonnage de la Thioridazine dans le méthanol

V.3.Conditions chromatographiques :

- Volume d'injection : 30µl
- Débit : 1.2ml/min
- Température de la colonne : 30°C
- Phase mobile : tampon phosphate NaH_2PO_4 pH= 3.6 0mM 50mM / ACN
- Proportions :
  - 60/40 %(chlorpromazine, lévomépromazine).
  - 55/45%(thioridazine).
- Longueur d'onde :
  - Chlorpromazine :255nm ;
  - Lévomépromazine :252nm ;
  - Thioridazine :262nm ;
- Durée de l'analyse : 7min.

Remarque : on a du changé les proportions de la phase mobile pour la thioridazine car avec les proportions (60 /40%), elle avait un temps de rétention supérieur au temps d'analyse (7min) et en augmentant la proportion de la phase organique, solvant le plus élutif, on a réduit le temps de rétention ainsi on a maintenu le même temps d'analyse (7 min) que celui des deux autres molécules (Chlorpromazine et Lévomépromazine).

II.B.VI-Critères de validation :« définition et protocole »:

VI.1. La spécificité :

Définition :

Propriété d'une méthode d'analyse de convenir exclusivement à la substance analysée en présence d'autres composants, avec la garantie que le résultat de la méthode d'analyse ne provient que de l'analyte**.**

Protocole :

L'étude de la spécificité consiste à la vérification du non interférence de la molécule à étudiée avec les autres constituants de la solution.

Pour cela le chromatogramme d'un blanc étalon (la phase aqueuse de la phase mobile : tampon phosphate NaH2PO4 50mM PH= 3,6) est comparé avec celui d'une solution étalon de la molécule neuroleptique à 10mg/l.

VI.2. La linéarité :

Définition :

La linéarité est la capacité d'une méthode d'analyse, à l'intérieur d'un certain intervalle, à fournir une réponse instrumentale ou des résultats proportionnels à la quantité en analyte à doser dans l'échantillon**.**

La linéarité est la propriété que possède un phénomène physique de répondre selon une relation de premier degré dont les résultats sont directement proportionnels à la concentration de l'analyte dans les échantillons, c'est à dire qu'il exprime que le fait les points expérimentaux se répartissent au voisinage d'une droite. Par cette droite on peut calculer la pente et le coefficient de corrélation**.**

La validité de la linéarité du domaine de validation, implique la validité des paramètres suivants :

* Test de comparaison de l'ordonnée à l'origine avec 0 : permet de vérifier si la droite d'étalonnage passe par l'origine.

* Test d'homogénéité des variances ou test de Cochran : vérifie l'homogénéité des variances constitutives de l'erreur expérimentale ; permet de détecter la présence de valeurs aberrantes.

* Test de l'existence d'une pente significative (test de Fisher) : l'objectif est de comparer les variations dues à la régression et celles dues aux erreurs expérimentales et d'ajustement.

Le but de ce test est de prouver que la pente de la droite, n'est pas seulement due à la variance résiduelle mais que la droite possède une pente qui lui est propre.

Protocole :

A : Gammes étalon préparées dans le méthanol :

Afin d'étudier la linéarité de la méthode, on a lancé 3 gammes d'étalonnage (intervalle de mesure : 2-10 mg/l) durant trois jours successifs

VI.3. L'exactitude :

***Définition* :**

L'exactitude exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur de la méthode obtenue et la valeur de référence acceptée, aussi appelée «valeur conventionnellement vraie».

L'étroitesse de l'accord ainsi observée est la résultante de la somme des erreurs systématiques et aléatoire, en d'autres termes l'erreur totale liée au résultat

Cette étude statistique s'effectue sur les recouvrements entre les concentrations retrouvées et les concentrations introduites.

Protocole :

Les concentrations retrouvées peuvent être estimées selon deux systèmes de référence : « étalon 100% » (dans notre étude c'est le 6mg/l) ou bien la « droite de régression de la gamme étalon ».

VI.4. La fidélité :

- ***Définition :***

La fidélité d'une méthode d'analyse correspond au degré d'accord entre les résultats des mesures obtenues par l'analyse individuelle de plusieurs prélèvements d'un même échantillon homogène, prélevés dans des conditions prescrites, permet une indication sur les **erreurs aléatoires.**

Selon 3 niveaux :

VI.4.a. *Répétabilité :* La répétabilité est l'expression de la précision de l'analyse lorsque celle-ci est reprise dans les mêmes conditions de réalisation (même laboratoire, même opérateur utilisant le même équipement), après un court intervalle de temps .La répétabilité est aussi désignée par précision intra analyse. (**INTRA-LABORATOIRE)**

VI.4.b. Fidélité intermédiaire : La précision intermédiaire correspond aux variations survenant dans un même laboratoire : analyses effectuées des jours différents, par des personnes différentes, au moyen des moyens différents (**INTRA-LABORATOIRE)**

VI.4.c. *Reproductibilité :* Conditions où les résultats d'essai sont obtenus par la même méthode sur des individus d'essais identiques dans différents laboratoires, avec différents opérateurs et utilisant des équipements différents. (**INTER-LABORATOIRE).**

Protocole :

[On étudiera la répétabilité et la fidélité intermédiaire]

VI.4.a-L*a répétabilité :*

Elle permet de caractériser la variabilité de la méthode au cour de la journée, pour la vérifier, une solution de substance à 6mg/l est préparée et analysée (6) fois durant la même journée et dans les même conditions opératoires.

VI.4.b-*La répétabilité intermédiaire :*

elle permet de caractériser la variabilité de la méthode sur plusieurs jours, pour l'évaluer, une solution de substance à une concentration de 6mg/l est préparée (suivant le même protocole pour la préparation du 6mg/l de la gamme d'étalonnage a partir de la solution intermédiaire de 10mg/l) et analyser sur trois jours.

VI.5. Limite de détection et Limite de quantification :

Définition :

La limite de détection (**LD**) est la plus petite concentration d'analyte pouvant être détectée, mais non quantifiée.

La limite de dosage ou de quantification (**LQ**) est la plus petite concentration d'analyte pouvant être quantifiée dans un échantillon avec une exactitude et une précision acceptable.

Protocole :

Dans notre étude, la limite de détection et la limite de quantification seront estimées par deux approches à savoir :

- Approche utilisant la droite d'étalonnage.
- Approche du bruit de fond.

VI.5.a. Approche utilisant la droite d'étalonnage :

A partir de la courbe d'étalonnage, on peut calculer la limite de détection en faisant appel à un paramètre établi à a partir des données de la régression.

La limite de détection est estimée à partir de l'écart type de l'ordonnée à l'origine ($\mathbf{E_0}$) (E_0 est calculé à partir de l'écart type résiduel $\mathbf{E_r}$).

L'écart type résiduel $\mathbf{E_r}$ est donné par la formule suivante :

$$E_r = \sqrt{\frac{\sum(yi-y')}{NP-2}}$$

L'écart type de l'ordonnée à l'origine (E0) est calculé comme suit :

$$E_0{}^2 = E_r{}^2 \left(\frac{1}{NP} + \frac{Mxi^2}{\sum(xi-Mxi)^2}\right)$$

On pourra ainsi calculer :

La limite de détection : $LD = 3 . \frac{E0}{S}$

La limite de détection quantitative : $LD = 10 . \frac{E0}{S}$

N : Nombre de solutions étalons

P : Nombres de réplicats .

Yi : Valeur expérimental (surface)

Y' : valeur déterminée à partir de l'équation (en remplaçant x par 2, 4, 6, 8 et 10 mg/l qui correspondent aux valeurs des solutions standards).

Xi : Valeur établie par la régression à partir des yi.

Mxi : moyenne des xi.

S : Pente de la courbe d'étalonnage

VI.5.b. Approche utilisant le bruit de fond :

La limite de détection est estimée à partir du bruit de fond de l'enregistrement du blanc d'analyse.

La limite de détection correspond a ***trois*** fois le signal du bruit de fond selon la formule :

$$\mathbf{LD = 3 . M . R = \frac{3 . M}{a}}$$

La limite de Quantification correspond à ***dix*** fois le signal du bruit de fond selon la formule :

$$\mathbf{LD = 10 . M . R = \frac{10 . M}{a}}$$

M : moyenne des surfaces.

R : facteur de réponse (inverse de la pente).

a : pente de la courbe de calibration.

VI.6. La sensibilité :

La sensibilité à une concentration donnée correspond au rapport de la variable de la grandeur mesurée à la valeur correspondante de la concentration de l'élément à doser.

II.B.VII-Résultats de la mise au point de la technique de dosage:

VII.1-CHLORPROMAZINE

Le temps de rétention de la Chlorpromazine dans les conditions chromatographique est de 4,45 mns.

Nous rapportons les pics chromatographiques obtenus pour chaque point de gamme :

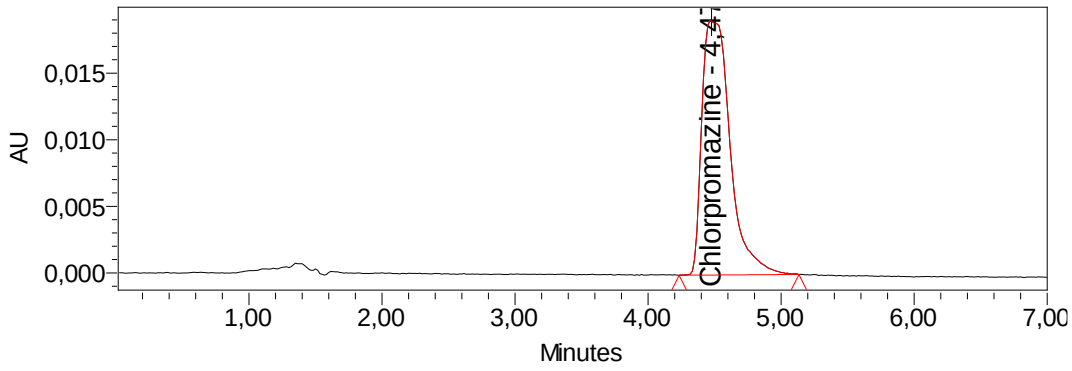


Figure N°01 : chromatogramme d'une solution étalon de chlorpromazine dans le methanol à 2mg/l.

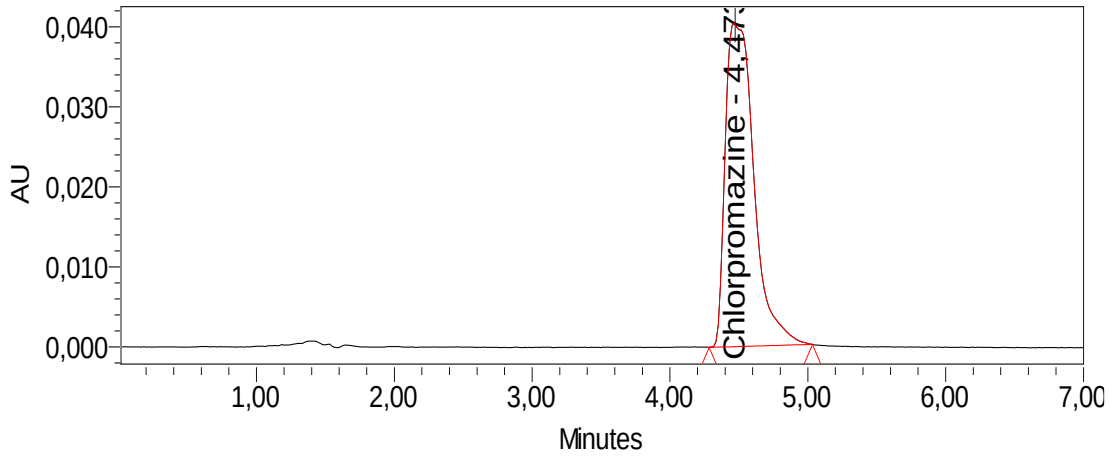


Figure N°02 : Chromatogramme d'une solution étalon de chlorpromazine dans le méthanol à 4mg/l.

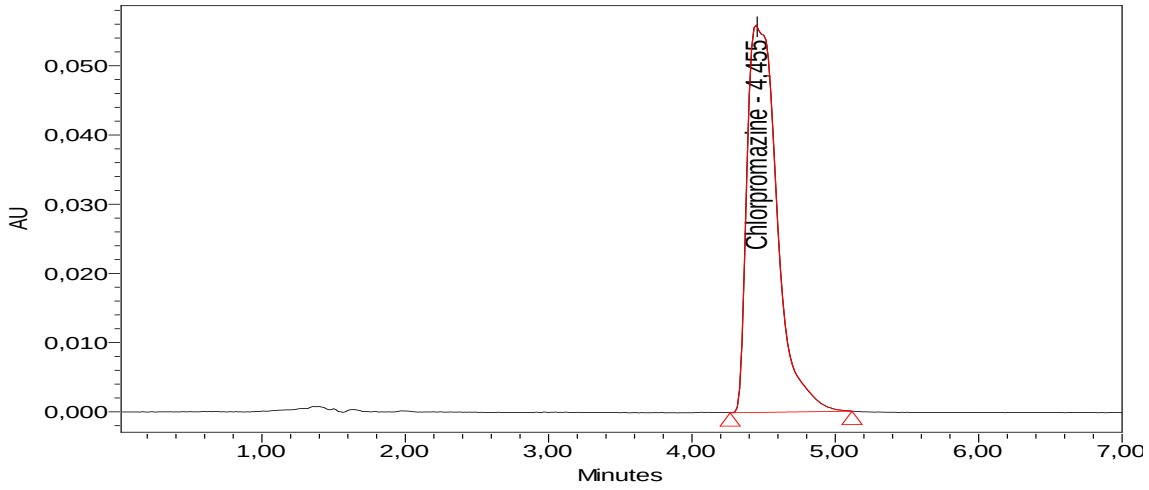


Figure N°03 : chromatogramme d'une solution étalon de chlorpromazine dans le méthanol à 6mg/l.

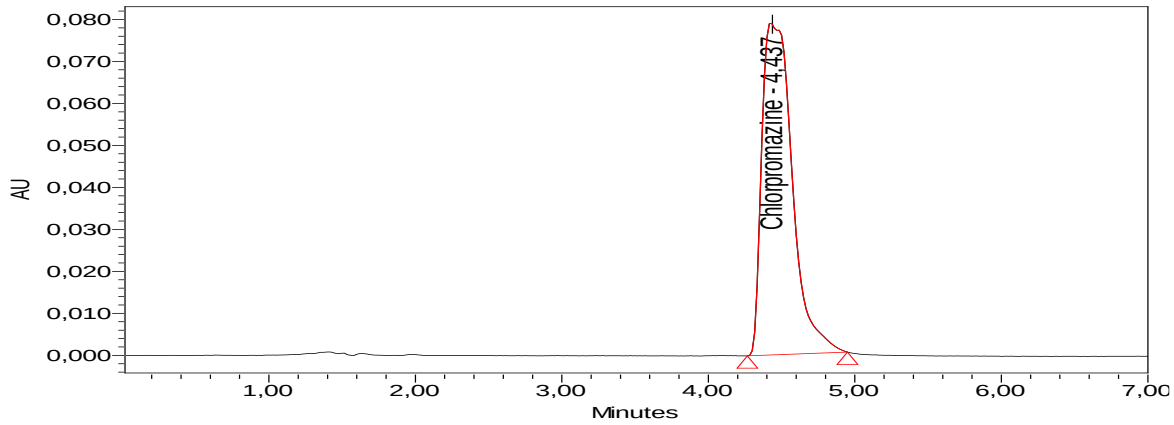


Figure N°04 : chromatogramme d'une solution étalon de chlorpromazine dans le méthanol à 8mg/l

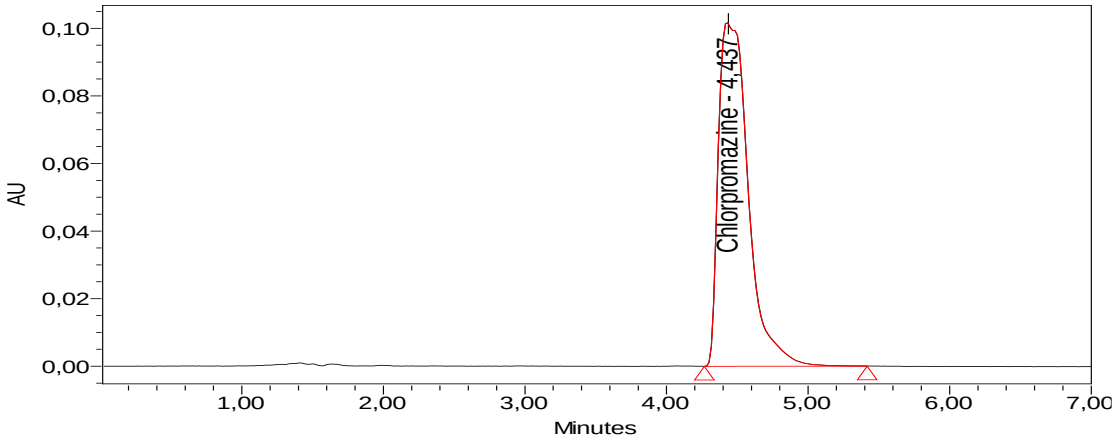


Figure N°05 : chromatogramme d'une solution étalon de chlorpromazine dans le méthanol à 10mg/l

La figure suivante représente le spectre de la molécule obtenu pour la gamme d'étalonnage dans le méthanol :

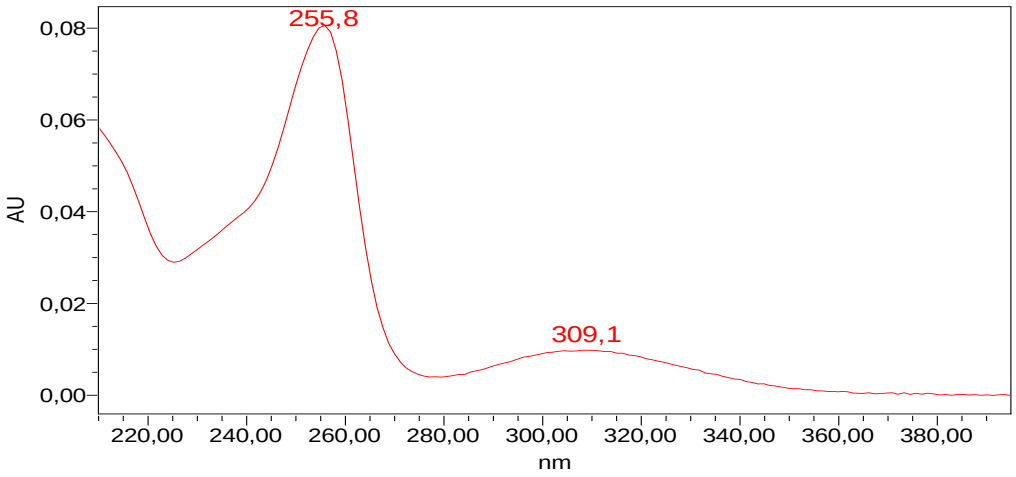


Figure N°06 : Spectre de la gamme la Chlorpromazine préparée dans le méthanol.

Remarque :

La molécule présente deux pics d'absorption (255,8 et 309,1 nm) et le maximum d'absorption est à **255,8 nm**, ce qui justifie le choix de la longueur d'onde pour l'analyse (255 nm).

VII.2-LEVOMEPROMAZINE

Le temps de rétention de la Lévomépromazine dans les conditions chromatographique est de 3,80 mns.

Nous rapportons les pics chromatographiques obtenus pour chaque point de gamme :

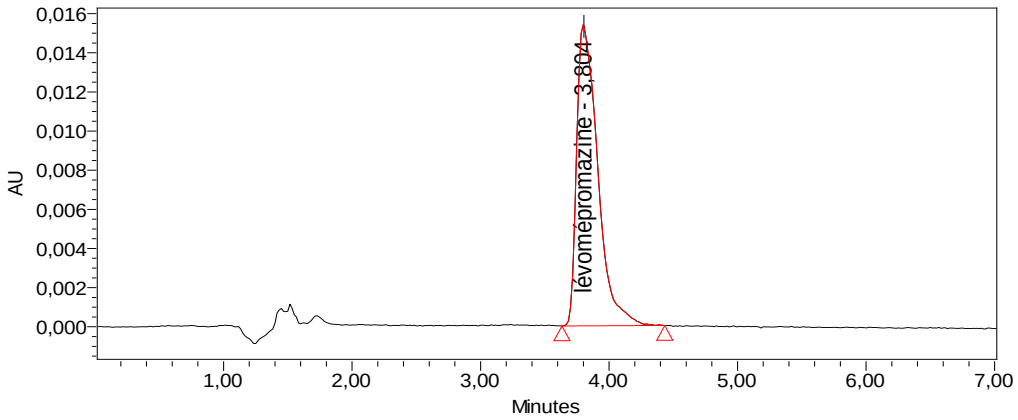


Figure N°07 : Spectre UV de la Lévomépromazine à 2 mg/l préparé dans le méthanol.

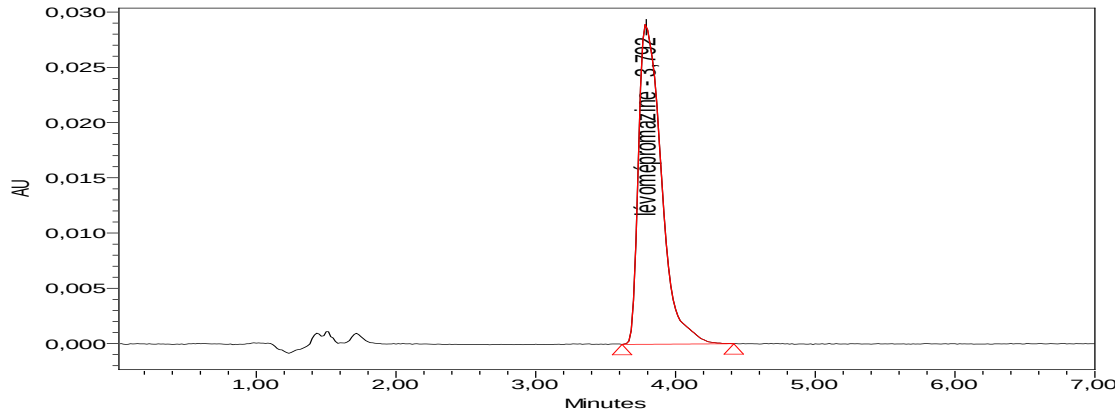


Figure N°08 : Chromatogramme d'une solution étalon de Levomépromazine dans le méthanol à 4 mg/l .

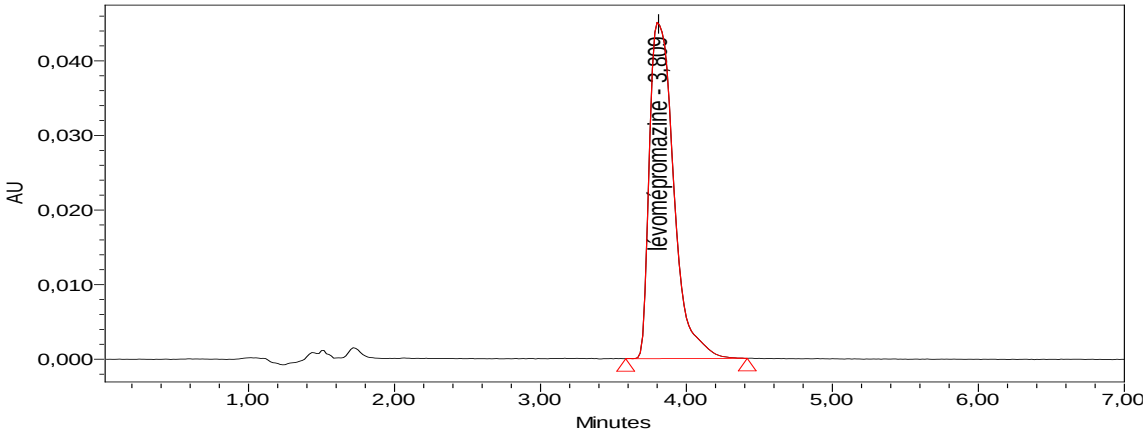


Figure N°09 : chromatogramme d'une solution étalon de Levomépromazine dans le méthanol à 6mg/l .

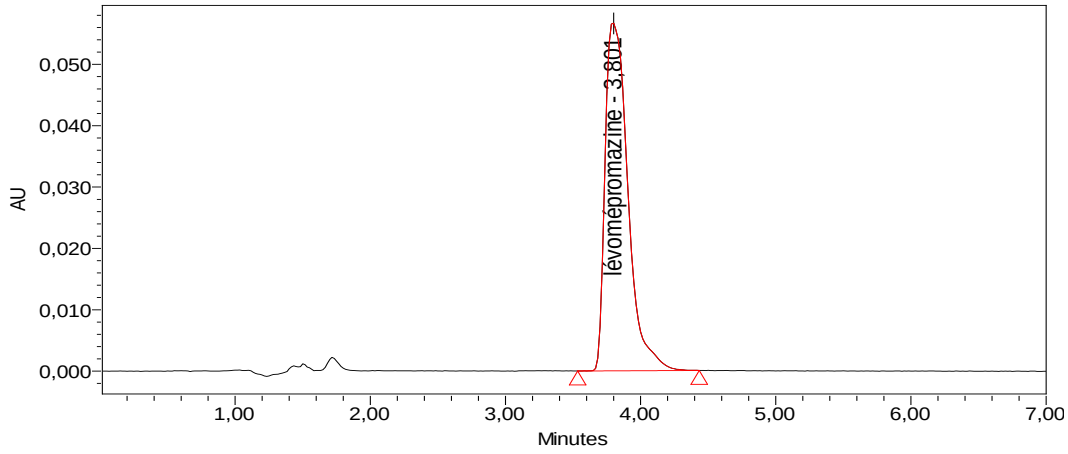


Figure N°10 : chromatogramme d'une solution étalon de Levomépromazine dans le méthanol à 8mg/l .

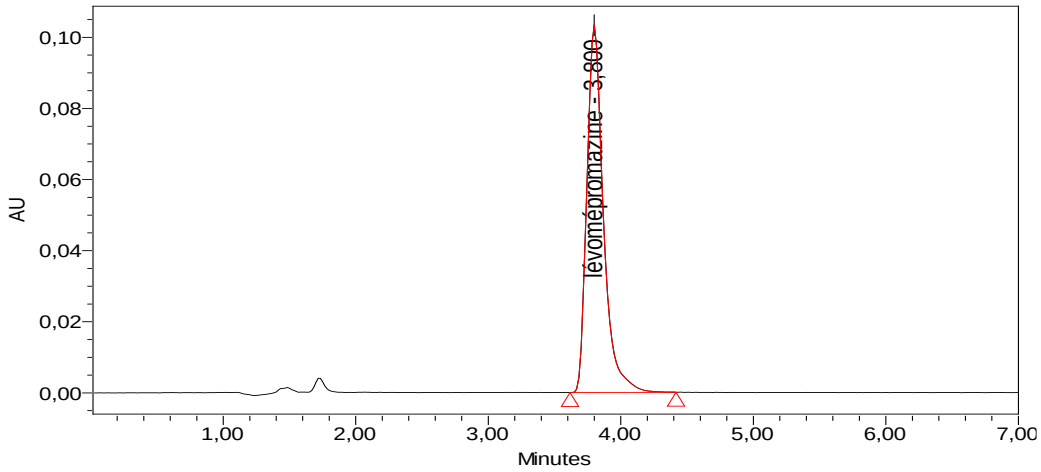


Figure N°11 : chromatogramme d'une solution étalon de Levomépromazine dans le méthanol à 10mg/l.

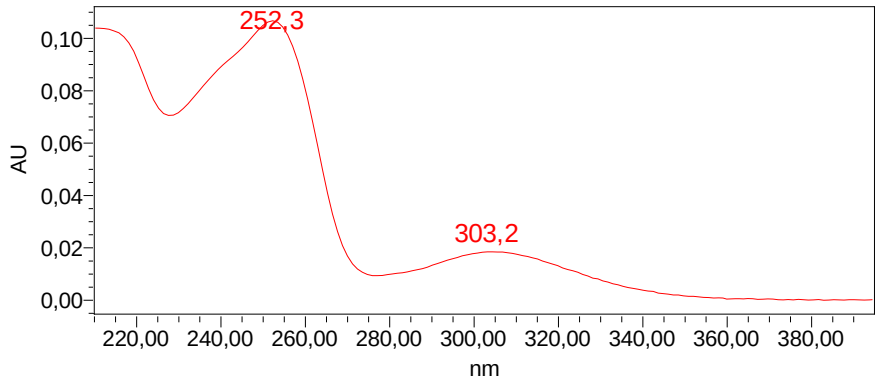


Figure N°12 : Spectre de la gamme de la Levomépromazine préparée dans le méthanol.

Remarque :

La molécule présente deux pics d'absorption (252et 303 nm) et le maximum d'absorption est à **252 nm**, ce qui justifie le choix de la longueur d'onde pour l'analyse (252 nm).

VII.3-THIORIDAZINE

Le temps de rétention de la Thioridazine dans les conditions chromatographique est de 4,12 mins.

Nous rapportons les pics chromatographiques obtenus pour chaque point de gamme :

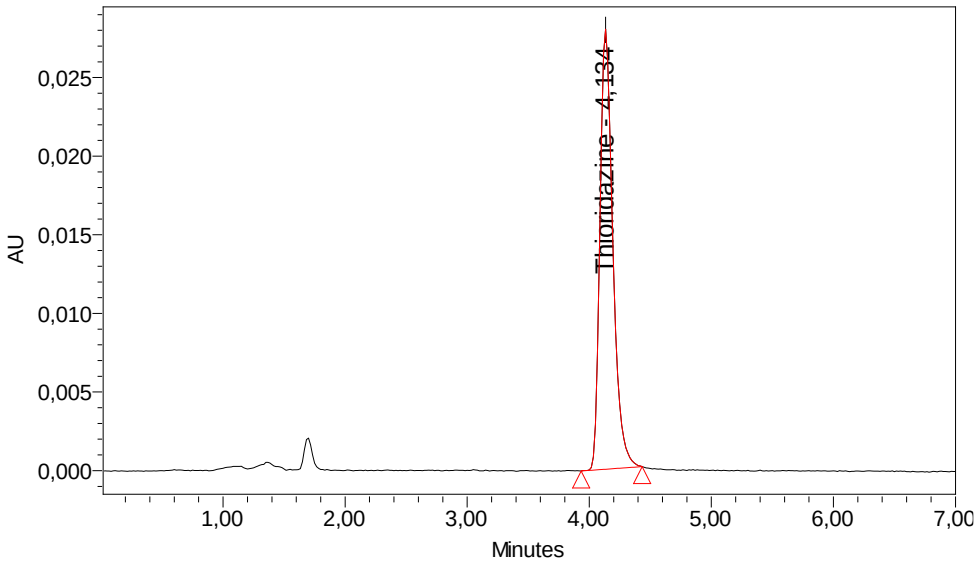


Figure N°13 : chromatogramme d'une solution étalon de Thioridazine dans le méthanol à 2mg/l .

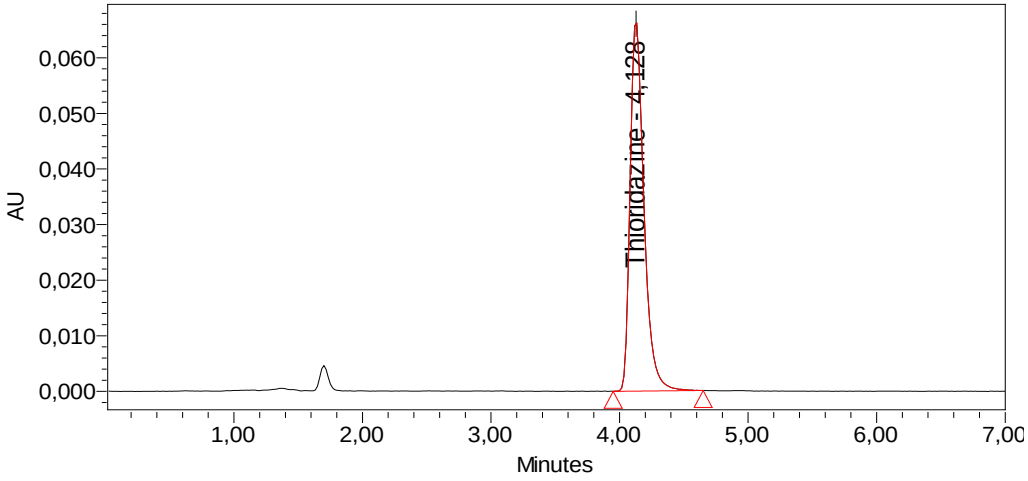


Figure N°14 : chromatogramme d'une solution étalon de Thioridazine dans le méthanol à 4mg/l .

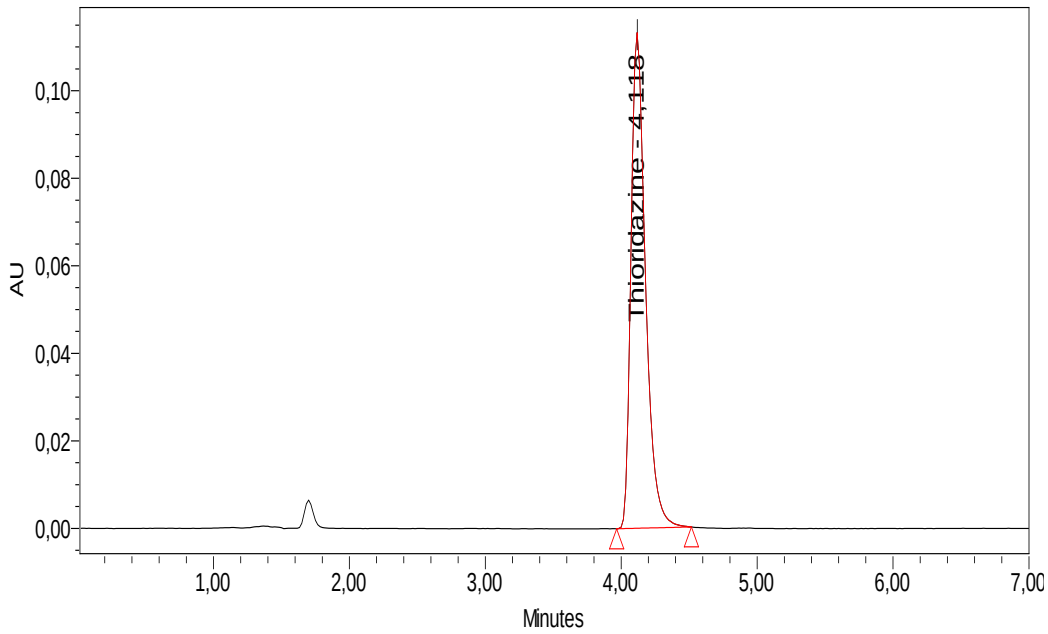


Figure N°14 : chromatogramme d'une solution étalon de Thioridazine dans le méthanol à 6mg/l .

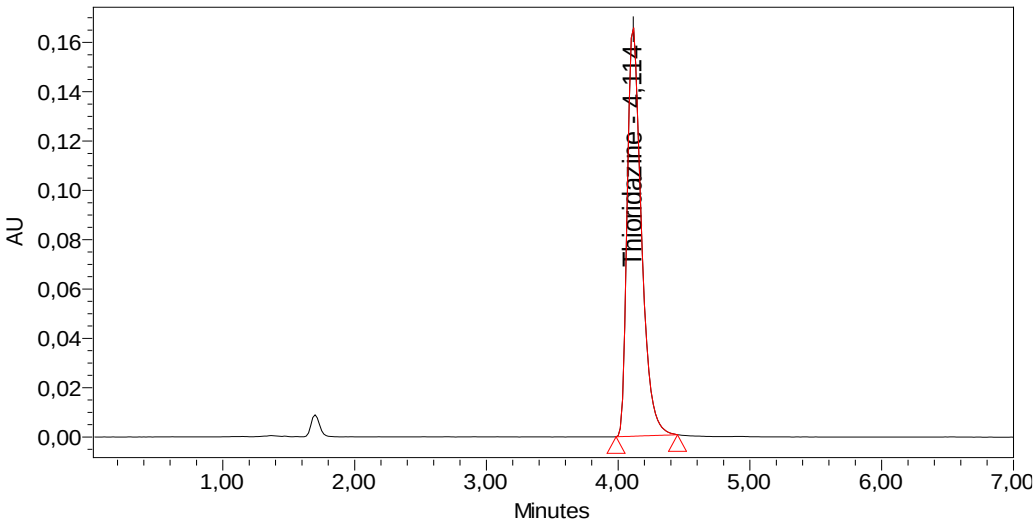


Figure N°15 : chromatogramme d'une solution étalon de Thioridazine dans le méthanol à 8mg/l .

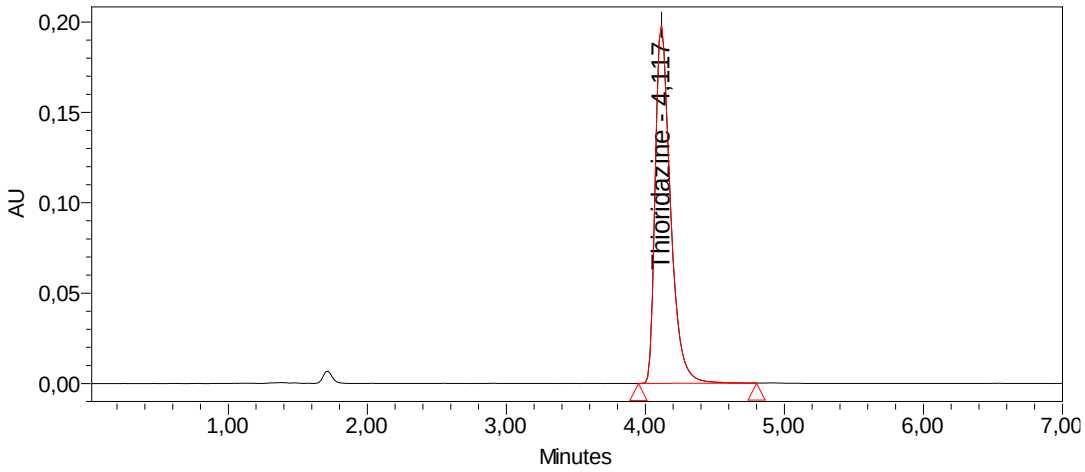


Figure N°16 : chromatogramme d'une solution étalon de Thioridazine dans le méthanol à 10mg/l .

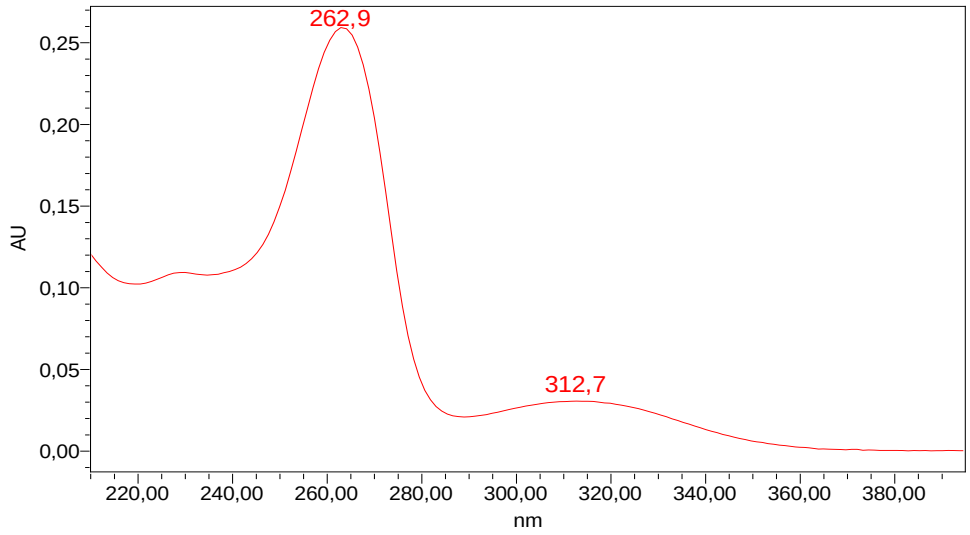


Figure N°17 : Spectre de la gamme de la Thioridazine préparée dans le méthanol.

Remarque :

La molécule présente deux pics d'absorption (262et 312 nm) et le maximum d'absorption est à **262 nm**, ce qui justifie le choix de la longueur d'onde pour l'analyse (262 nm).

II.B.VIII-validation de la technique par l'étude des différents critères :

VIII.1. Validation analytique de la chlorpromazine

VIII.1.a. Etude de la spécificité :

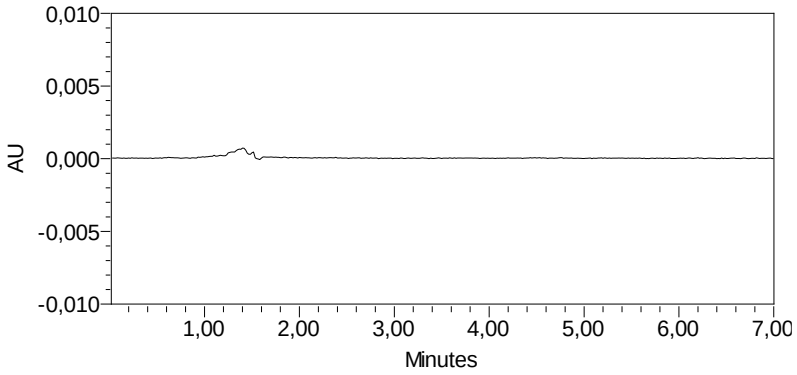


Figure N°18 : Chromatogramme du Blanc étalon.

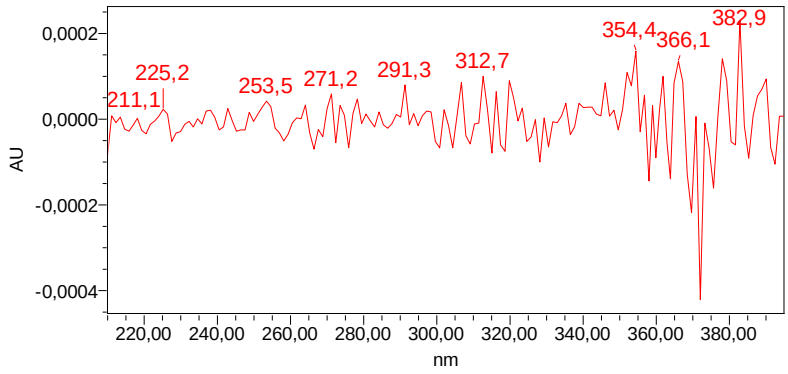


Figure N°19 : Spectre UV du Blanc étalon.

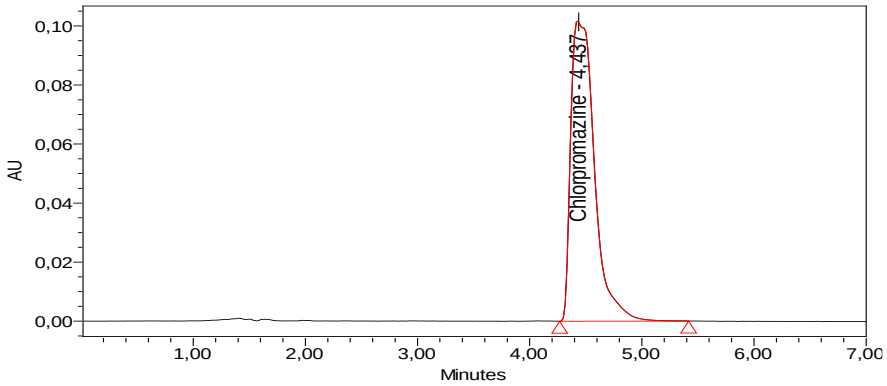


Figure N°20 : Chromatogramme de la Chlorpromazine à 10mg/l préparé dans le méthanol

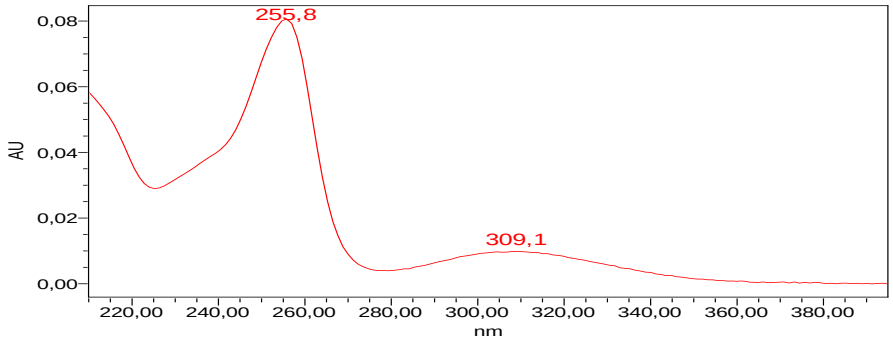


Figure N°21 : Spectre UV de la Chlorpromazine à 10mg/l préparé dans le méthanol.

On constate que le chromatogramme du Blanc étalon obtenu ne présente aucun pic au temps de rétention de la Chlorpromazine (4,45min).

Et aussi, le spectre UV du Blanc étalon ne présente aucun maximum d'absorption ni à 255,8 ni à 309,1 nm (ce qui correspond au deux maximum d'absorption de la Chlorpromazine), la méthode est donc spécifique.

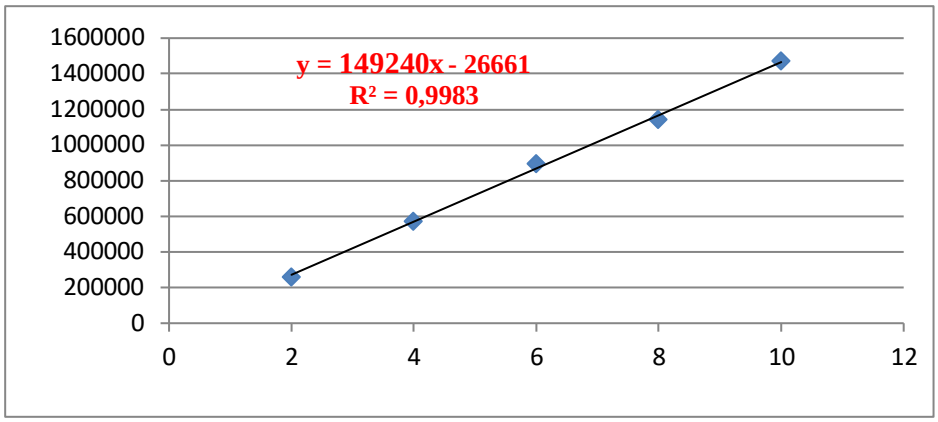
VIII.1.b. Etude de la linéarité :

A-Résultats :

1- 1er jour :

[C] théorique (mg/l)	Surface (mAU*min)	[C] calculée (mg/l)
2	262410,7956	1,947364
4	572640,0318	4,021182
6	896794,2231	6,188086
8	1141824,676	7,826063
10	1470216	10,021291

Tableau N°24 : Gamme d'étalonnage de la chlorpromazine dans le méthanol (1er Jour).



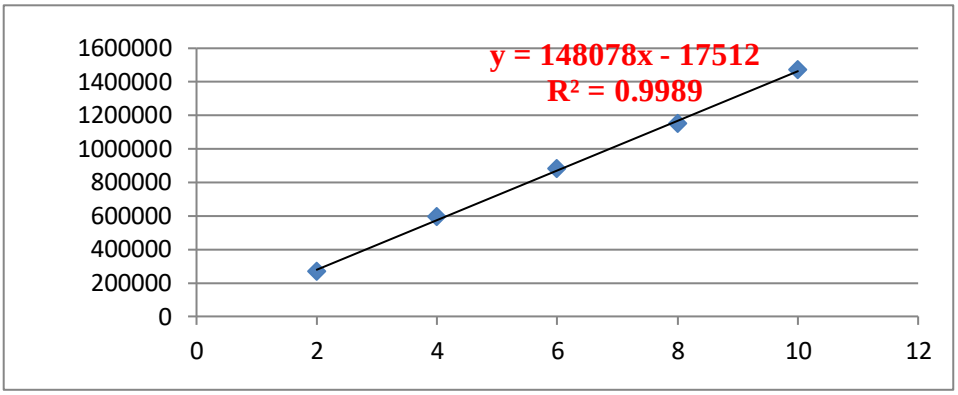
Intervalle de mesure (mg/l)	Coefficient de corrélation (R)	Pente
2-10	0,9991	1149240

Figure N°22: Courbe de calibration de la chlorpromazine dans le méthanol (1er jour).

2- <u>2éme jour</u> :

[C] théorique (mg/l)	Surface (mAU*min)	[C] calculée (mg/l)
2	265826,7189	1,970199
4	590802,4995	4,142595
6	882186,1015	6,090433
8	1147928	7,866863
10	1468047,664	10,006796

Tableau N°25 : Gamme d'étalonnage de la chlorpromazine dans le méthanol (2éme Jour).



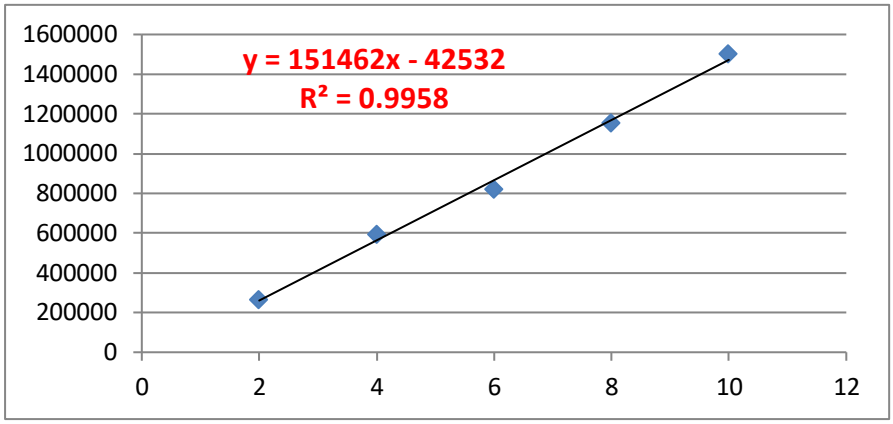
Intervalle de mesure (mg/l)	Coefficient de corrélation (R)	Pente
2-10	0,9994	148078

Figure N°23 : Courbe de calibration de la chlorpromazine dans le méthanol (2éme jour).

3- 3éme jour :

[C] théorique (mg/l)	Surface (mAU*min)	[C] calculée (mg/l)
2	264686	1,962574
4	592917,6059	4,156734
6	820937,0322	5,680996
8	1153776,884	7,905961
10	1498873,629	10,212861

Tableau N°26 : Gamme d'étalonnage de la chlorpromazine dans le méthanol (3éme Jour).



Intervalle de mesure (mg/l)	Coefficient de corrélation (R)	Pente
2-10	0,9978	148078

Figure N°24 : Courbe de calibration de la chlorpromazine dans le méthanol (3éme jour).

- ***Courbe moyenne (les trois jours) :***

Concentrations théoriques (mg/l)	Surface mAU*min	Concentrations calculées (mg/l)
2	262410,796	1,947364
2	265826,719	1,970199
2	264686	1,962574
4	572640,032	4,021182
4	590802,499	4,142595
4	592917,606	4,156734
6	896794,223	6,188086
6	882186,102	6,090433
6	820937,032	5,680996
8	1141824,68	7,826063
8	1147928	7,866863
8	1153776,88	7,905961
10	1470216	10,021291
10	1468047,66	10,006796
10	1498873,63	10,212861

Tableau 27: Résultat des trois jours.

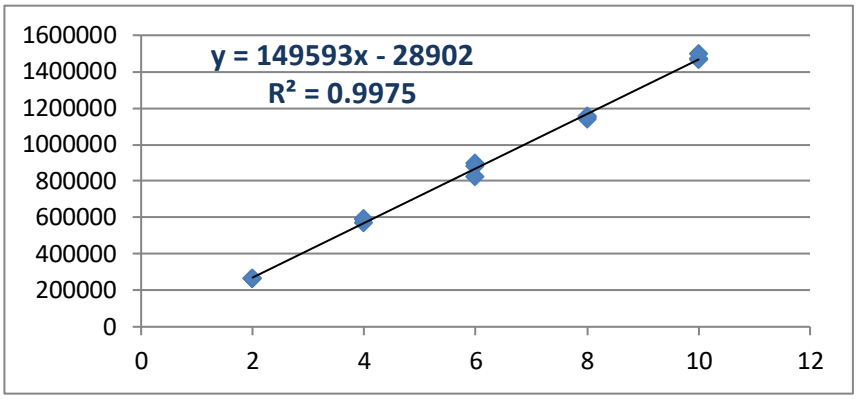


Figure N°25 : Courbe moyenne de calibration de la Chlorpromazine (des trois jours)

B-Calculs :

B.1-Données brutes :

Grpe	Série	concentration (mg/l)	Teneur en composant/ qté théorique (%)	Surface (sans unité)
2	1	2	33.333	262410.796
2	2	2	33.333	265826.719
2	3	2	33.333	264686.000
4	1	4	66.667	572640.032
4	2	4	66.667	590802.499
4	3	4	66.667	592917.606
6	1	6	100	896794.223
6	2	6	100	882186.102
6	3	6	100	820937.032
8	1	8	133.33	1141824.680
8	2	8	133.33	1147928.000
8	3	8	133.33	1153776.880
10	1	10	166.67	1470216.000
10	2	10	166.67	1468047.660
10	3	10	166.67	1498873.630

B.2-Coefficient de la droite de régression :

	Valeur	Ecart-type	t stud. calc.	t stud. theor.	Niv. signif. (Risque alpha)
Pente	1.496e+05	2068.80			
Ordonnée à l'origine	-2.89e+04	13722.84			
Coef. corr.	0.998759				
Compar. ordonnée orig. avec 0 (t)			2.10611 (NS)	2.160369 t(0.05;13)	0.055197

NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si t calculé n'est pas significatif, l'ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de 0 au risque considéré.

B.3-Données estimées :

concentration (mg/l)	Surface obs. (sans unité)	Surface estim. (sans unité)	Résidus (sans unité)
2	262410.796	270284.73	-7873.934
2	265826.719	270284.73	-4458.011
2	264686.000	270284.73	-5598.73
4	572640.032	569471.29	3168.742
4	590802.499	569471.29	21331.209
4	592917.606	569471.29	23446.316
6	896794.223	868657.86	28136.363
6	882186.102	868657.86	13528.242
6	820937.032	868657.86	-47720.828
8	1141824.680	1167844.4	-26019.72
8	1147928.000	1167844.4	-19916.4
8	1153776.880	1167844.4	-14067.52
10	1470216.000	1467031	3185
10	1468047.660	1467031	1016.66
10	1498873.630	1467031	31842.63

B.4-Test d'homogénéité des variances :

Grpe j	2	4	6 *	8	10
nj	3	3	3	3	3
S^2j	3024387.17	1.242548e+08	1.61986e+09	35719166.2	2.960336e+08
mj	264307.84	585453.38	866639.12	1147843.2	1479045.8
CVj (%)	0.65797	1.904	4.6441	0.52068	1.1633

*: variance suspecte

Somme des variances = 2.078892e+09
Variance max. = 1.61986e+09
C.calculé = 0.779194
C(0.05;5;2) = 0.6838 (S)
C(0.01;5;2) = 0.7885 (NS)
S: Valeur Significative au risque considéré
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si C calculé n'est pas significatif, les variances des différents groupes peuvent être considérées homogènes au risque considéré.

B.5-Test de l'existence d'une pente significative :

	DDL	Somme des carrés	Variances	F calculé	Niv. signif. (Risque alpha)
Var. tot.	14	2.692055e+12			
Var. rég.	1	2.685378e+12	2.685378e+12	5228.638943	0
Var. rés.	13	6.676673e+09	5.135903e+08		

F(0.01;1;13) = 9.073806 (S)
F(0.001;1;13) = 17.81542 (HS)
S: Valeur Significative au risque considéré
HS: Valeur Hautement Significative au risque considéré

Si F calculé est significatif, il est possible de conclure à l'existence d'une pente au risque considéré.

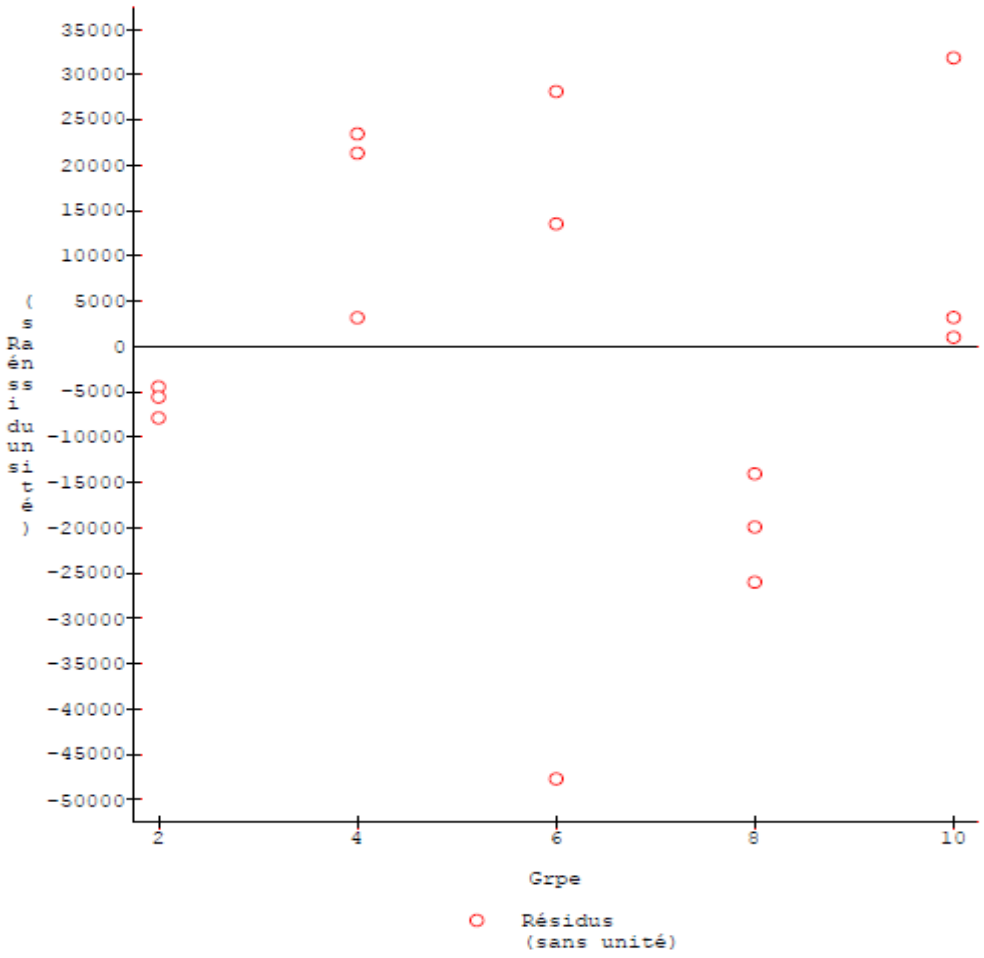
B.6-Test de validité de la droite :

	DDL	Somme des carrés	Variances	F calculé	Niv. signif. (Risque alpha)
Err. rég.	3	2.51889e+09	8.396299e+08	2.019417	0.175156
Err. exp.	10	4.157784e+09	4.157784e+08		

F(0.05;3;10) = 3.708265 (NS)
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si F calculé n'est pas significatif, l'ajustement est considéré comme valide au risque considéré.

B.7-Graphique des résidus :



C-Conclusion :

	mdt	Val. théor.
Pente	149593.28288	
Ordonnée à l'origine	-28901.84003	
Coef. corr.	0.998759	
Compar. ordonnée orig. avec 0 (t)	2.106112 (NS)	2.160369 t(0.05;13)
Homog. variances	0.779194 (S)	0.6838 C(0.05;5;2)
Existence pente (FISHER)	5228.638943 (HS)	17.81542 F(0.001;1;13)
Validité droite (FISHER)	2.019417 (NS)	6.552313 F(0.01;3;10)

S: Valeur Significative au risque considéré
HS: Valeur Hautement Significative au risque considéré
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Après l'étude des différents tests de linéarité, nous pouvons conclure à la **validité** des **critères de linéarité** de la méthode.

VIII.1.c. Etude de l'exactitude:

A-Calcul :

On a pris comme référence la gamme étalon pour la réalisation de l'ensemble de ces testes statistiques :

Elle est évaluée à l'aide des tests statistiques suivants :

- Homogénéité des variances.
- Test de validité des moyennes.
- Estimations des recouvrements moyens.

C'est tests seront réalisés par le logiciel AVA

Exactitude: Test d'homogénéité de variances (COCHRAN)

Grpe j	2	4	6	8	10
nj	3	3	3	3	3
S²j	9.214029	5.049639	18.059427	0.18723	0.708023
mj	97.979122	102.65995	99.802557	98.326796	100.7971
CVj (%)	3.0981	2.1889	4.258	0.44006	0.83479

Somme des variances = 33.218347
Variance max. = 18.059427
C.calculé = 0.543658
C(0.05;5;2) = 0.6838 (NS)
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si C calculé n'est pas significatif, les variances des différents groupes peuvent être considérées homogènes au risque considéré.

Exactitude: Test de validité des moyennes

	DDL	Somme des carrés	Variances	F calculé	Niv. signif. (Risque alpha)
Var. tot.	14	110.223063			
Var. inter-grpes	4	43.786369	10.946592	1.65 (NS)	0.238
Var. intra-grpes	10	66.436695	6.643669		

F(0.05;4;10) = 3.47805
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si F calculé n'est pas significatif, les variations des observations entre les différents groupes peuvent être considérées comme dues aux erreurs expérimentales, au risque considéré.

Exactitude: Recouvrement moyen
Référence: Droite de régression, mdt (liq)

Moyenne des recouvrements	Intervalle de confiance (0.95)
99.913103	[98.359248 ; 101.46696]

m = Yij/N +/- t.St/SQRT(N)
N = 15
St = Ecart-type des recouvrements Yij
t(0.05;14) = 2.144787

L'intervalle de confiance du recouvrement moyen devrait contenir la valeur 100% . Dans le cas contraire, une justification est souhaitable.

B-Conclusion :

D'après les tests statistiques réalisés, la méthode est déclarée **exacte**.

VIII.1.d. Etude de la fidélité :

Réalisé à l'aide du logiciel AVA

A-Données de références :

Fidélité: Données de référence
(mdt)

Grpe	Série	concentration (mg/l)	Teneur en composant/ qté théorique (%)	Surface (sans unité)
2	1	2	33.333	262410.796
2	2	2	33.333	265826.719
2	3	2	33.333	264686.000
4	1	4	66.667	572640.032
4	2	4	66.667	590802.499
4	3	4	66.667	592917.606
6	1	6	100	896794.223
6	2	6	100	882186.102
6	3	6	100	820937.032
8	1	8	133.33	1141824.680
8	2	8	133.33	1147928.000
8	3	8	133.33	1153776.880
10	1	10	166.67	1470216.000
10	2	10	166.67	1468047.660
10	3	10	166.67	1498873.630

B-Calculs :

B.1-Recouvrements : (Droite de régression) :

Fidélité: Recouvrements
Référence: Droite de régression, mdt

Série	Essai	concentration (mg/l)	Surface (sans unité)	Qté retrouvée (mg/l)	Recouvr. (%) Yij	Variances
1	1	6	833081	5.760813	96.013557	0.152855
1	2	6	827522	5.723565	95.392744	
1	3	6	828212	5.728188	95.469801	
1	4	6	825374	5.709172	95.152861	
1	5	6	822599	5.690577	94.842957	
1	6	6	826164	5.714465	95.241086	
2	1	6	817361	5.638048	93.967474	0.368404
2	2	6	814009	5.615412	93.590196	
2	3	6	809757	5.586697	93.111621	
2	4	6	806430	5.564229	92.737157	
2	5	6	804498	5.551182	92.519705	
2	6	6	804126	5.548670	92.477835	
3	1	6	801953	5.575568	92.926130	0.034874
3	2	6	799382	5.558593	92.643221	
3	3	6	796645	5.540523	92.342045	
3	4	6	799775	5.561188	92.686466	
3	5	6	799881	5.561888	92.698130	
3	6	6	799569	5.559828	92.663798	

Qté retrouvée=(Surface-a)/b
a(1)=-26661.3706; a(2)=-17512.0189; a(3)=-42532.1306
b(1)=149239.7528; b(2)=148078.36915; b(3)=151461.7267

B.2-Test d'homogénéité des variances :

Fidélité: Test d'homogénéité de variances (COCHRAN)

Grpe j	1	2	3
nj	6	6	6
S²j	0.152855	0.368404	0.034874
mj	95.352168	93.067331	92.659965
CVj (%)	0.41002	0.65218	0.20154

Somme des variances = 0.556134
Variance max. = 0.368404
C.calculé = 0.662438
C(0.05;3;5) = 0.7071 (NS)
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si C calculé n'est pas significatif, les variances des différents groupes peuvent être considérées homogènes au risque considéré.

Paramètre calculé	Symbole	Formule de calcul	Valeur
Nbre de séries	k		3.000000
Somme des moy.	T1	Somme nj.mj	1686.476785
Somme des carrés des moy.	T2	Somme nj.mj²	158036.599073
Nb. tot. de mesures	T3	Somme nj	18.000000
Somme des carrés des effectifs	T4	Somme nj²	108.000000
Somme des variances	T5	Somme [(nj-1).S²j]	2.780671
Var. de répétabilité	S²r	T5/(T3-k)	0.185378
Var. inter-groupes	S²g	(1)	2.074834
Var. de fidélité intermédiaire	S²R	S²r + S²g	2.260212
Moy. générale	M	T1/T3	93.693155

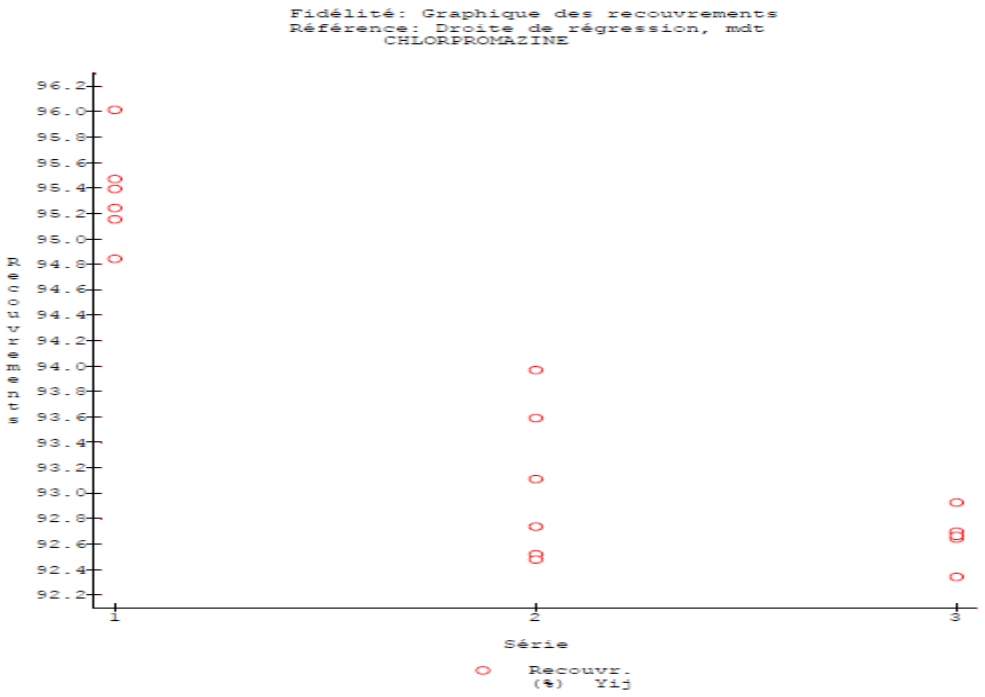
(1) [((T2.T3)-T1²) / (T3(k-1)) - S²r] . [(T3(k-1)) / (T3²-T4)]

Note: Une valeur négative de S²g est remplacée par 0 pour le calcul de S²R

B.3-Coefficient des variances :

Paramètre calculé	Symbole	Formule de calcul	Valeur (%)
Coef. de variation de répétabilité	CVr	100.Sr/M	0.45954
Coef. de variation de fidélité intermédiaire	CVR	100.SR/M	1.6046

B.4-Graphique des résidus :



C-Conclusion :

Nous constatons que les coefficients de variation obtenus sont excellents car sont inférieurs à 2%

VIII.1.e. Etude de la limite de détection et la limite de quantification :

A/ Approche utilisant la droite d'étalonnage :

Rappelons l'équation de la droite de régression dans le domaine de concentration allant de 2 à 10 mg/l : **y = 149593 x - 28902**

Intervalle de mesure	E_0	LD (mg/l)	LQ (mg/l)
2-10 mg/l	7901,52157	**0,16**	**0,53**

Tableau N°28 : résultats des calculs regroupés

B/ approche utilisant le bruit de fond :

Six blanc ont été lancés et serviront à la détermination des seuils de détection et de quantification.

Pour chaque blanc, on isole une fenêtre centrée sur le temps de rétention de la molécule (de la 4éme à la 5éme minutes, vu que le temps de rétention de la chlorpromazine est de 4,45 min), et on détermine la moyenne des surfaces des pics intégrés dans cette fenêtre.

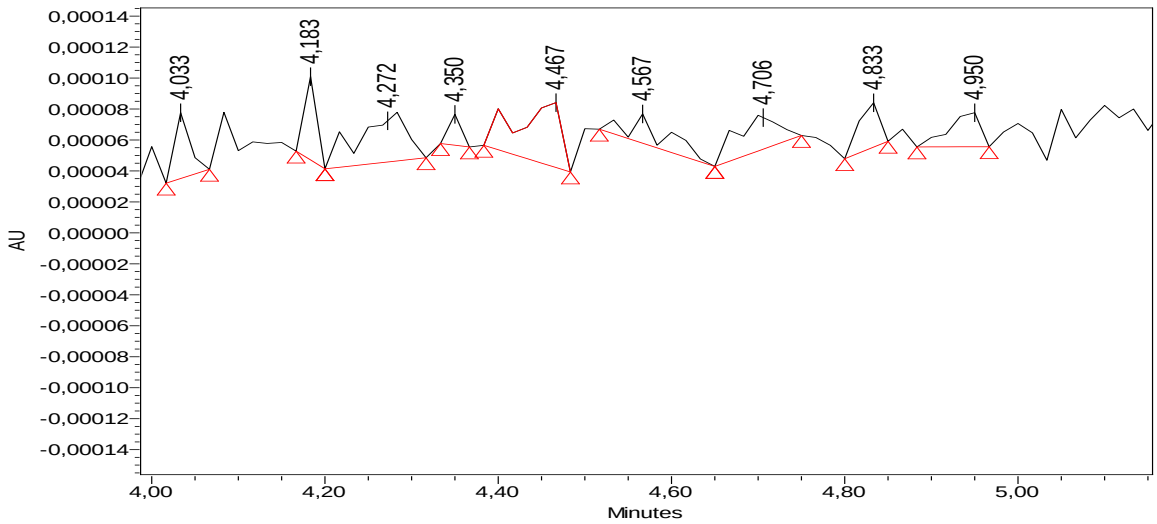


Figure N°26 : Du blanc

Le tableau suivant donne la surface des pics intégrés pour chaque blanc ainsi que la moyenne M des six blancs.

N° Blanc	**surface moyenne**
Blanc n°1	172,166
Blanc n°2	129,25
Blanc n°3	123,31
Blanc n°4	50,6
Blanc n°5	295,5
Blanc n°6	87,37
Moyenne 6 blanc M	**143,03267**
Ecart type	**85,224544**

***Tableau* N°29:** Détermination du bruit de fond d'un blanc d'analyse (Surface moyenne et écart type)

L'équation de la droite de régression : **y = 149593 x - 28902** .
R= 1/a= 6,684 . 10^{-6}

donc :

la limite de détection qualitative : LD = 0,003 mg/l

la limite de Détection quantitative : LQ = 0,01 mg/l

VIII.1.f-Etude de la Sensibilité :

Paramètres	Symbole	Valeur
Pente	b	149593.282883
Ecart-type expérimental	SE	20390.644338
Nb. degrés de liberté	DDL	10.000000
Risque	alpha	0.050000
t(0.975;10)		2.228139
Risque	beta	0.050000
t(0.95;10)		1.812461
Sensibilité (mg/l)	X1 - X2	0.778896

X1 - X2 = [t(1-alpha/2) + t(1-beta)] . SE . SQRT(2) . (1/b)

- Récapitulatif des performances de la technique de dosage de la chlorpromazine:

Linéarité			
Intervalle de mesure	**Coefficient de corrélation**	**Pente**	**Ordonnée à l'origine**
[2 - 4 – 6 – 8 - 10] mg /l	0,9987	1495934	-28902
Fidélité			
Répétabilité		**Répétabilité intermédiaire**	
CVr= 0,45954 %		CV R = 1,6046 %	
Limite de détection et de quantification			
Approche par la droite d'étalonnage		**Approche par bruit de fond**	
LD = 0,16 mg/l	LQ = 0,53mg/l	LD = 0,003 mg/l	LQ = 0,01mg/l
Sensibilité			
0,778896 mg/l			

Tous les paramètres sont vérifiés, la méthode de dosage de la chlorpromazine par HPLC est considérée comme validée.

VIII.2. validation analytique de la LEVOMEPROMAZINE

VIII.2.a. Etude de la spécificité :

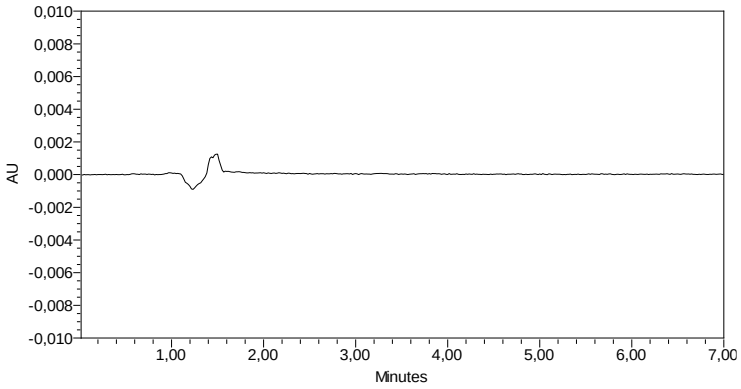


Figure N°27: Chromatogramme du Blanc étalon.

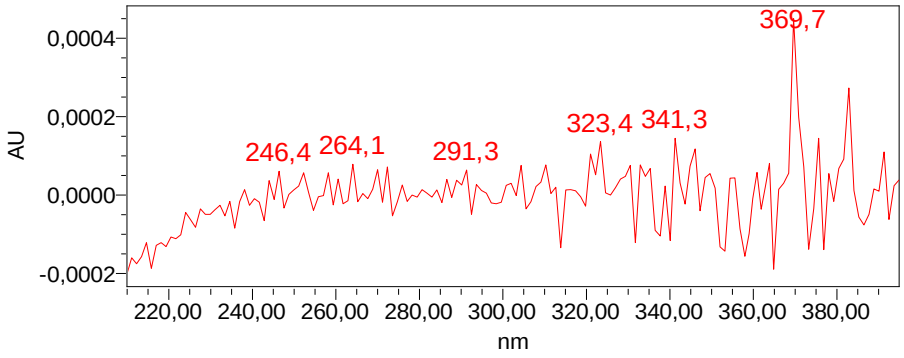


Figure N°28: Spectre UV du Blanc étalon.

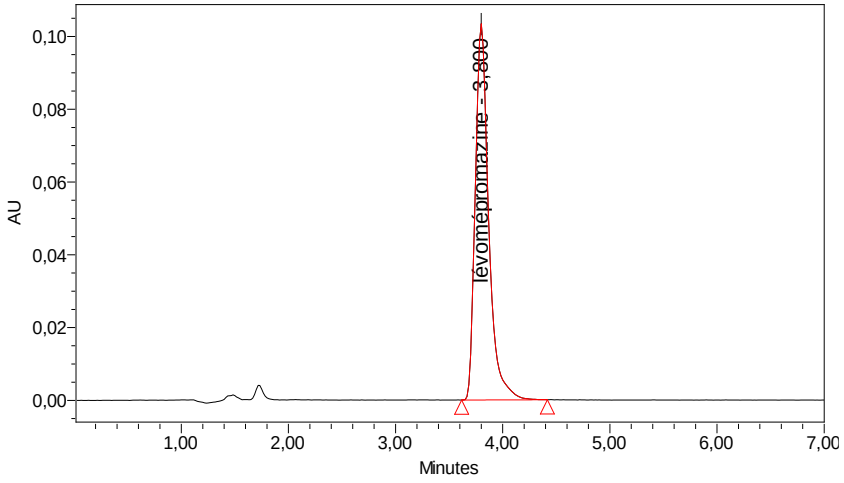


Figure N°29: Chromatogramme de la Levomépromazine à 10mg/l préparé dans le méthanol

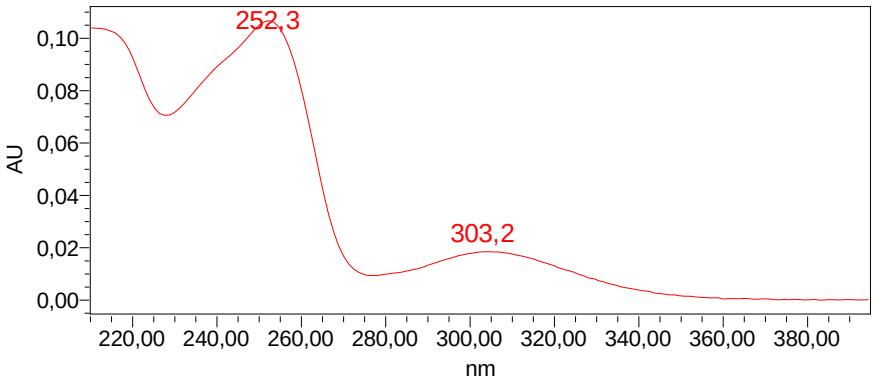


Figure N°30: Spectre UV de la Lévomépromazine à 10mg/l préparé dans le méthanol.

On constate que le chromatogramme du Blanc étalon obtenu ne présente aucun pic au temps de rétention de la molécule (3,80 min).

Et aussi, le spectre UV du Blanc étalon ne présente aucun maximum d'absorption ni à 252 ni à 303nm , la méthode est donc spécifique.

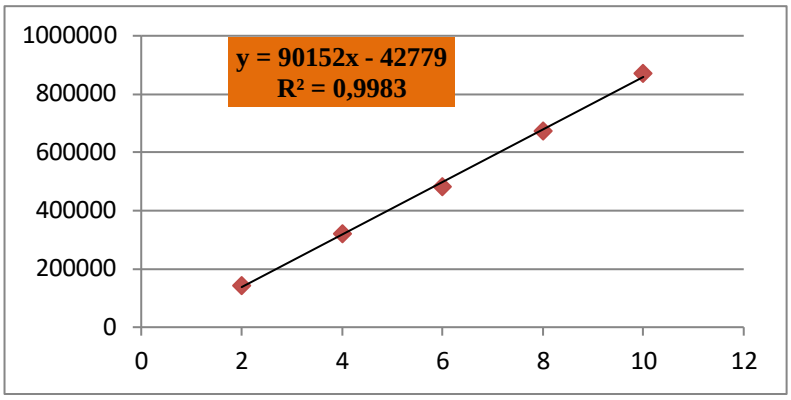
VIII.2.b. Etude de la linéarité :

A-Résultats:

1-1er jour :

[C] théorique (mg/l)	**Surface (mAU*min)**	**[C] calculée (mg/l)**
2	144499,143	2,062145
4	322032,188	4,007867
6	481053,362	5,750703
8	672094,82	7,844473
10	870988,402	10,0243

Tableau N°30 : Gamme d'étalonnage de la Levomepromazine dans le méthanol (1er Jour).



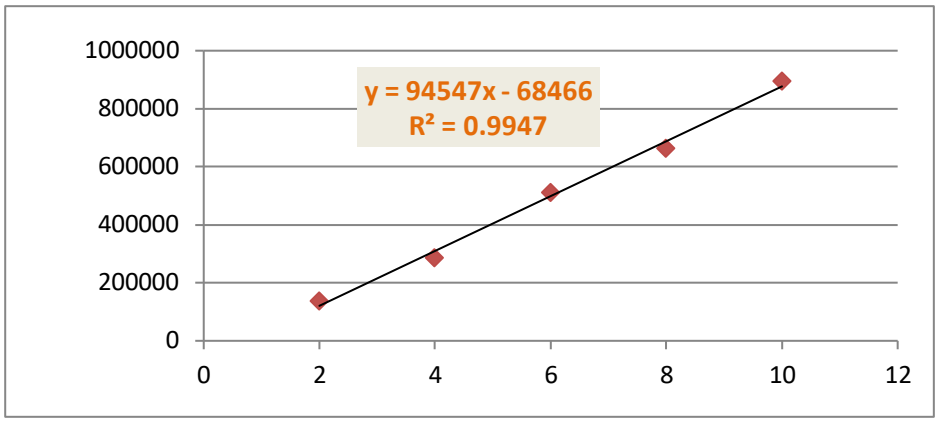
Intervalle de mesure (mg/l)	Coefficient de corrélation (R)	Pente
2-10	0,9991	90152

Figure N°31: Courbe de calibration de la Levomepromazine dans le méthanol (1er jour).

2-2éme jour :

[C] théorique (mg/l)	Surface (mAU*min)	[C] calculée (mg/l)
2	137634,66	1,986912
4	285773,152	3,610476
6	512577,197	6,096197
8	664223,066	7,758201
10	893884,017	10,27523

Tableau N°31: Gamme d'étalonnage de la Levomepromazine dans le méthanol (2éme Jour).



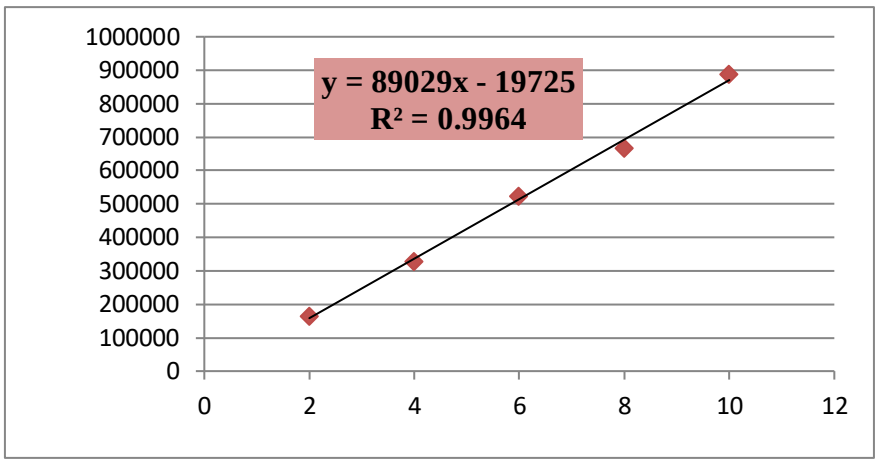
Intervalle de mesure (mg/l)	Coefficient de corrélation (R)	Pente
2-10	0,9973	94547

Figure N°32 : Courbe de calibration de la Levomepromazine dans le méthanol (2éme jour).

3-3éme jour :

[C] théorique (mg/l)	Surface (mAU*min)	[C] calculée (mg/l)
2	165969,339	2,297453
4	329475,476	4,089443
6	522530,202	6,205279
8	666538,011	7,783572
10	887726,291	10,20775

Tableau N°32 : Gamme d'étalonnage de la Levomepromazine dans le méthanol (3éme Jour).



Intervalle de mesure (mg/l)	Coefficient de corrélation (R)	Pente
2-10	0,9981	89029

Figure N°33: Courbe de calibration de la Levomepromazine dans le méthanol (3éme jour).

- ***Courbe moyenne (les trois jours) :***

Concentrations théoriques (mg/l)	Surface mAU*min	Concentrations calculées (mg/l)
2	144499,14	2,062145
2	137634,66	1,986912
2	165969,34	2,297453
4	322032,19	4,007867
4	285773,15	3,610476
4	329475,48	4,089443
6	481053,36	5,750703
6	512577,2	6,096197
6	522530,2	6,205279
8	672094,82	7,844473
8	664223,07	7,758201
8	666538,01	7,783572
10	870988,4	10,024302
10	893884,02	10,275233
10	887726,29	10,207745

Tableau N°33: Résultat des trois jours.

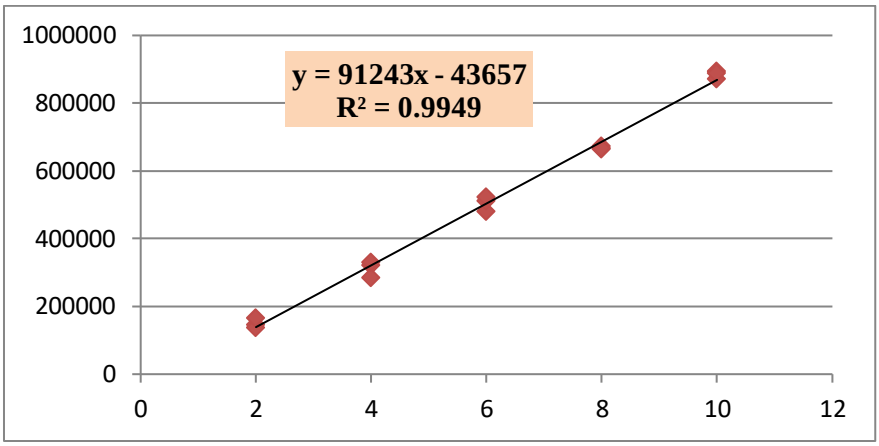


Figure N°34 : Courbe moyenne de calibration de la Levomépromazine (des trois jours)

B-Calculs :

B.1-Données brutes :

Grpe	Série	concentration (mg/l)	Surface (sans unité)	ariances
2	1	2	144499.14	0.152855
2	2	2	137634.00	
2	3	2	165969.00	
4	1	4	322032.00	
4	2	4	285770.00	
4	3	4	329475.00	
6	1	6	481053.00	0.368404
6	2	6	512577.00	
6	3	6	522530.00	
8	1	8	672094.00	
8	2	8	664623.00	
8	3	8	666538.00	0.034874
10	1	10	870988.00	
10	2	10	893884.00	
10	3	10	887726.00	

B.2-Coefficient de la droite de régression :

	Valeur	Ecart-type	t stud. calc.	t stud. theor.	Niv. signif. (Risque alpha)
Pente	91249.495	1808.36			
Ordonnée à l'origine	-43671	11995.27			
Coef. corr.	0.997457				
Compar. ordonnée orig. avec 0 (t)			3.64067 (S)	2.160369 t(0.05;13)	0.00299

S: Valeur Significative au risque considéré

Si t calculé n'est pas significatif, l'ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de 0 au risque considéré.

B.3-Données estimées :

concentration (mg/l)	Surface obs. (sans unité)	Surface estim. (sans unité)	Résidus (sans unité)
2	144499.14	138828.16	5670.98
2	137634.00	138828.16	-1194.16
2	165969.00	138828.16	27140.84
4	322032.00	321327.15	704.85
4	285770.00	321327.15	-35557.15
4	329475.00	321327.15	8147.85
6	481053.00	503826.14	-22773.14
6	512577.00	503826.14	8750.86
6	522530.00	503826.14	18703.86
8	672094.00	686325.13	-14231.13
8	664623.00	686325.13	-21702.13
8	666538.00	686325.13	-19787.13
10	870988.00	868824.12	2163.88
10	893884.00	868824.12	25059.88
10	887726.00	868824.12	18901.88

B.4-Test d'homogénéité des variances :

Grpe j	2	4	6	8
nj	3	3	3	3
S²j	2.184908e+08	5.46669e+08	4.688572e+08	16366922.1
mj	149367.71	312426.94	505386.92	667618.63
CVj (%)	9.896	7.4837	4.2845	0.60598

Grpe j	10
nj	3
S²j	1.403807e+08
mj	884199.57
CVj (%)	1.34

Somme des variances = 1.390765e+09
Variance max. = 5.46669e+08
C.calculé = 0.393071
C(0.05;5;2) = 0.6838 (NS)
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

B.5-Test de l'existence d'une pente significative :

	DDL	Somme des carrés	Variances	F calculé	Niv. signif. (Risque alpha)
Var. tot.	14	1.004148e+12			
Var. rég.	1	9.990292e+11	9.990292e+11	2537.230974	2.22e-16
Var. rés.	13	5.118722e+09	3.937478e+08		

F(0.01;1;13) = 9.073806 (S)
F(0.001;1;13) = 17.81542 (HS)
S: Valeur Significative au risque considéré
HS: Valeur Hautement Significative au risque considéré

Si F calculé est significatif, il est possible de conclure à l'existence d'une pente au risque considéré.

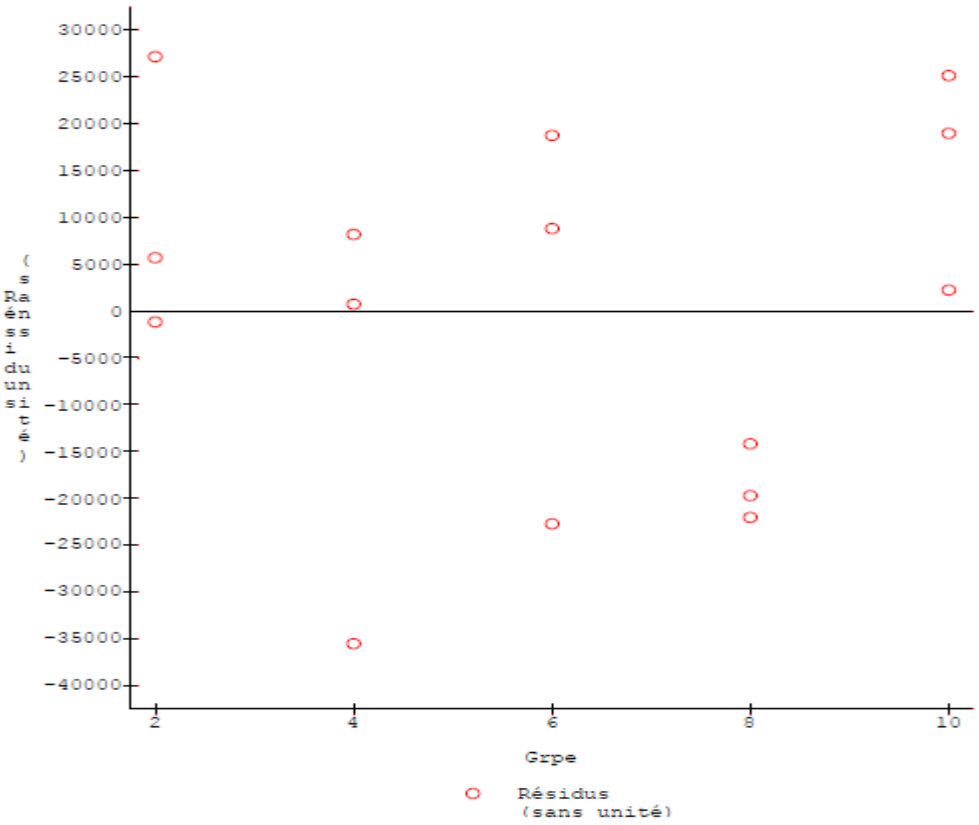
B.6-Test de validité de la droite :

	DDL	Somme des carrés	Variances	F calculé	Niv. signif. (Risque alpha)
Err. rég.	3	2.337193e+09	7.790642e+08	2.800849	0.09466
Err. exp.	10	2.781529e+09	2.781529e+08		

F(0.05;3;10) = 3.708265 (NS)
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si F calculé n'est pas significatif, l'ajustement est considéré comme valide au risque considéré.

B.7-Graphique des résidus :



C-Conclusion :

	mdt	Val. théor.
Pente	91242.770333	
Ordonnée à l'origine	-43656.66666	
Coef. corr.	0.997448	
Compar. ordonnée orig. avec 0 (t)	3.633338 (S)	2.160369 t(0.05;13)
Homog. variances	0.393071 (NS)	0.6838 C(0.05;5;2)
Existence pente (FISHER)	2537.230974 (HS)	17.81542 F(0.001;1;13)
Validité droite (FISHER)	2.800849 (NS)	6.552313 F(0.01;3;10)

S: Valeur Significative au risque considéré
HS: Valeur Hautement Significative au risque considéré
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Après l'étude des différents tests de linéarité, la méthode peut est déclarée linéaire.

Remarque : Les ordonnées a l'origine ne sont pas comparables a « 0 » donc, il est préconisé de lancer une gamme d'étalonnage pour chaque dosage.

VIII.2.c. Etude de l'exactitude :

A-Calculs :

On a pris comme référence la gamme étalon pour la réalisation de l'ensemble de ces testes statistiques :

Elle est évaluée à l'aide des tests statistiques suivants :

- Homogénéité des variances.
- Test de validité des moyennes.
- Estimations des recouvrements moyens.

C'est tests seront réalisés par le logiciel AVA .

A.1-recouvrements (référence : droite de régression) :

Grpe	Série	concentration (mg/l)	Surface (sans unité)	Qté retrouvée (mg/l)	Recouvr. (%) Yij	Variances
2	1	2	144499.14	2.077356	103.867792	8.095854
2	2	2	137634.00	2.179860	108.993004	
2	3	2	165969.00	2.085775	104.288736	
4	1	4	322032.00	4.046616	101.165401	14.196807
4	2	4	285770.00	3.746650	93.666259	
4	3	4	329475.00	3.922326	98.058151	
6	1	6	481053.00	5.810536	96.842264	8.969835
6	2	6	512577.00	6.145520	102.425340	
6	3	6	522530.00	6.090781	101.513019	
8	1	8	672094.00	7.929633	99.120417	2.135364
8	2	8	664623.00	7.753666	96.920820	
8	3	8	666538.00	7.708325	96.354059	
10	1	10	870988.00	10.135839	101.358393	0.087756
10	2	10	893884.00	10.178491	101.784909	
10	3	10	887726.00	10.192779	101.927786	

(): Données invalidées lors des calculs

Qté retrouvée=(Surface-a)/b
a(1)=-42778.763; a(2)=-68466.172; a(3)=-19725.065
b(1)=90152.0575; b(2)=94547.432; b(3)=89028.8215

A.2-Test d'homogénéité des variances :

Grpe j	2	4	6	8	10
nj	3	3	3	3	3
S^2j	8.095854	14.196807	8.969835	2.135364	0.087756
mj	105.71651	97.629937	100.26021	97.465099	101.69036
CVj (%)	2.6915	3.8593	2.9872	1.4993	0.29131

Somme des variances = 33.485616
Variance max. = 14.196807
C.calculé = 0.423967
C(0.05;5;2) = 0.6838 (NS)
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si C calculé n'est pas significatif, les variances des différents groupes peuvent être considérées homogènes au risque considéré.

A.3-Test de validité des moyennes :

	DDL	Somme des carrés	Variances	F calculé	Niv. signif. (Risque alpha)
Var. tot.	14	205.333000			
Var. inter-grpes	4	138.361768	34.590442	5.16 (S)	0.016
Var. intra-grpes	10	66.971233	6.697123		

F(0.05;4;10) = 3.47805
S: Valeur Significative au risque considéré

Si F calculé n'est pas significatif, les variations des observations entre les différents groupes peuvent être considérées comme dues aux erreurs expérimentales, au risque considéré.

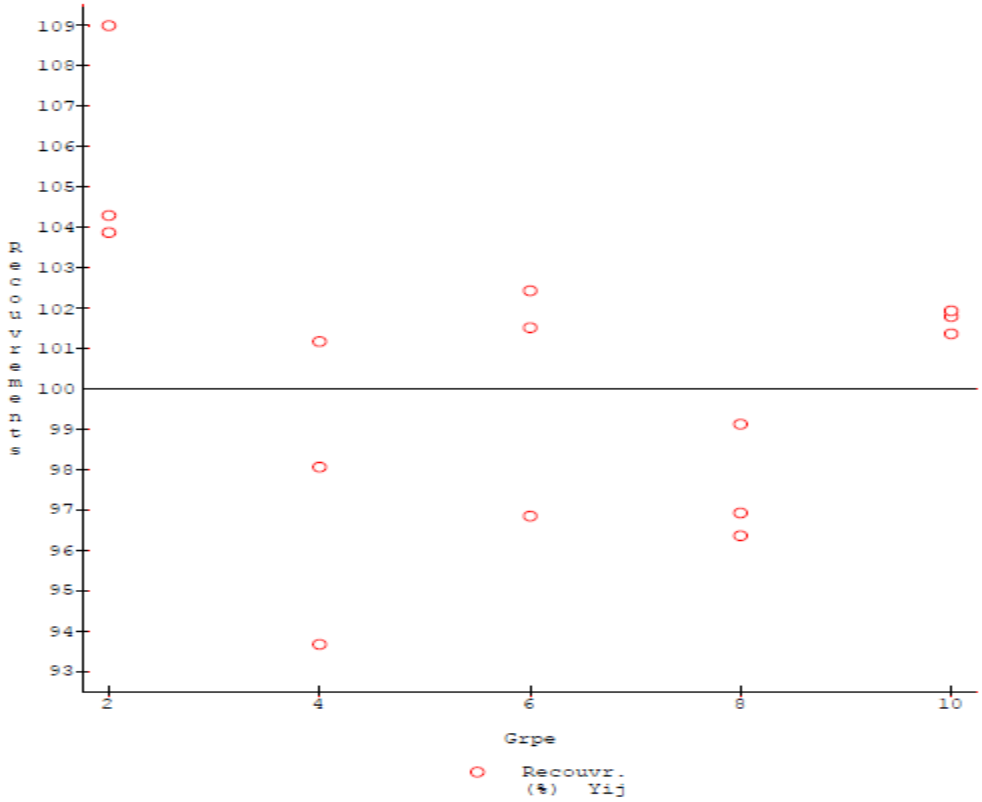
A.4-Recouvrement moyen (Référence: Droite de régression)

Moyenne des recouvrements	Intervalle de confiance (0.95)
100.55242	[98.431603 ; 102.67324]

m = Yij/N +/- t.St/SQRT(N)
N = 15
St = Ecart-type des recouvrements Yij
t(0.05;14) = 2.144787

L'intervalle de confiance du recouvrement moyen devrait contenir la valeur 100% . Dans le cas contraire, une justification est souhaitable.

A.5-Graphique des recouvrements :



B-Conclusion :

La méthode est exacte.

VIII.2.d. Etude de la fidélité :

A-Données de références :

Série	Essai	[C] mg/l	Surface
1	1	6	483967
1	2	6	482666
1	3	6	483100
1	4	6	481525
1	5	6	488458
1	6	6	486089
2	1	6	526120
2	2	6	526080
2	3	6	526482
2	4	6	524331
2	5	6	520970
2	6	6	516790
3	1	6	513495
3	2	6	527009
3	3	6	525907
3	4	6	520236
3	5	6	520352
3	6	6	519842

B-Calcul : (réalisés a l'aide du logiciel AVA)

B.1-Recouvrements : (la droite de régression) :

Série	Essai	concentration (mg/l)	Surface (sans unité)	Qté retrouvée (mg/l)	Recouvr. (%) Yij	Variances
1	1	6	483967	5.842859	97.380984	0.221548
1	2	6	482666	5.828428	97.140464	
1	3	6	483100	5.833242	97.220699	
1	4	6	481525	5.815771	96.929524	
1	5	6	488458	5.892675	98.211248	
1	6	6	486089	5.866397	97.773284	
2	1	6	526120	6.288761	104.812678	0.463128
2	2	6	526080	6.288338	104.805627	
2	3	6	526482	6.292589	104.876491	
2	4	6	524331	6.269839	104.497316	
2	5	6	520970	6.234291	103.904844	
2	6	6	516790	6.190080	103.168001	
3	1	6	513495	5.989297	99.821619	0.832257
3	2	6	527009	6.141091	102.351511	
3	3	6	525907	6.128713	102.145211	
3	4	6	520236	6.065014	101.083570	
3	5	6	520352	6.066317	101.105286	
3	6	6	519842	6.060589	101.009811	

Qté retrouvée=(Surface-a)/b
a(1)=-42778.763; a(2)=-68466.172; a(3)=-19725.065
b(1)=90152.0575; b(2)=94547.432; b(3)=89028.8215

B.2-Test d'homogénéité des variances :

Grpe j	1	2	3
nj	6	6	6
S²j	0.221548	0.463128	0.832257
mj	97.442701	104.34416	101.25283
CVj (%)	0.48304	0.6522	0.90099

Somme des variances = 1.516934
Variance max. = 0.832257
C.calculé = 0.548644
C(0.05;3;5) = 0.7071 (NS)
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si C calculé n'est pas significatif, les variances des différents groupes peuvent être considérées homogènes au risque considéré.

B.3-Etude Statistique :

Paramètre calculé	Symbole	Formule de calcul	Valeur
Nbre de séries	k		3.000000
Somme des moy.	T1	Somme nj.mj	1818.238166
Somme des carrés des moy.	T2	Somme nj.mj²	183809.519786
Nb. tot. de mesures	T3	Somme nj	18.000000
Somme des carrés des effectifs	T4	Somme nj²	108.000000
Somme des variances	T5	Somme [(nj-1).S²j]	7.584669
Var. de répétabilité	S²r	T5/(T3-k)	0.505645
Var. inter-groupes	S²g	(1)	11.866317
Var. de fidélité intermédiaire	S²R	S²r + S²g	12.371961
Moy. générale	M	T1/T3	101.013231

(1) [((T2.T3)-T1²) / (T3(k-1)) - S²r] . [(T3(k-1)) / (T3²-T4)]

Note: Une valeur négative de S²g est remplacée par 0 pour le calcul de S²R

B.4-Coefficient de variance :

Fidélité: Coefficients de variation
Référence: Droite de régression, mdt (liq)

Paramètre calculé	Symbole	Formule de calcul	Valeur (%)
Coef. de variation de répétabilité	CVr	100.Sr/M	0.70395
Coef. de variation de fidélité intermédiaire	CVR	100.SR/M	3.4821

C-Conclusion :

Les coefficients de variation obtenus sont inférieurs à 5 % .

VIII.2.e. Etude de la limite de détection et la limite de quantification :

A/ Approche utilisant la droite d'étalonnage :

Rappelons l'équation de la droite de régression dans le domaine de concentration allant de 2 à 10 mg/l : **y = 91243 x -43657** .

Intervalle de mesure	E_0	LD (mg/l)	LQ (mg/l)
2-10 mg/l	7611,203683	**0,25**	**0,83**

Tableau N°34 : les résultats des calculs sont regroupés

B/ Approche utilisant le bruit de fond :

Six blanc ont été lancés et serviront à la détermination des seuils de détection et de quantification.

Pour chaque blanc, on isole une fenêtre centrée sue le temps de rétention de la molécule (de la 3éme à la 4éme minutes, vu que le temps de rétention de la chlorpromazine est de 3,80 min), et on détermine la moyenne des surfaces des pics intégrés dans cette fenêtre .

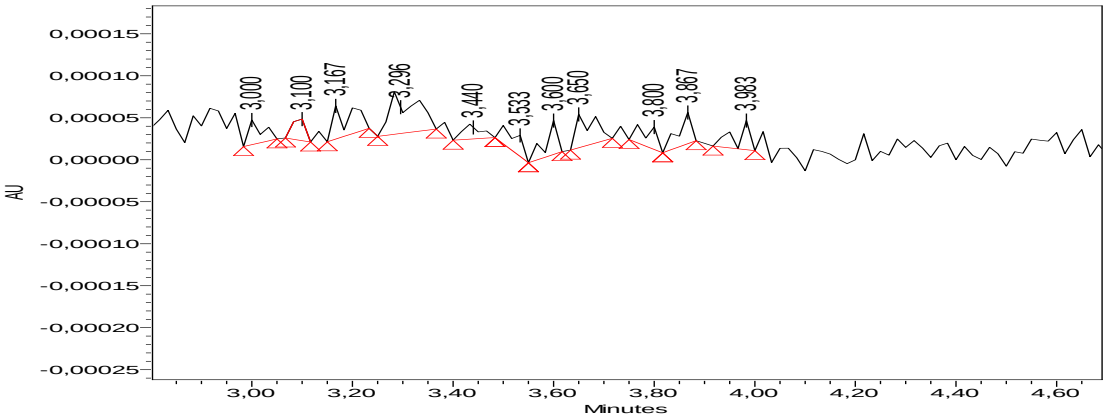


Figure N°35 : Du blanc

Le tableau suivant donne la surface des pics intégrés pour chaque blanc ainsi que la moyenne M des six blancs.

N° Blanc	**surface moyenne**
Blanc n°1	163
Blanc n°2	101,33
Blanc n°3	85,22

Blanc n°4	84,18
Blanc n°5	84,6
Blanc n°6	128,25
Moyenne 6 blanc M	**107,76**
Ecart type	**29,19**

Tableau N°35: Détermination du bruit de fond d'un blanc d'analyse

Surface moyenne et écart type

L'équation de la droite régression : **y = 91243 x -43657** .

R= 1/a= 1,096 . 10^{-5}

donc :

la limite de détection qualitative : LD = 0,004 mg/l

la limite de Détection quantitative : LQ = 0,012 mg/l

VIII.2.f-Etude de la Sensibilité :

Paramètres	Symbole	Valeur
Pente	b	91242.770333
Ecart-type expérimental	SE	16677.916898
Nb. degrés de liberté	DDL	10.000000
Risque	alpha	0.050000
t(0.975;10)		2.228139
Risque	beta	0.050000
t(0.95;10)		1.812461
Sensibilité (mg/l)	X1 - X2	1.044490

X1 - X2 = [t(1-alpha/2) + t(1-beta)] . SE . SQRT(2) . (1/b)

- Récapitulatif des performances de la technique de dosage de la lévomépromazine :

Linéarité			
Intervalle de mesure	**Coefficient de corrélation**	**Pente**	**Ordonnée à l'origine**
[2 - 4 – 6 – 8 - 10] mg /l	0,9974	91242	-43656
Fidélité			
Répétabilité		**Répétabilité intermédiaire**	
CVr= 0,70 %		CV R = 3,48 %	
Limite de détection et de quantification			
Approche par la droite d'étalonnage		**Approche par bruit de fond**	
LD = 0,25 mg/l	LQ = 0,83 mg/l	LD = 0,004 mg/l	LQ = 0,012mg/l
Sensibilité			
1,044 mg/l			

Tous les paramètres sont vérifiés, la méthode de dosage du de la lévomépromazine par HPLC est considérée comme validée.

Remarque : Les ordonnées a l'origine ne sont pas comparables a « 0 » donc, il est préconisé de lancer une gamme d'étalonnage pour chaque dosage.

VIII.3.validation analytique de la Thioridazine :

VIII.3.a. Etude de la spécificité :

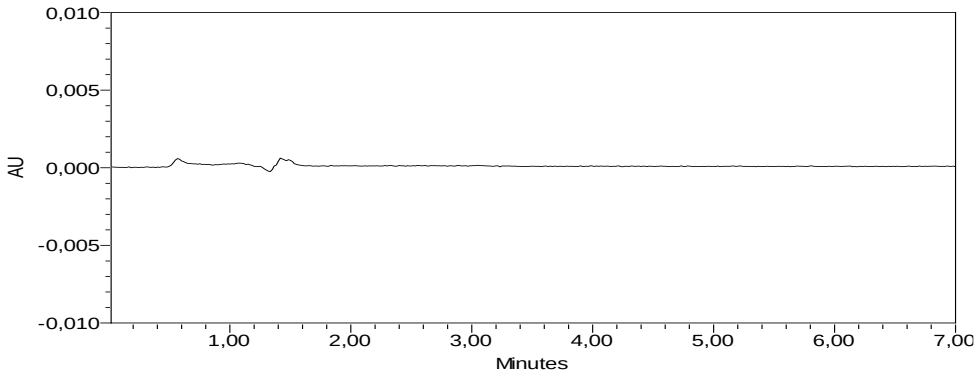


Figure N°36 : Chromatogramme du Blanc étalon.

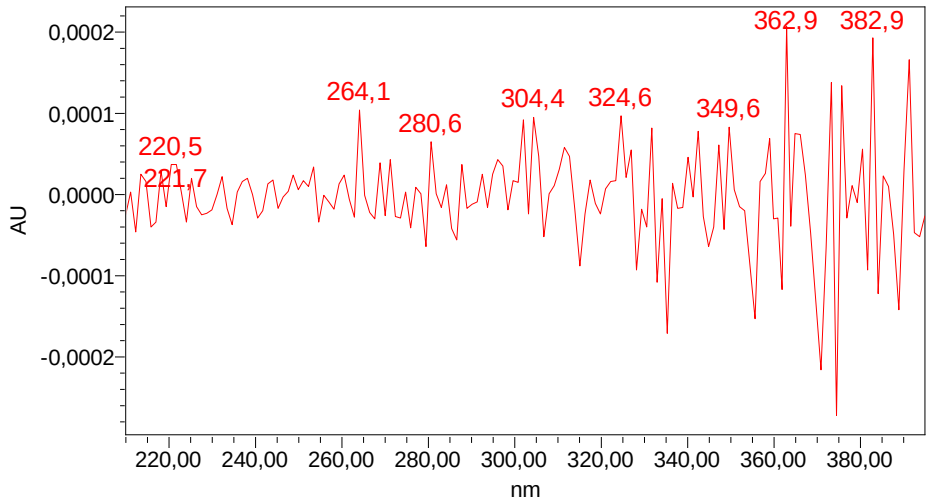


Figure N°37 : Spectre UV du Blanc étalon.

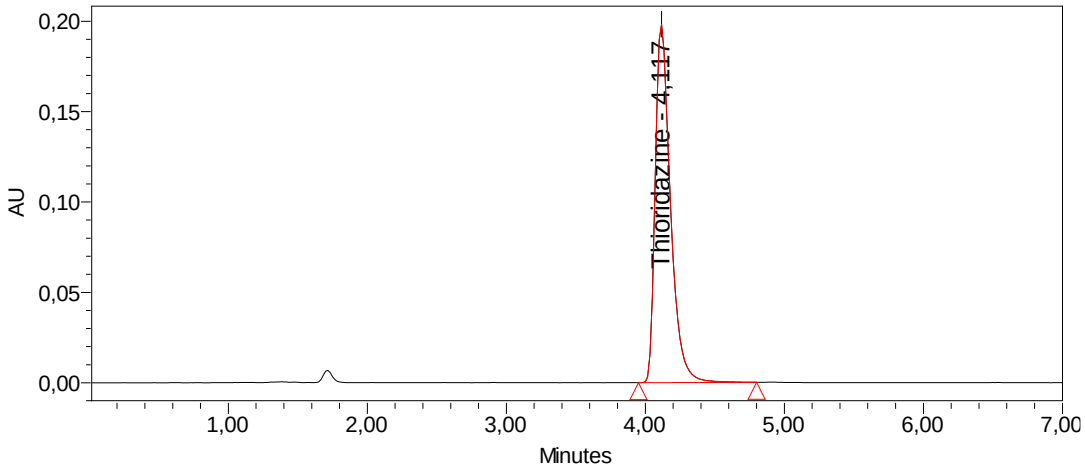


Figure N°38 : Chromatogramme de la Thioridazine à 10mg/l préparé dans le méthanol

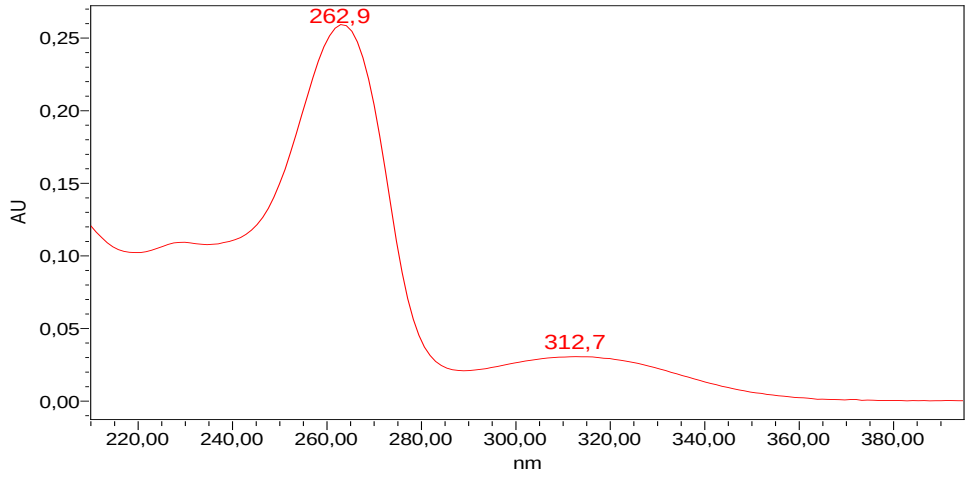


Figure N°39 : Spectre UV de la Thioridazine préparé dans le méthanol.

On constate que le chromatogramme du Blanc étalon obtenu ne présente aucun pic au temps de rétention de la molécule (4,12 min).
Et aussi, le spectre UV du Blanc étalon ne présente aucun maximum d'absorption ni à 262 ni à 312nm , la méthode est donc spécifique.

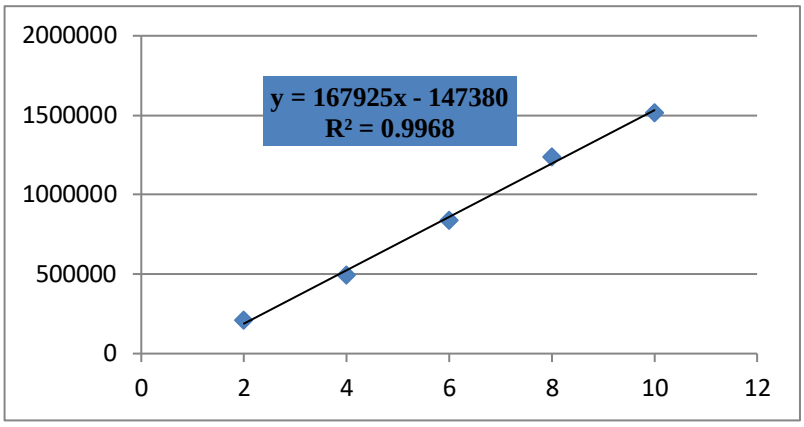
VIII.3.b. Etude de la linéarité :

A-Résultats:

1- 1er jour :

[C] théorique (mg/l)	Surface (mAU*min)	[C] calculée (mg/l)
2	207746,6	2,128116
4	497252,2	3,898094
6	840570,4	5,997071
8	1239312	8,434892
10	1515966	10,1263

Tableau N°36 : Gamme d'étalonnage de la Thioridazine dans le méthanol (1er Jour).



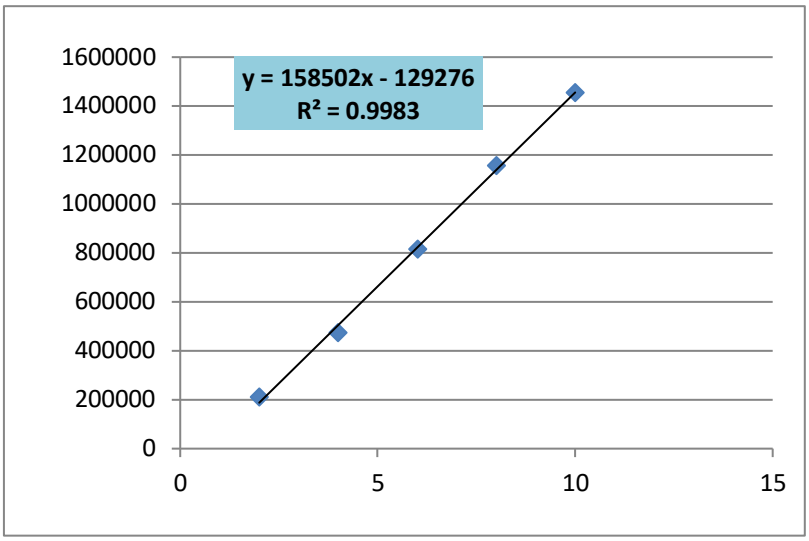
Intervalle de mesure (mg/l)	Coefficient de corrélation (R)	Pente
2-10	0,9983	167925

Figure N°40 : Courbe de calibration de la Thioridazine dans le méthanol (1er jour).

2- 2éme jour :

[C] théorique (mg/l)	Surface (mAU*min)	[C] calculée (mg/l)
2	209416,5	2,138326
4	475119	3,762776
6	814437,4	5,837299
8	1155415	7,921964
10	1454287	9,749209

Tableau N°37 : Gamme d'étalonnage de la Thioridazine dans le méthanol (2éme Jour).



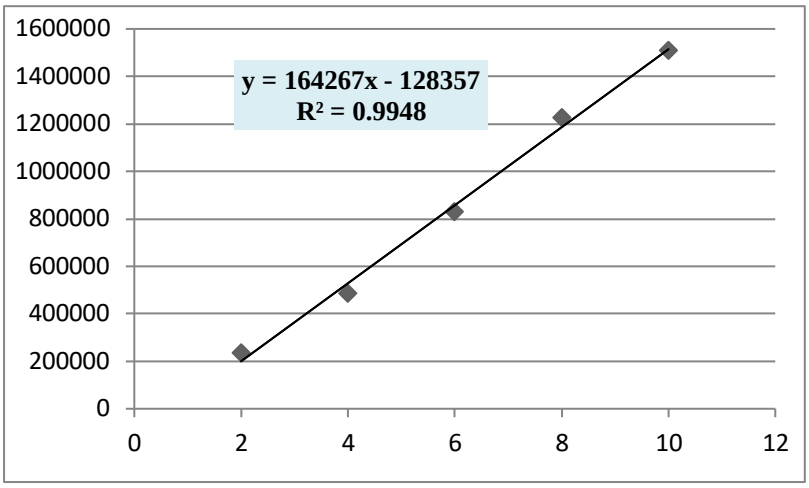
Intervalle de mesure (mg/l)	Coefficient de corrélation (R)	Pente
2-10	0,9991	158502

Figure N°41 : Courbe de calibration de la Thioridazine dans le méthanol (2éme jour).

3-3éme jour :

[C] théorique (mg/l)	Surface (mAU*min)	[C] calculée (mg/l)
2	236320,1	2,302809
4	485212,1	3,824483
6	829931,3	5,442922
8	1226325	8,355497
10	1508433	10,08025

Tableau N°38 : Gamme d'étalonnage de la Thioridazine dans le méthanol (3éme Jour).



Intervalle de mesure (mg/l)	Coefficient de corrélation (R)	Pente
2-10	0,9974	164267

Figure N°42 : Courbe de calibration de la Thioridazine dans le méthanol (3éme jour).

- **Courbe moyenne (les trois jours) :**

Concentrations théoriques (mg/l)	Surface mAU*min	Concentrations calculées (mg/l)
2	207746,58	2,128116
2	209416,51	2,138326
2	236320,12	2,302809
4	497252,16	3,898094
4	475119,03	3,762776
4	485212,1	3,824483
6	840570,4	5,997071
6	814437,42	5,837299
6	829931,26	5,442922
8	1239311,5	8,434892
8	1155414,8	7,921964
8	1226325,3	8,355497
10	1515965,6	10,126297
10	1454287,3	9,749209
10	1508433,2	10,080246

Tableau N°39 : Résultat des trois jours

.

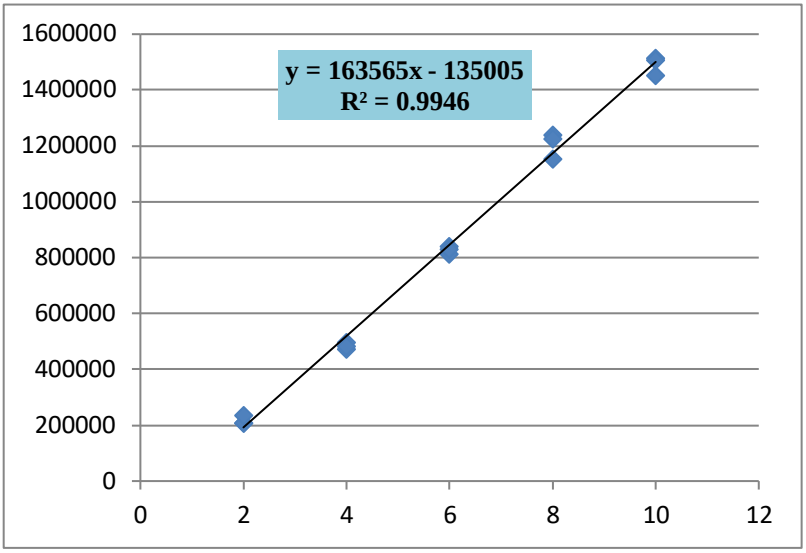


Figure N°43 : Courbe moyenne de calibration de la Chlorpromazine (des trois jours)

B-Calcul :

B.1-Données brutes :

Grpe	Série	concentration (mg/l)	Teneur en composant/ qté théorique (%)	Surface (sans unité)
2	1	2	33.333	207746.58
2	2	2	33.333	209416.51
2	3	2	33.333	236320.12
4	1	4	66.667	497252.16
4	2	4	66.667	475119.03
4	3	4	66.667	485212.10
6	1	6	100	840570.40
6	2	6	100	814437.42
6	3	6	100	829931.26
8	1	8	133.33	1239311.50
8	2	8	133.33	1155414.80
8	3	8	133.33	1226325.30
10	1	10	166.67	1515965.60
10	2	10	166.67	1454287.30
10	3	10	166.67	1508433.20

B.2- Coefficient de la droite de régression :

	Valeur	Ecart-type	t stud. calc.	t stud. theor.	Niv. signif. (Risque alpha)
Pente	1.636e+05	3330.38			
Ordonnée à l'origine	-1.35e+05	22091.21			
Coef. corr.	0.997316				
Compar. ordonnée orig. avec 0 (t)			6.11123 (S)	2.160369 t(0.05;13)	0.0001

S: Valeur Significative au risque considéré

Si t calculé n'est pas significatif, l'ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de 0 au risque considéré.

B.3-Données estimées :

concentration (mg/l)	Surface obs. (sans unité)	Surface estim. (sans unité)	Résidus (sans unité)
2	207746.58	192124.61	15621.97
2	209416.51	192124.61	17291.9
2	236320.12	192124.61	44195.51
4	497252.16	519253.75	-22001.59
4	475119.03	519253.75	-44134.72
4	485212.10	519253.75	-34041.65
6	840570.40	846382.89	-5812.49
6	814437.42	846382.89	-31945.47
6	829931.26	846382.89	-16451.63
8	1239311.50	1173512	65799.5
8	1155414.80	1173512	-18097.2
8	1226325.30	1173512	52813.3
10	1515965.60	1500641.2	15324.4
10	1454287.30	1500641.2	-46353.9
10	1508433.20	1500641.2	7792

B.4-Test d'homogénéité des variances :

Grpe j	2	4	6	8
nj	3	3	3	3
S²j	2.571733e+08	1.227848e+08	1.726972e+08	2.039266e+09
mj	217827.74	485861.1	828313.03	1207017.2
CVj (%)	7.3621	2.2807	1.5865	3.7413

Grpe j	10
nj	3
S²j	1.132121e+09
mj	1492895.4
CVj (%)	2.2538

Somme des variances = 3.724043e+09
Variance max. = 2.039266e+09
C.calculé = 0.547595
C(0.05;5;2) = 0.6838 (NS)
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si C calculé n'est pas significatif, les variances des différents groupes peuvent être considérées homogènes au risque considéré.

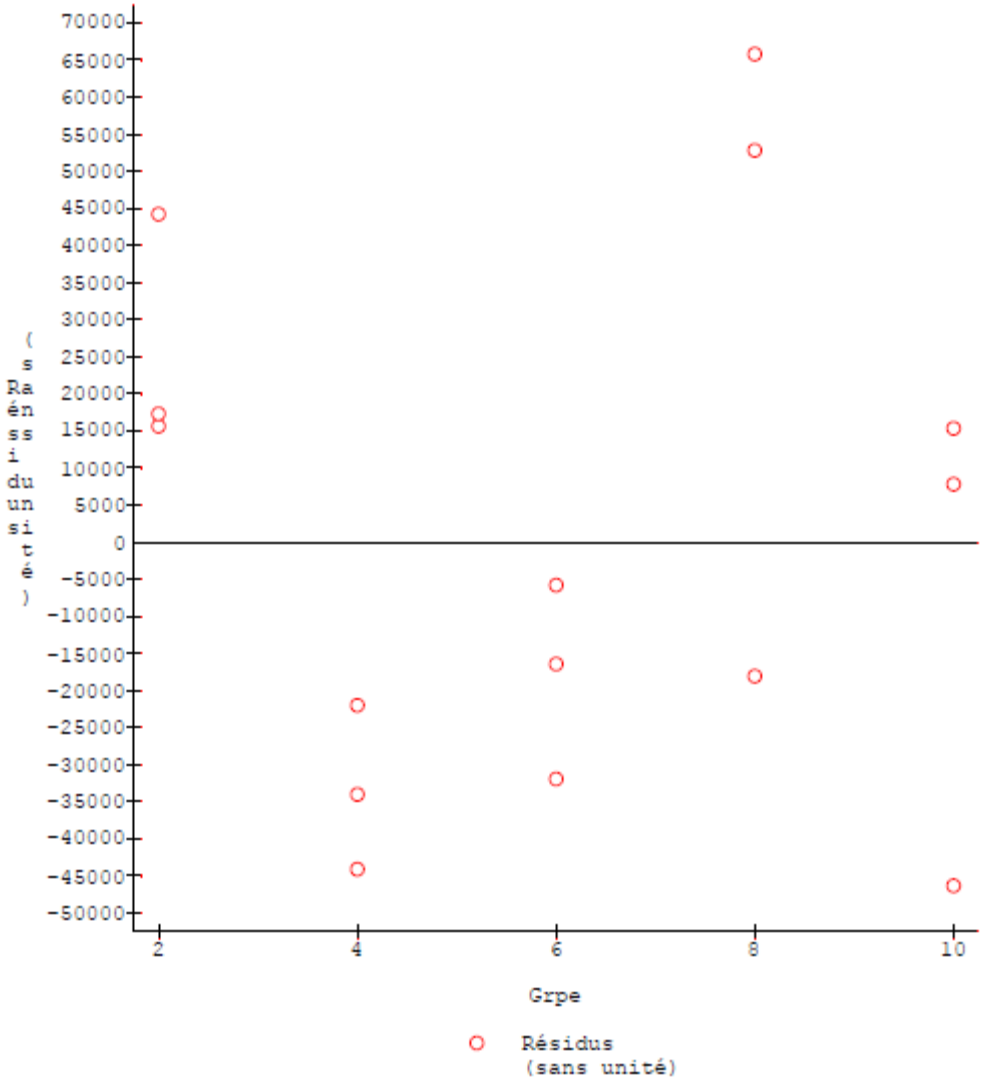
B.5-Test de l'existence d'une pente significative :

	DDL	Somme des carrés	Variances	F calculé	Niv. signif. (Risque alpha)
Var. tot.	14	3.227707e+12			
Var. rég.	1	3.210404e+12	3.210404e+12	2412.081716	4.44e-16
Var. rés.	13	1.730259e+10	1.330968e+09		

F(0.01;1;13) = 9.073806 (S)
F(0.001;1;13) = 17.81542 (HS)
S: Valeur Significative au risque considéré
HS: Valeur Hautement Significative au risque considéré

Si F calculé est significatif, il est possible de conclure à l'existence d'une pente au risque considéré.

B.6-Graphique des résidus :



C-Conclusion :

	mdt	Val. théor.
Pente	163564.56816	
Ordonnée à l'origine	-135004.5236	
Coef. corr.	0.997316	
Compar. ordonnée orig. avec 0 (t)	6.111232 (S)	2.160369 t(0.05;13)
Homog. variances	0.547595 (NS)	0.6838 C(0.05;5;2)
Existence pente (FISHER)	2412.081716 (HS)	17.81542 F(0.001;1;13)

S: Valeur Significative au risque considéré
HS: Valeur Hautement Significative au risque considéré
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Remarque : Les ordonnées a l'origine ne sont pas comparables a « 0 » donc, il est préconisé de lancer une gamme d'étalonnage pour chaque dosage.

La méthode de dosage est **linéire**.

VIII.3.c. Etude de l'exactitude:

A-Calcul :

On a pris comme référence la gamme étalon pour la réalisation de l'ensemble de ces testes statistiques :

Elle est évaluée à l'aide des tests statistiques suivants :

- Homogénéité des variances.
- Test de validité des moyennes.
- Estimations des recouvrements moyens.

A.1-Recouvrement : (référence : Droite de régression)

Grpe	Série	concentration (mg/l)	Surface (sans unité)	Qté retrouvée (mg/l)	Recouvr. (%) Yij	Variances
2	1	2	207746	2.114791	105.739539	7.700973
2	2	2	209416	2.136834	106.841704	
2	3	2	236320	2.220029	111.001444	
4	1	4	497252	3.838812	95.970295	1.820197
4	2	4	475119	3.813174	95.329349	
4	3	4	485212	3.735197	93.379914	
6	1	6	840570	5.883286	98.054760	1.068996
6	2	6	814137	5.952064	99.201060	
6	3	6	829031	5.828247	97.137445	
8	1	8	1239311	8.257806	103.222573	1.131925
8	2	8	1155414	8.105205	101.315068	
8	3	8	1226325	8.246834	103.085425	
10	1	10	1515965	9.905293	99.052926	0.191560
10	2	10	1454287	9.990817	99.908173	
10	3	10	1508433	9.964209	99.642091	

Qté retrouvée=(Surface-a)/b
a(1)=-147379.966; a(2)=-129276.193; a(3)=-128357.412
b(1)=167924.869; b(2)=158501.8675; b(3)=164266.968

A.2-Test d'Homogénéité des variances :

Grpe j	2	4	6	8	10
nj	3	3	3	3	3
S^2j	7.700973	1.820197	1.068996	1.131925	0.19156
mj	107.8609	94.893186	98.131088	102.54102	99.534396
CVj (%)	2.5728	1.4218	1.0536	1.0376	0.43972

Somme des variances = 11.913651
Variance max. = 7.700973
C.calculé = 0.646399
C(0.05;5;2) = 0.6838 (NS)
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si C calculé n'est pas significatif, les variances des différents groupes peuvent être considérées homogènes au risque considéré.

A.3-Test de validité des moyennes :

	DDL	Somme des carrés	Variances	F calculé	Niv. signif. (Risque alpha)
Var. tot.	14	312.687185			
Var. inter-grpes	4	288.859883	72.214971	30.31 (S)	0
Var. intra-grpes	10	23.827302	2.382730		

F(0.05;4;10) = 3.47805
S: Valeur Significative au risque considéré

Si F calculé n'est pas significatif, les variations des observations entre les différents groupes peuvent être considérées comme dues aux erreurs expérimentales, au risque considéré.

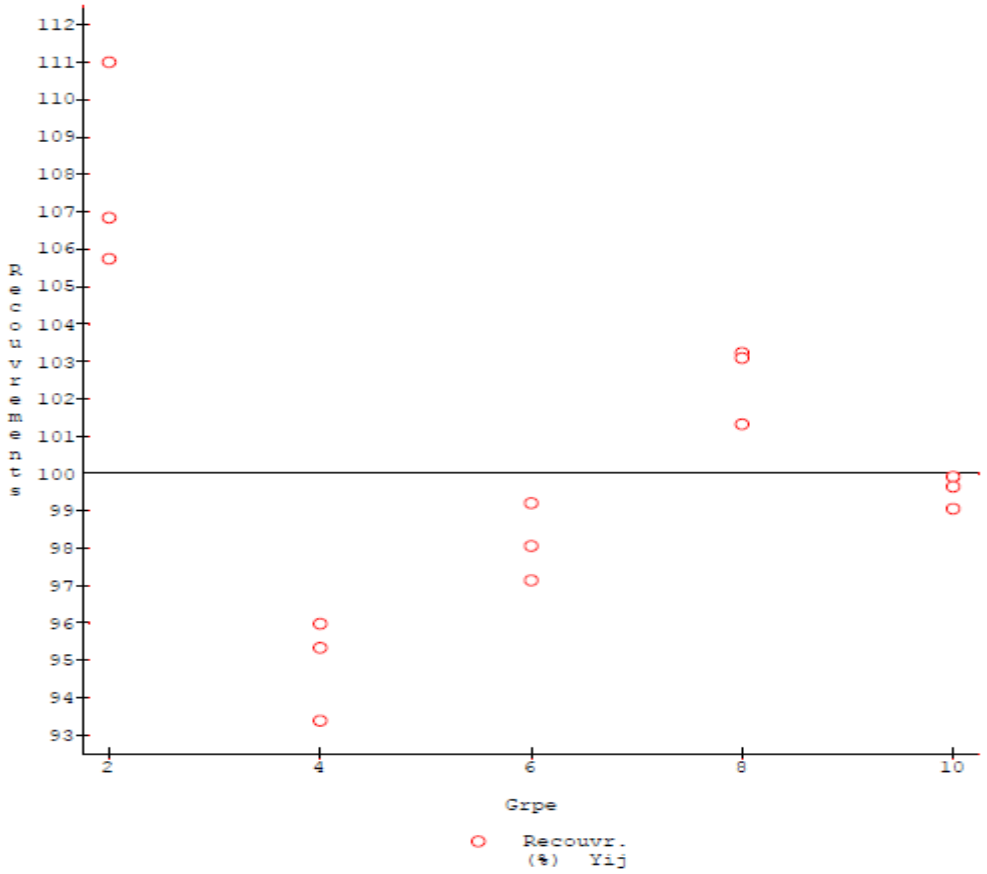
A.4-Recouvrement moyen : (référence : droite de régression)

Moyenne des recouvrements	Intervalle de confiance (0.95)
100.59212	[97.974962 ; 103.20927]

m = Yij/N +/- t.St/SQRT(N)
N = 15
St = Ecart-type des recouvrements Yij
t(0.05;14) = 2.144787

L'intervalle de confiance du recouvrement moyen devrait contenir la valeur 100% .

A.5-Graphique des résidus :



B-Conclusion :

La méthode est exacte.

VIII.3.d. Etude de la fidélité :

A-Données de références :

Série	Essai	[C] mg/l	Surface
1	1	6	813612
1	2	6	813156
1	3	6	807802
1	4	6	812998
1	5	6	819261
1	6	6	813633
2	1	6	799999
2	2	6	797843
2	3	6	799411
2	4	6	797108
2	5	6	788130
2	6	6	786671
3	1	6	827778
3	2	6	828967
3	3	6	822478
3	4	6	823931
3	5	6	827053
3	6	6	822748

B-Calculs :

B.1-Recouvrement : (référence : la droite de régression)

Série	Essai	concentration (mg/l)	Surface (sans unité)	Qté retrouvée (mg/l)	Recouvr. (%) Yij	Variances
1	1	6	813612	5.722750	95.379159	0.130046
1	2	6	813156	5.720034	95.333901	
1	3	6	807802	5.688151	94.802512	
1	4	6	812998	5.719093	95.318219	
1	5	6	819261	5.756390	95.939826	
1	6	6	813633	5.722875	95.381243	
2	1	6	799999	5.862866	97.714432	0.383505
2	2	6	797843	5.849264	97.487725	
2	3	6	799411	5.859156	97.652603	
2	4	6	797108	5.844626	97.410439	
2	5	6	788130	5.787983	96.466392	
2	6	6	786671	5.778779	96.312976	
3	1	6	827778	5.820619	97.010314	0.079745
3	2	6	828967	5.827857	97.130951	
3	3	6	822478	5.788354	96.472572	
3	4	6	823931	5.797200	96.619994	
3	5	6	827035	5.816096	96.934929	
3	6	6	822748	5.789998	96.499966	

Qté retrouvée=(Surface-a)/b
a(1)=-147379.966; a(2)=-129276.193; a(3)=-128357.412
b(1)=167924.869; b(2)=158501.8675; b(3)=164266.968

B.2-Test d'Homogénéité des variances :

Grpe j	1	2	3
nj	6	6	6
S^2j	0.130046	0.383505	0.079745
mj	95.359143	97.174094	96.778121
CVj (%)	0.37817	0.63729	0.29179

Somme des variances = 0.593297
Variance max. = 0.383505
C.calculé = 0.646397
C(0.05;3;5) = 0.7071 (NS)
NS: Valeur Non Significative au risque considéré

Si C calculé n'est pas significatif, les variances des différents groupes peuvent être considérées homogènes au risque considéré.

B.3-Etude statistique :

Paramètre calculé	Symbole	Formule de calcul	Valeur
Nbre de séries	k		3.000000
Somme des moy.	T1	Somme nj.mj	1735.868154
Somme des carrés des moy.	T2	Somme nj.mj²	167413.053513
Nb. tot. de mesures	T3	Somme nj	18.000000
Somme des carrés des effectifs	T4	Somme nj²	108.000000
Somme des variances	T5	Somme [(nj-1).S²j]	2.966484
Var. de répétabilité	S²r	T5/(T3-k)	0.197766
Var. inter-groupes	S²g	(1)	0.877762
Var. de fidélité intermédiaire	S²R	S²r + S²g	1.075528
Moy. générale	M	T1/T3	96.437120

(1) [((T2.T3)-T1²) / (T3(k-1)) - S²r] . [(T3(k-1)) / (T3²-T4)]

Note: Une valeur négative de S²g est remplacée par 0 pour le calcul de S²R

B.4-Coefficient de variances :

Paramètre calculé	Symbole	Formule de calcul	Valeur (%)
Coef. de variation de répétabilité	CVr	100.Sr/M	0.46114
Coef. de variation de fidélité intermédiaire	CVR	100.SR/M	1.0754

C-Conclusion :

La méthode est fidèle, car les coefficients de variance sont inférieurs à 2%.

VIII.3.e. Etude de la limite de détection et de quantification :

A/ Approche utilisant la droite d'étalonnage :

Rappelons l'équation de la droite de régression dans le domaine de concentration allant de 2 à 10 mg/l : **y = 163565 x - 135005**.

Intervalle de mesure	E_0	LD (mg/l)	LQ (mg/l)
2-10 mg/l	15895,88	**0,28**	**0,95**

Tableau N°40 : les résultats des calculs sont regroupés

B/ approche utilisant le bruit de fond :

Six blanc ont été lancés et serviront à la détermination des seuils de détection et de quantification.

Pour chaque blanc, on isole une fenêtre centrée sue le temps de rétention de la molécule ([3,5- 4,5] minutes , vu que le temps de rétention de la Thioridazine est de 4,12 min), et on détermine la moyenne des surfaces des pics intégrés dans cette fenêtre .

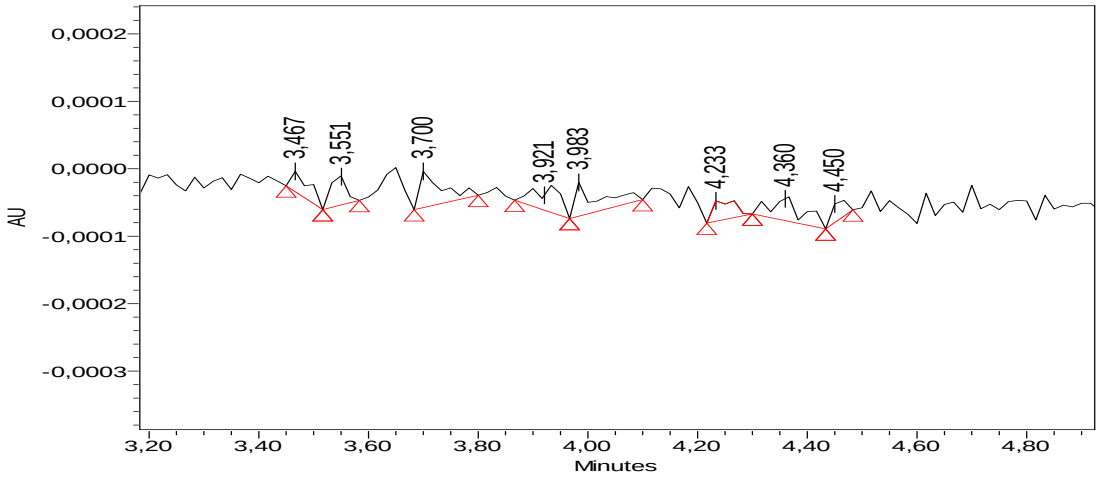


Figure N°44 : Du blanc :

Le tableau suivant donne la surface des pics intégrés pour chaque blanc ainsi que la moyenne M des six blancs.

N° Blanc	surface moyenne
Blanc n°1	153,88
Blanc n°2	106,77
Blanc n°3	194,75
Blanc n°4	141,25
Blanc n°5	76,82
Blanc n°6	153,87
Moyenne 6 blanc M	**137,89**
Ecart type	**37,535292**

Tableau N°41: Détermination du bruit de fond d'un blanc d'analyse

Surface moyenne et écart type

L'équation de la droite régression : **y = 163565 x - 135005**.

R= 1/a= 6,114 . 10^{-6}

donc :

la limite de détection qualitative : LD = 0,0025 mg/l

la limite de Détection quantitative : LQ = 0,008 mg/l

VIII.3.f. Etude de la Sensibilité :

Paramètres	Symbole	Valeur
Pente	b	163564.568167
Ecart-type expérimental	SE	27291.180844
Nb. degrés de liberté	DDL	10.000000
Risque	alpha	0.050000
t(0.975;10)		2.228139
Risque	beta	0.050000
t(0.95;10)		1.812461
Sensibilité (mg/l)	X1 - X2	0.953441

X1 - X2 = [t(1-alpha/2) + t(1-beta)] . SE . SQRT(2) . (1/b)

- Récapitulatif des performances de la technique de dosage :

<table>
<tr><th colspan="4">Linéarité</th></tr>
<tr><th>Intervalle de mesure</th><th>Coefficient de corrélation</th><th>Pente</th><th>Ordonnée à l'origine</th></tr>
<tr><td>[2 - 4 – 6 – 8 - 10] mg /l</td><td>0,9973</td><td>163564</td><td>-135004</td></tr>
<tr><th colspan="4">Fidélité</th></tr>
<tr><th colspan="2">Répétabilité</th><th colspan="2">Répétabilité intermédiaire</th></tr>
<tr><td colspan="2">CVr= 0,461 %</td><td colspan="2">CV R = 1,075 %</td></tr>
<tr><th colspan="4">Limite de détection et de quantification</th></tr>
<tr><th colspan="2">Approche par la droite d'étalonnage</th><th colspan="2">Approche par bruit de fond</th></tr>
<tr><td>LD = 0,28 mg/l</td><td>LQ = 0,95 mg/l</td><td>LD = 0,0025 mg/l</td><td>LQ = 0,008mg/l</td></tr>
<tr><th colspan="4">Sensibilité</th></tr>
<tr><td colspan="4">0,953 mg/l</td></tr>
</table>

Tous les paramètres sont **vérifiés**, la méthode de dosage de la thioridazine par HPLC est considérée comme **validée**.

Remarque : Les ordonnées a l'origine ne sont pas comparables a « 0 » donc, il est préconisé de lancer une gamme d'étalonnage pour chaque dosage.

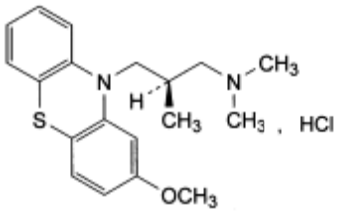
I. Discussion :

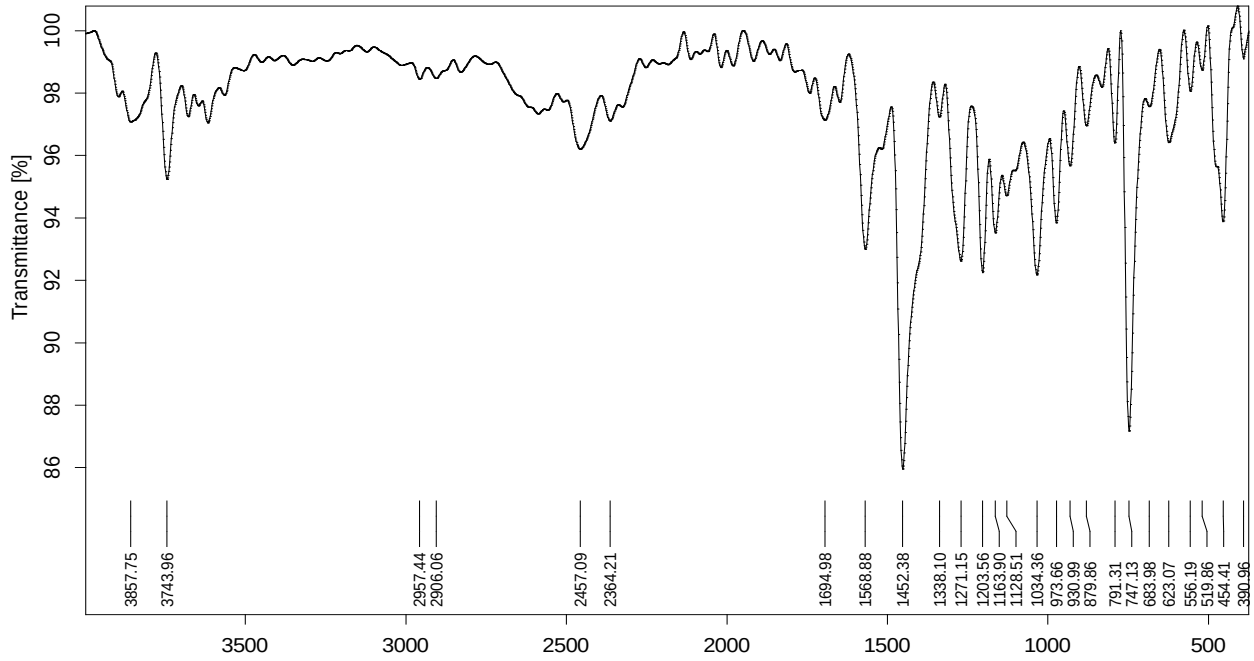
Nous pouvons conclure à la validité de l'usage de la chromatographie liquide haute performance muni d'un détecteur à barrette de diodes dans le dosage des phénothiazines en se basant sur ce traitement statistique qui inclut des tests fondés sur des calculs (le logiciel AVA) [43].

III.I-Identifications spectrales :

III.I.1-Spectres I.R :

1.a-Spectre IR du Levomépromazine





Spectre N°01 : Levomépromazine

- **COMMENTAIRE :**

Selon la structure chimique du composé étudié, certaines fréquences de vibrations caractéristiques peuvent se prononcer sur le spectre IR.

⇒ Inventaire des différents groupements et liaisons chimiques :

- C-H du groupement (CH_3).
- C-H du groupement ($O-CH_3$).
- C-H de l'aromatique.
- C-S-C du noyau de base des phénothiazines.
- C=C de l'aromatique.

⇒ selon le spectre IR, on distingue 2 zones :

I-(4000-1600 cm^{-1}) : mise en évidence des groupements fonctionnels ⇒ vibrations de valence.

II-(2906 et 2957 cm^{-1}) ⇒ vibrations de valence du CH_3. (C-H).

- **<u>Région des empreintes digitales</u> :**

1600 cm^{-} - 400 cm^{-1} : vibrations de déformation, ne peuvent pas exister sans les vibrations de valence associées.

- ✓ 747 cm^{-1} ⇒ C-S-C.
- ✓ 1568 cm^{-1} ⇒ C = C aromatique
- ✓ 1452 cm^{-1} ⇒ (C-H) du CH_3 (C-H) du CH_2

} Vibrations de déformation

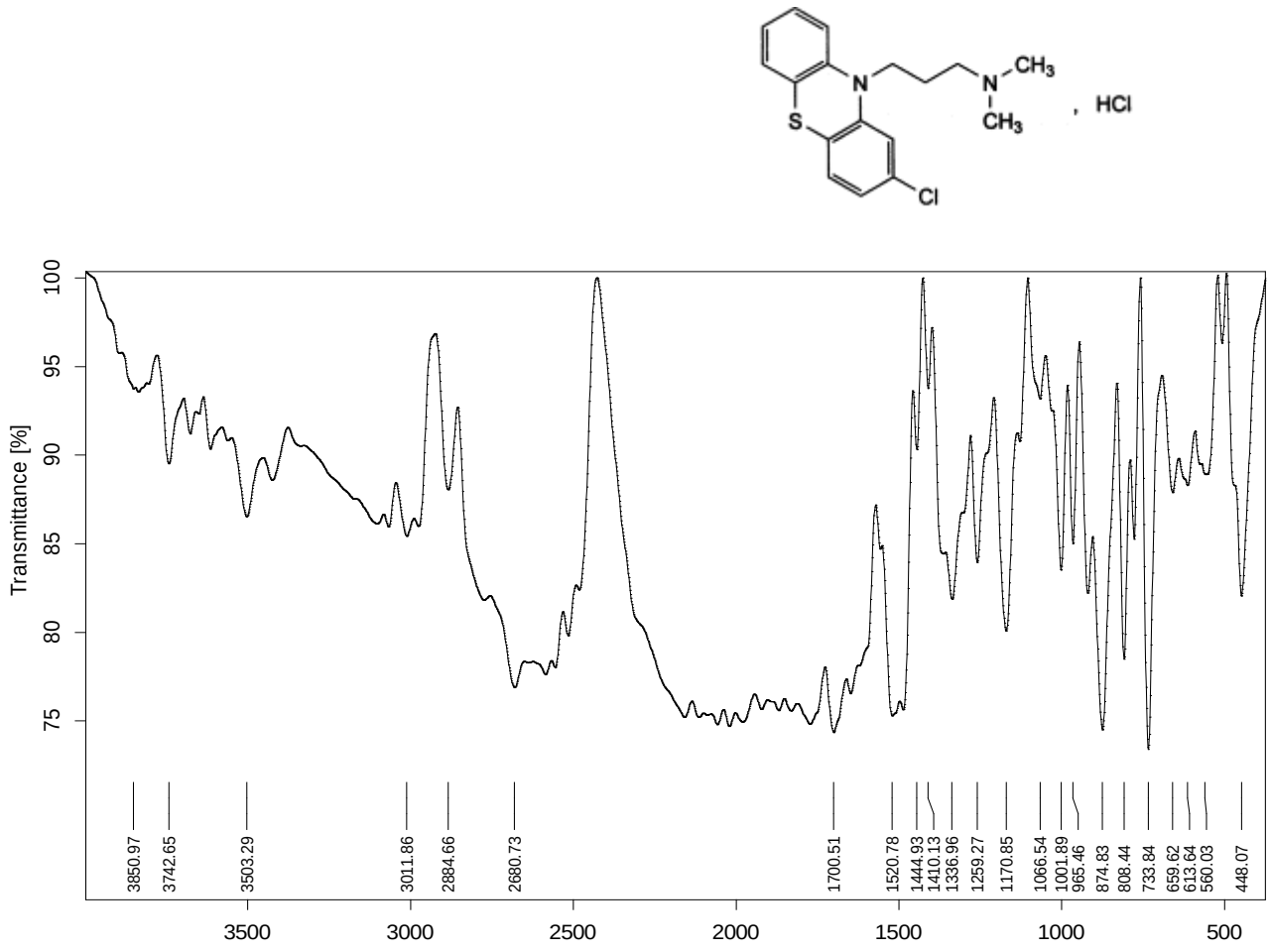
- ✓ 700cm^{-1} – 800 cm^{-1} ⇒ C-H de l'aromatique.

-En effet, l'infrarouge moyen n'est qu'un diagnostic d'orientation dans la démarche de l'identification structurale, d'autres techniques spectrales méritent être exploitées à ce sujet.

-Le recours à des bibliothèques spectrales d'infrarouge est la méthode la plus utilisée. A condition d'utiliser des bibliothèques certifiées par des organismes officiels.

-Dans notre étude, on s'est limité à l'utilisation des tables d'IR, et d'en déduire l'attribution des pics apparaissant sur le spectre.

1.b-Spectre IR du Chlorpromazine



Spectre N°02 : Chlorpromazine

- **COMMENTAIRE :**

*Sur le plan structural, et comparativement à son homologue « Levomépromazine », pas de grandes différences :

-Absence d'un CH_3 greffé sur la chaine latérale.

-Substitution d'un (OCH_3) par un (C).

*Sur le plan spectre IR, de grandes différences, qui ont pour origine 2 causes :

-Changement structural.

-Utilisation d'un échantillon relativement plus concentré.

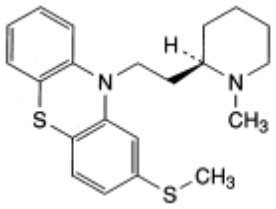
$\Rightarrow$ Ceci à contribué à donner naissance à un spectre d'aspect riche en pics, et d'intensités importantes.

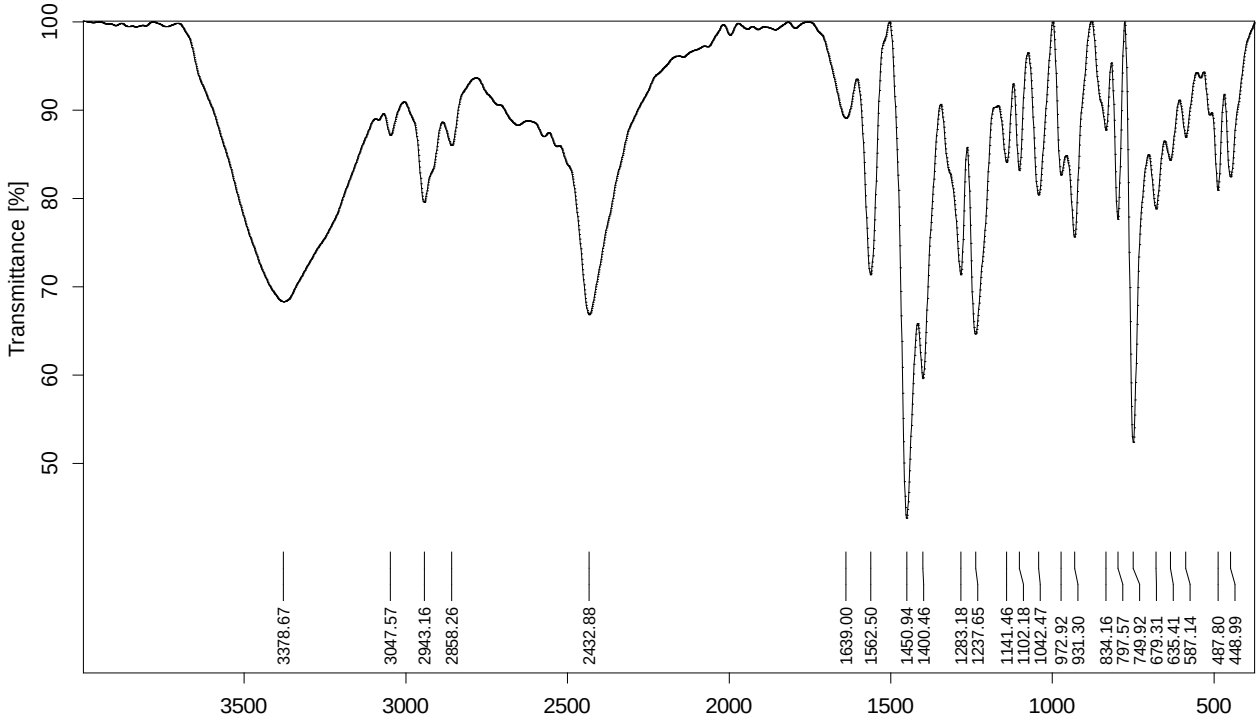
  - Par contre, certaines groupements et liaisons du noyau de base sont marqués par des pics dont les fréquences sont retrouvées sur les 2 molécules.

- **<u>Région des groupements fonctionnels</u> :**

-3011cm^{-1} $\Rightarrow$ vibrations de valence du C-H (groupement CH_3).

1.c-Spectre IR de thioridazine





Spectre N°03 : Thioridazine

- **COMMENTAIRE :**

*Sur le plan structural, nette différence par rapport aux 2 autres molécules (Lévomépromazine et la chlorpromazine).

*Sur le plan structural, présence des pics caractéristiques, toujours présents chez les phénothiazines, avec d'autres pics spécifiques à la thioridazine.

I-<u>Région groupements fonctionnels</u> : (Vibration de valence)

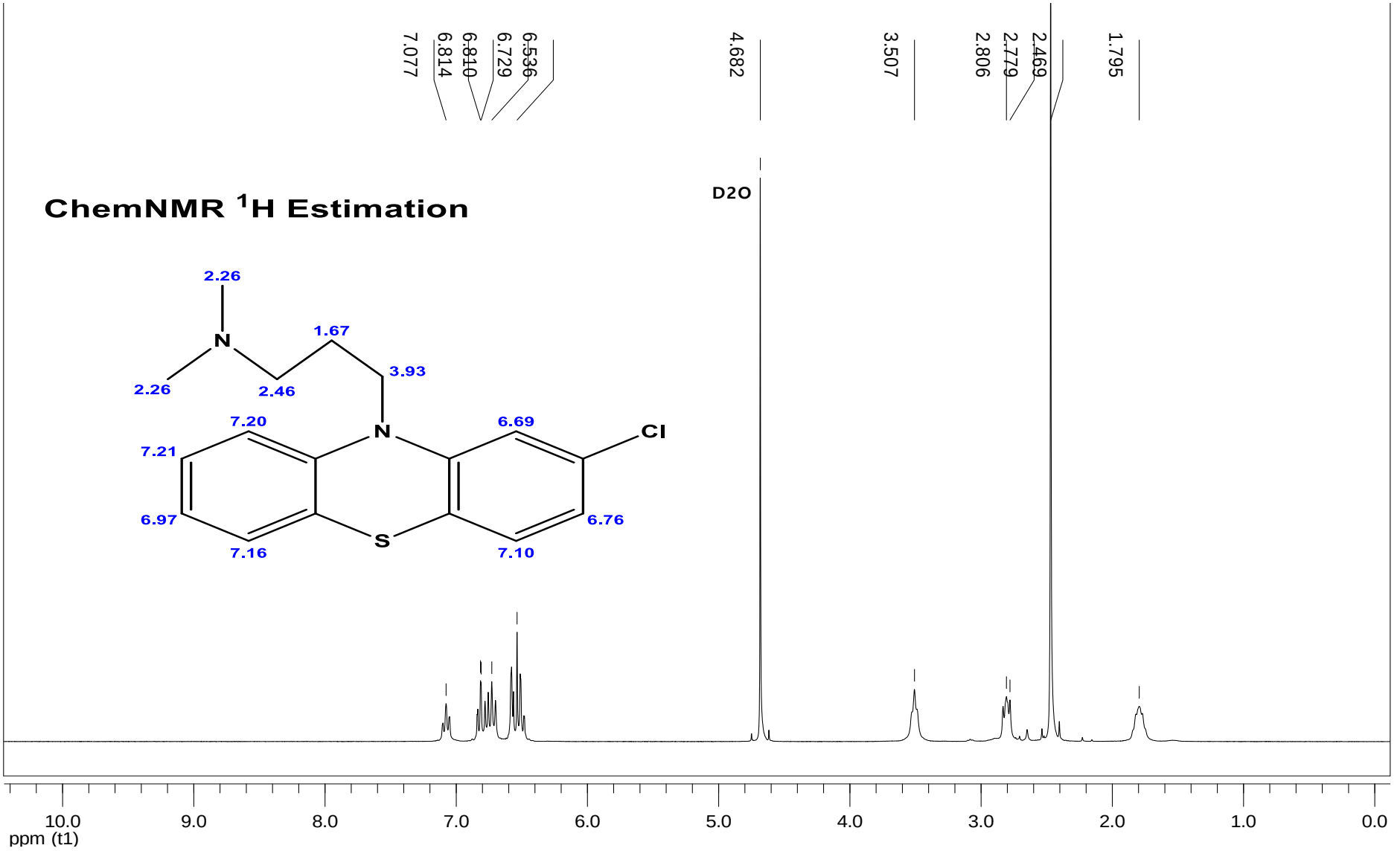
- ✓ 3378 $cm^{-1} \Rightarrow$?
- ✓ 3047 $cm^{-1} \Rightarrow$ C-H de l'aryle.
- ✓ 2943 – 2858 $cm^{-1} \Rightarrow$ vibrations de valence du C-H du (CH_3).
- ✓ 2432 $cm^{-1} \Rightarrow$?

II-<u>Région des empreintes digitales</u> : (Vibrations de déformation)

- ✓ 1562 cm-1 $\Rightarrow$ C = C aromatique.
- ✓ 1450 cm-1 $\Rightarrow$ C – H des groupements (CH2) et (CH3).
- ✓ 700-800 cm-1 $\Rightarrow$ C-H aromatique.
- ✓ 749 cm-1 $\Rightarrow$ C-S-C.

III.I.2 –Spectres R.M.N :

2.a-L'apport de la RMN à l'identification moléculaire de la chlorpromazine :



Spectre N°04 : Spectre RMN ^{1}H de Chlorpromazine dans le D_2O (RMN 300MHZ Avance Bruker)

- **COMMENTAIRE :**

<u>Spectre RMN – Chlorpromazine</u> :

- Les principaux signaux et leurs déplacements chimiques sont : de 1,79 ppm à 7,07ppm
- La structure la molécule est illustrée par le déplacement chimique de chaque groupement.

- **Interprétation : Selon Estimation Chem Office NMR**

Chaine Latérale :

$$\emptyset - N - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N < \begin{matrix} CH_3 & ② \\ CH_3 & ② \end{matrix}$$

④ ① ③

-Ordre de blindage :

-Le CH_2 ① est le plus blindé, centre riche en protons adjacents. (4H) ⇒ 1,67ppm.

-Le CH_3 ② vient en seconde place ⇒ 2,26 ppm.

-Le CH_2 ③ a (2H) comme voisins ⇒ 2,46 ppm.

-Le CH_2 ④ est le plus déblindé ⇒ 3,93 ppm.

-Selon le résultat expérimental :

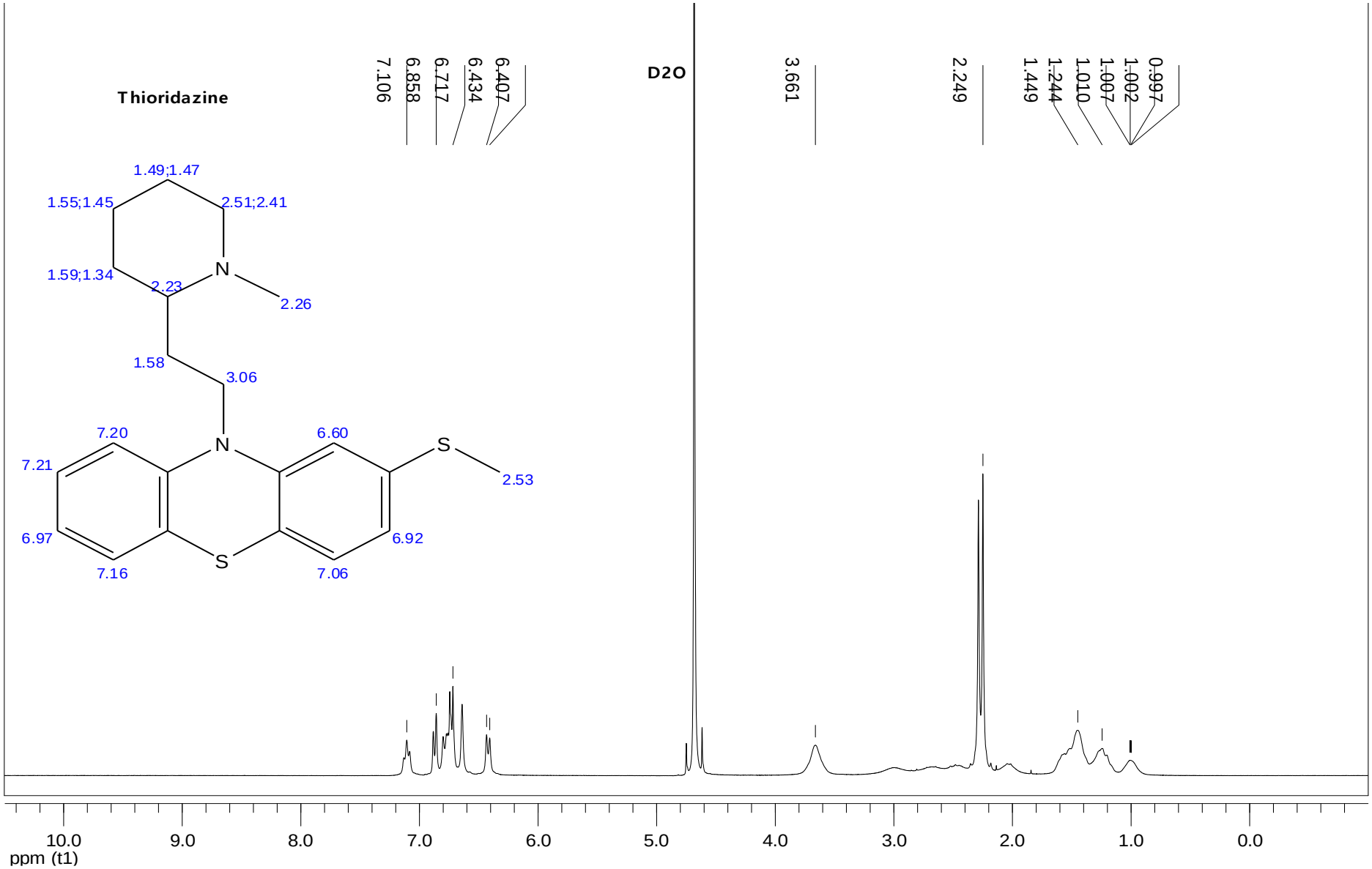
① ⇒ 1,795 ppm.

② ⇒ 2,469 ppm.

③ ⇒ 2,779 ppm.

④ ⇒ 3,507 ppm.

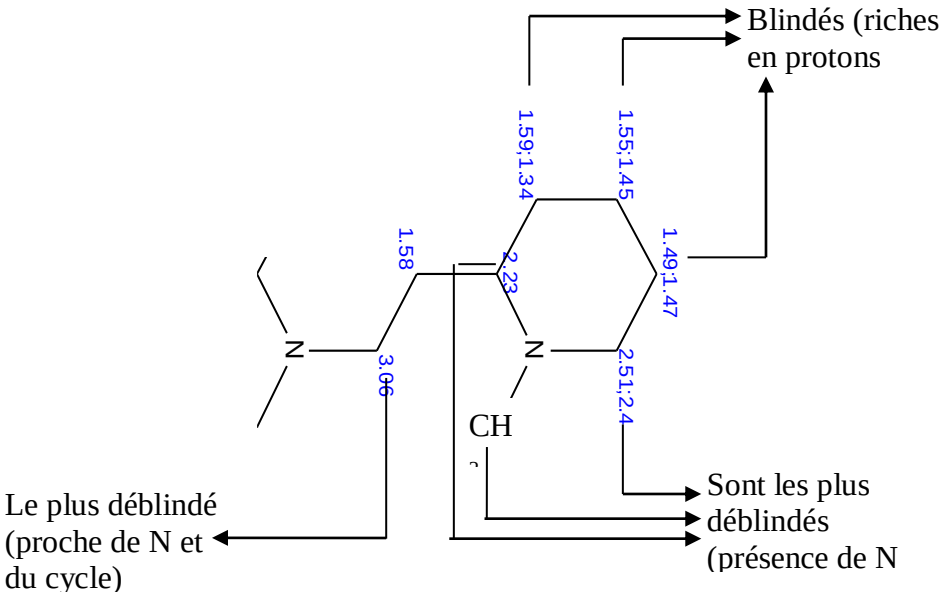
2.b-L'apport de la RMN à l'identification moléculaire de la thioridazine:



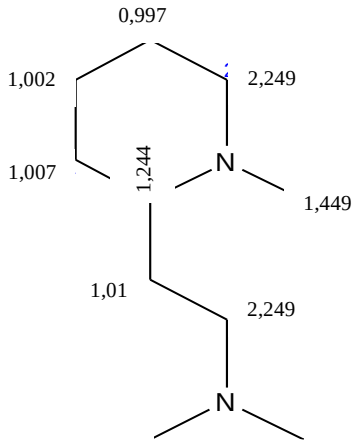
Spectre N°05 : Spectre RMN ^{1}H de Thioridazine dans le D_2O (RMN 300MHZ Avance Bruker)

- **Commentaire et interprétation : Estimation Chem Office NMR**

Chaine Latérale :



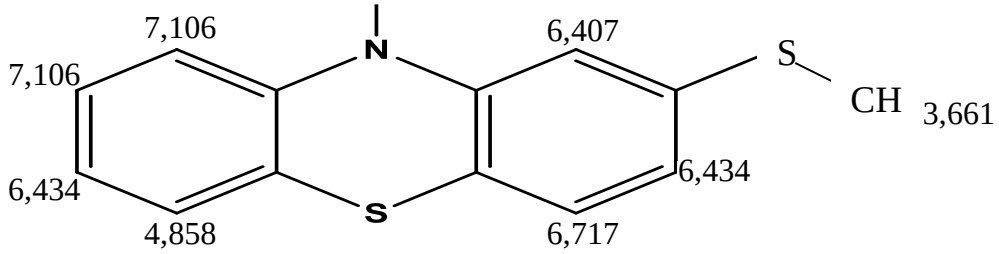
- **Selon le résultat expérimental :**
  - **Les déplacements chimiques sont :**



  - **Noyau de base : Estimation Chem Office NMR**
  - Un groupement caractéristique est celui du CH_3 greffé sur le soufre $\Rightarrow$ 2,53ppm
  - Le raisonnement est semblable à la chlorpromazine.

En ce qui concerne l'attribution des pics (Blindage et déblindage).

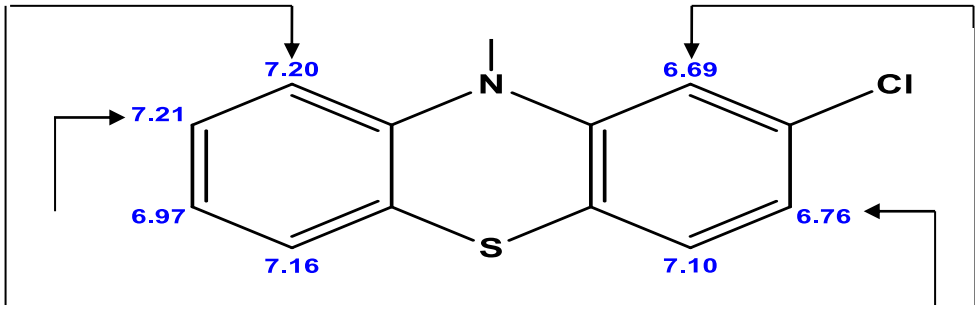
➢ **Résultat expérimental :**



Spectre RMN – Théoridazine

- **<u>Selon estimation chem office NMR</u> :**

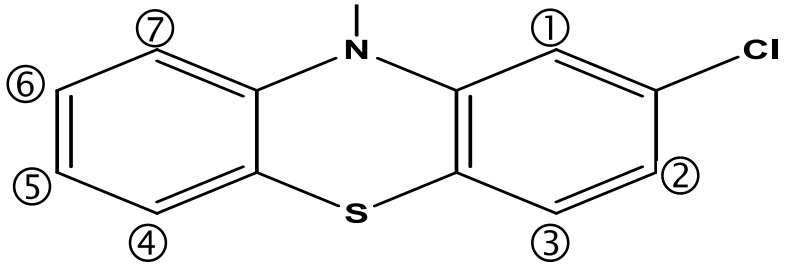
Noyau de base :



Les plus déblindés
(Loins des groupements électronégatifs)
⇒7,20 ppm
⇒7,21 ppm
Dû à la mésomérie du cycle.
(Création d'un champs B_0 induit qui déblinde encore plus).

Les plus blindés
Cl ≡ Electronégatif
⇒ Blinde les « CH » adjacents
⇒6,69 ppm
⇒ 6,76 ppm

- **Selon le résultat expérimental :**



① et ② ⇒ 6,536 ppm.
⑤ ⇒ 6,729 ppm
③et ④ ⇒ 6,810 ppm
⑥ ⇒ 6,814 ppm
⑦ ⇒ 7,077 ppm

L'utilisation de la RMN permet de déterminer la structure détaillée des principes actifs.

L'appareil utilisé est un « spectromètre » de RMN 300 MHZ« Bruker Avance ».

Les produits sont dissous dans 0,5 ml de solvants deutérié (CD cl_3, D_2O, Acétone – d_6).

Les spectres sont enregistrés après 2 minutes.

- **<u>Région des empreintes digitales</u> : (Vibrations de déformation)**
  - ✓ 733 cm^{-1} ⇒ C-S-C.
  - ✓ 700-800 cm^{-1} ⇒ C-H de l'aromatique.
  - ✓ 1520 cm^{-1} ⇒ C = C aromatique.
  - ✓ 1444 cm^{-1} ⇒ C-H des groupements (CH_2) et (CH_3).

III.I.3-Discussion :

Nous avons effectué des mesures directes et sélectives de la concentration pour déceler les points de fin de titrage de la matière première a usage thérapeutique.

III.I.4-Conclusions et perspectives :

Une les méthodes d'identifications des matières premières sélectionnées. Nous sommes ensuite intéressés au contrôle de qualité : s'agit t'il d'autres tests analytiques qui développent l'industrie pharmaceutique en Algérie.

*Les méthodes spectroscopiques utilisées ont contribué largement à l'identification structurale.

*L'infrarouge nous a permis de mettre en évidence les groupements fonctionnels, ainsi que les liaisons chimiques essentielles au noyau de base des phénothiazines.

*De faibles variations structurales s'expriment par de grandes modifications dans la zone des empreintes digitales des spectres étudiés ; ceci explique aussi que les référentiels (comme la pharmacopée BP 2009), ne traite que la partie empreintes digitales dans les spectres IR présents dans cette pharmacopée.

*La résonance magnétique nucléaire du proton présente un considérable apport en information et de confirmation structurale.

*La méthodologie suivie est telle que les données expérimentaux sont en concordance avec les estimations fournies par le logiciel chem NMR.

L'utilisation du spectromètre Bruker 300 MHz a permis d'avoir des spectres de bonne résolution et de précision au 1/1000 des déplacements chimiques.

D'autres techniques méritent d'être exploitées, nous citerons :

***La spectrométrie de masse :**

- ✓ Un moyen d'élucidation structurale.
- ✓ Confirme le poids moléculaire.
- ✓ Evalue les différents fragments issus de la molécule.
- ✓ Renseigne sur la stabilité de la structure (rigidité).
- ✓ Formule brute (spectrométrie haute résolution).

⇒Conjugué à la chromatographie : LC/MS

→Caractérisation des impuretés.

***La RMN ^{13}C :**

- On avait vu que la RMN ^{1}H nous a renseigné sur l'environnement en protons des molécules étudiées.
- La RMN ^{13}C, nous apporte le complément d'information sur le squelette de la molécule (avec les différentes variantes COESY, NOESY, DEPT, INEPT…..etc).

***L'approche infrarouge :**

Technique puissante, permettant d'exploiter les bandes harmoniques, qui sont plus larges et qui permettent un dosage quantitatif chose qu'on ne pouvait pas faire avec l'infrarouge moyen.

Mais nécessité de traité les informations par chimiométrie [44].

III.II-Contrôle de qualité :

Le contrôle de qualité du produit fini se fait au laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques à Alger procède selon le protocole suivant : *Analyse pratique du médicament.*

III.II.a-Gélules :

1.1-Essai d'uniformité de masse

1.1.a-Principe : pesée individuelle de 20 gélules

1.1.b-Matériel et méthode

- balance de sensibilité adaptée,
- pesez une capsule pleine,
- sans perdre de fragments de l'enveloppe, ouvrez et videz la gélule,
- pesez l'enveloppe et calculez la masse du contenu par différence,
- répétez l'opération sur les 19 autres gélules.

1.1.c-Normes : la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau ci-dessous, mais la masse d'aucune unité ne peut

s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Masse moyenne	Ecarts limites en pourcentage de la masse moyenne
<300 mg	10
>300 mg	75

1.1.d-Commentaire :

- Essai Inscrit à la Pharmacopée, simple et nécessitant peu de matériel. II permet de vérifier la bonne aptitude à l'écoulement et l'homogénéité de la granulométrie du mélange.

- Le nombre d'essais à réaliser sur une fabrication est fonction de la taille du lot (nombre d'unités fabriquées) et des conditions opératoires (capacité du mélangeur, taille du gélulier).

- Pour les très petits lots (comme par exemple une préparation magistrale pour un malade), une adaptation de l'essai doit être réalisée pour éviter son caractère destructif. Dans ce cas, en pesant 20 gélules pleines individuellement et 20 gélules vides, on obtient par différence la masse du contenu de 20 gélules.

1.2-Essai d'uniformité de teneur

Pharmacopée Française X^{e} édition (V.5.2.2.)

1.2.a-Principe : Détermination de la teneur individuelle en principe actif par rapport à la teneur **moyenne.**

1.2.b-Matériel et méthode

- Méthode analytique appropriée au principe actif.

- Sur 10 gélules prélevées au hasard et dosage individuel du principe actif.

1.2.c-Normes

La préparation satisfait à l'essai si une seule gélule s'écarte des limites de 85 à 115 pour cent de la teneur moyenne et si aucune ne s'écarte pas des limites de 75 à 125 pour cent.

Si la teneur de 3 unités au plus s'écarte des limites de 85 à 115 pour cent de la teneur moyenne et si aucune ne s'écarte des limites de 75 à 125 pour cent de la teneur moyenne, prélevez 20 autres unités.

La préparation satisfait à l'essai si les teneurs individuelles de 3 unités au plus dans les 30 unités s'écartent des limites 85 à 115 pour cent et si aucune ne s'écarte des limites de 75 à 125 pour cent de la teneur moyenne.

1.2.d-Commentaire

- Essai obligatoire pour les gélules dont la teneur en principe actif est inférieur à 2 mg ou dans lesquelles le principe actif représente moins de 2 pour cent de la masse totale.

- Essai significatif de la bonne répartition du principe actif dans le mélange de poudre.

- Le nombre d'unités à doser est à adapter en fonction de la grandeur du lot fabriqué.

1.3-Essais de libération

1.3.a- Essai de désagrégation

Pharmacopée Française X^{e} édition (V.5.1.1.)

A-Principe : Mesure de l'aptitude de la gélule à se désagréger en milieu liquide dans un temps prescrit.

B-Matériel et méthode

L'appareil est décrit par la Pharmacopée et est identique à celui des comprimés. Il se compose d'un cylindre muni de 6 tubes subissant un mouvement alternatif vertical.

L'ensemble est plongé dans de l'eau à 37 °C.

Pour un essai, une gélule est placée dans chacun des tubes.

C-Normes

- Les gélules doivent se déliter en moins de 30 minutes.

- Pour le cas particulier des gélules gastrorésistantes (gélules de fluorure de sodium par exemple), la Pharmacopée impose une absence de désagrégation

pendant 2 heures en milieu HCI 0,1 N et un délitement en moins de 60 minutes dans un tampon phosphate pH **6,8.**

D-Commentaire

- Essai obligatoire nécessitant un matériel peu coûteux et parfaitement codifié.

- Rend compte de la première étape nécessaire pour la libération du principe actif.

1.3.b-Essai de vitesse de dissolution

Pharmacopée Française X^{e} édition (V.5.4. et V.5.4.A.)

A-Principe : Mesure de la cinétique de dissolution d'un principe actif dans un milieu donné à partir d'une forme galénique.

B-Matériel et méthode

Il existe de très nombreux appareils.

La Pharmacopée Française en a retenu trois ; dans un premier temps (juillet 1987), l'appareil à palette tournante et l'appareil à panier tournant — et en Janvier 1990, la méthode à cellule à flux continu (figure n°1).

Les conditions opératoires doivent être précisées. Les principales portent sur le milieu de dissolution : volume et composition (eau distillée, milieux gastrique et intestinal artificiels) ; la vitesse d'agitation de la palette ou du panier (de 50 à 120 rotations par minute en général), le débit pour la cellule à flux continu (entre 0,3 et 3 litres par heure), le mode de prélèvement, le nombre d'essais (généralement 6), l'intervalle de prélèvement.

Le principe actif est dosé à l'aide d'une méthode analytique appropriée.

C-Normes

Elles varient selon la nature de la forme galénique et le type d'action attendue.

Pour les formes à libération immédiate, la vitesse de dissolution du principe actif devra être la plus rapide possible.

On pourra alors se fixer des limites à ne pas dépasser,

Par exemple 60 % du principe actif dissous en moins de 30 minutes,

Au contraire pour les formes à libération prolongée, un étalement de la dissolution du principe actif est recherché.

D-Commentaire

Cet appareillage est rarement présent en pharmacie hospitalière. Cependant cet essai est Important à réaliser au cours de la mise au point de formes à action Immédiate pour les principes actifs peu solubles.

En effet, dans ce cas, la vitesse de dissolution est très souvent le facteur limitant de la biodisponibilité.

De nombreux facteurs peuvent influencer la vitesse de dissolution. Les principaux sont la solubilité et la taille des particules du principe actif et la nature des excipients.

Ces principales applications en pharmacie hospitalière concernent donc la mise au point de gélules avec des principes actifs peu solubles et la réalisation de gélules à usage pédiatrique.

III.II.2-AUTRES FORMES SOLIDES :

Les autres formes solides destinées à la voie orale font l'objet de préparations limitées à l'hôpital.

Il est toutefois possible d'avoir à fabriquer des cachets et des pilules (formes tombées en désuétude) ou des mélanges de poudres mis en sachets ou en paquets.

Les cachets, pilules et poudres font l'objet de monographies générales à la Pharmacopée Française X^{e} édition.

Les essais galéniques à effectuer sont les suivants :

2.1-Essai d'uniformité de masse

II est à réaliser pour ces trois formes galéniques.

Le principe est identique à celui décrit pour les gélules.

Pour les cachets et les poudres sous forme unidose, les normes à respecter sont identiques à celles des gélules.

Pour les pilules, il n'est pas précisé de valeurs limites dans les monographies générales.

2.2-Essai d'uniformité de teneur

Il est à effectuer pour les poudres en dose unitaire selon la même méthodologie que les gélules.

2.3-Essai de désagrégation

Pour les pilules, l'essai est identique à celui des gélules, mais le temps limite de désagrégation est fixé à 15 minutes (comme les comprimés).

Pour les cachets, la méthode est différente et simplifiée : immergé dans de l'eau à 37 °C, le cachet doit libérer son contenu en moins de 30 minutes.

2.4-Granulométrie

Cet essai est à effectuer pour les poudres.

2.4.a-Principe

La Pharmacopée propose l'utilisation de la méthode du tamisage ou tout autre méthode appropriée.

2.4.b-Matériel et méthode

Dans la monographie sur le tamisage (V.5.5.1. juillet 1987), la finesse d'une poudre est caractérisée par rapport aux tamis à l'aide soit d'un seul numéro soit de deux numéros de tamis. Dans le cas d’un seul numéro, le tamis correspondant doit laisser passer au maximum 97% de la poudre.

Dans Io cas do 2 numéros, le numéro le plus grand correspond au tamis qui laisse passer au minimum 95 % de la poudre et le numéro le plus petit à celui qui laisse passer au maximum 40 % de la poudre.

L'appréciation des quantités est effectuée par pesée après tamisage.

Les tamis à employer sont fonction de la finesse de la poudre. II en existe une gamme très large caractérisée par l'ouverture des mailles.

On peut citer les tamis : 1 000, 710, 500, 355, 250, 180, 125, 90, 63, 45 et 38 micromètres.

2.4.c-Commentaire

L'analyse granulométrique par tamisage est une méthode facile à réaliser, nécessitant peu de matériel.

La granulométrie est une caractéristique importante à connaître et à maîtriser. Elle peut en effet, avoir une influence, d'une part, sur l'homogénéité d'un mélange et, d'autre part, sur la vitesse de dissolution d'un principe actif.

III.II.3-CONCLUSION GENERALE

La préoccupation de l'universitaire que nous somme est de former des pharmaciens efficaces et adaptées aux besoin de l'industrie pharmaceutique, et si nous en croyons nos confrères industriels, les universitaires sont loin d'être au bout de leur efforts, il est certain qu'il y a une cible adéquation des études actuelles à l'exercice professionnel. Ce qui justifie et rend obligatoire la formation continue du pharmacien.

Pour notre travail qui traitera la synthèse organique à usage pharmaceutique, il y a lieu d'aborder ce sujet en faisant une étude comparative entre ce qui se fait dans l'industrie pharmaceutique et dans les industries des pays développés :

Cette comparaison nous permettre de détecter les lacernes à combler et les améliorations à apporter :

Actuellement, en Algérie, l'industrie pharmaceutique se suffit à faire soit :

-Des simples formulations et la plupart du temps d'une façon empirique.

-Des fabrications sous licence avec tout ce que cela comporte comme retard au niveau de la connaissance de matières premières et des procédés de fabrications.

Quant au contrôle, il se fait généralement selon des méthodes et des techniques données par les différentes pharmacopées étrangères.

Par contre, dans les pays industrialisés, l'industrie pharmaceutique fonctionne autrement, plusieurs départements de tâches différentes on distingue :

-La recherche des molécules nouvelles.

-La mise au point de nouvelles formes pharmaceutiques.

-La mise en point de nouveaux procédés de fabrication et de contrôle avec des systèmes modélisation et d'optimisation.

-L'introduction du génie pharmaceutique pour sortir de l'empirisme.

-La mise en place d'une politique du médicament avec les services de management et de marketing.

-Actualisation permanente des pharmacopées par la parution de nouvelles éditions.

-La mise en place d'une A.M.M avec :

*Un dossier scientifique.

*Un dossier technique.

*un dossier d'expertise analytique.

Toute cette organisation est dûe au fait qu'il y a au sein de ces industries une formation permanente par des séminaires et des stages de recyclage, et surtout par un contrat continu entre l'université et l'industrie.

Cette comparaison rapide nous permet de tirer certaines conclusions et règles à suivre.

Pour définir ce qu'il y a lieu de faire en matière de :

a/Formation.

b/Formation continue.

c/Recyclage.

1/-En matière de formation : qui se déroulera exclusivement à l'université, il faudra dresser avec les autorités compétentes les objectifs à atteindre et définir le profil du pharmacien spécialiste en industrie pharmaceutique.

a)-Au niveau de la recherche :

Pour élaborer de nouvelles molécules actives et de nouvelles matières premières rentrouvrent dans le composition de médicaments, on peut, bien sur, et en premier lieu s'adresser aux matières premières d'origine végétale et minérale, mais aussi, il faudrait développer celles d'origine animale, microbiologie et de synthèse.

b)-Au niveau des techniques industrielles par :

-La maitrise de la technologie pharmaceutique.

-L'introduction du génie pharmaceutique.

-La mise au point de nouvelles formes galéniques.

c/Au niveau du contrôle :

Par la mise au point de techniques proprement Algériennes que ce soit.

Pour le contrôle : Analogique, pharmalogique Toxiblogique et biologique.

a)-Enfin , au niveau de la politique du médicament : par la standardisation :

-Des A.M.M

-Da la législation pharmaceutique.

-Des systèmes administratifs.

-Et bien sûr, l'introduction des B.P.F.

2-En matière de formation continue : celle-ci doit se faire obligatoirement en collaboration étroite entre l'industrie et l'université avec un enseignement spécialisé.

3-Quant au recyclage : à mon avis, il se doit se dérouler exclusivement au niveau de l'industrie mais ceci suppose la création au sein de l'établissement industriel d'une direction scientifique.

BIBLIOGRAPHIE

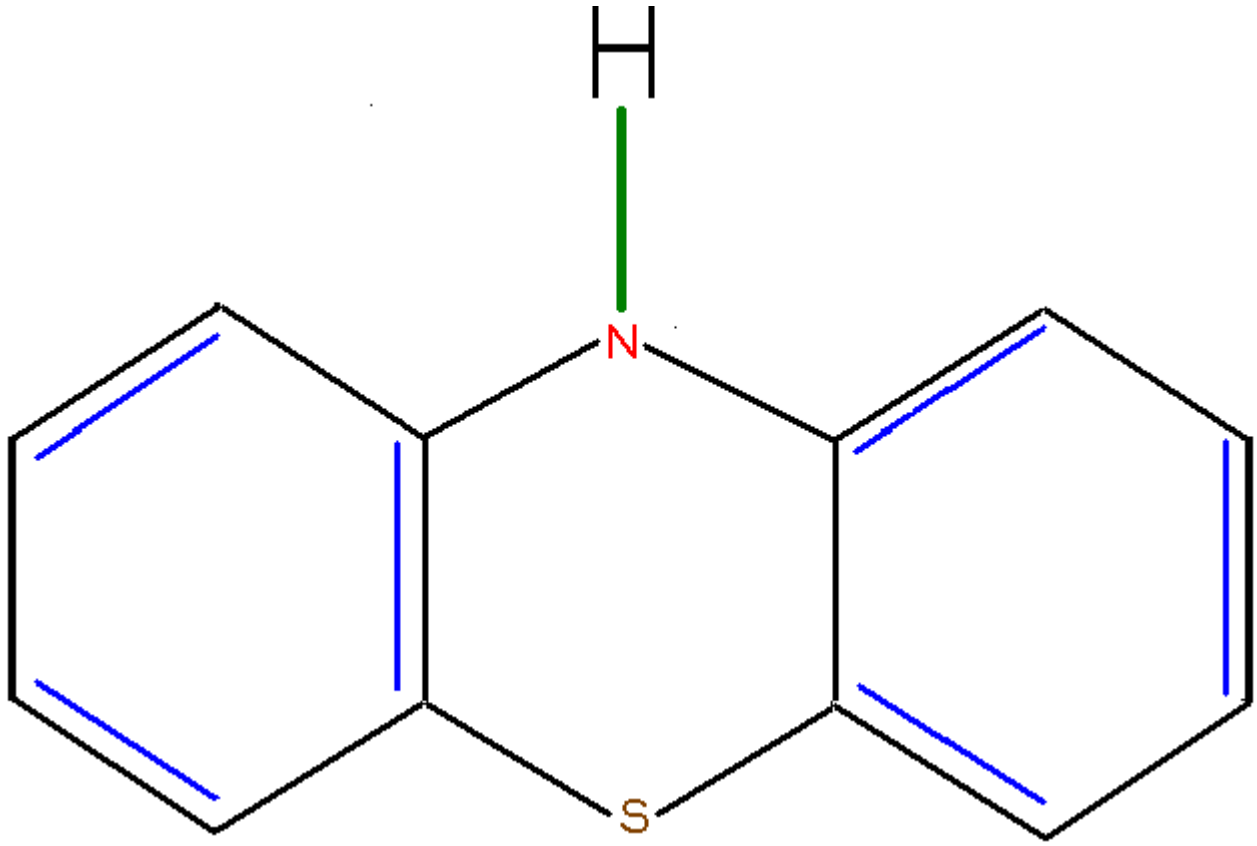
1-AFATALION F. *Histoire de la chimie*, Masson, Paris, 1988, 384 p.
2-AGENAULT J., *La Chimie*. Dictionnaire encyclopédique, Dunod, Paris, 1991, 450 p.
Anonyme, Inventeurs et Scientifiques. Dictionnaire de biographies, Larousse, Paris, 1994.
3-ATKINS P., *Molécules au quotidien,* Inter Éditions, Paris, 1989, 196 p.
4-BARIETY M. et COURY C., *Histoire de la médecine*. Fayard, Paris, 1963, 1217 p.
5-BOUDELAIRE C., *Les Paradis artificiels,* Flammarion-GF. Paris, 1966, 187 p.
6-BELLAMY D. et PFISTER A., *World Médicine. Plants, Patients and People, Blackwell,* Londres, 1992, 456 p.
7-BENSAUDE- VINCENT B. et STENGERS I., *Histoire de la chimie, La Découverte,* Paris, 1993, 360 p.
8-BERNARD C., *Cours de médecine du Collège de France. Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses,* J.-B. Billère, Paris, 1883, 488 p.
9-BERNARD J., LEMAIRE J.-F. et LARCAN A., (sous la dir. de), *L'Acte de naissance de la médecine moderne, Les Empêcheurs de penser en rond,* Paris, 1995, 125 p.
10-BERNARDIS M.-A. (sous la dir. de), *L'Homme et sa santé, seuil La Villette – Cité des sciences et de l'industrie,* Paris, 1992.
11-BLISS M., *The Discovery of Insulin,* Paul Harris Publ., Edimbourg, 1982, 304 p. ; trad. Française : *La Découverte de l'insuline,* Payot, coll. « Médecine et société », Paris, 1988, 402 p.
12-BOLOT F. et BOLOT J.-F., *Influence des grandes épidémies sur le cours de l'histoire,* Librairie Le François, Paris, 1979
13-BOUDEVILLE P., MALLEDANT Y. et TREBAUL L., *Les Gaz et Anesthésiques volatils,* Arnette, Paris, 1994, 153 p.
14-BOUSSEL P., BONNEMAIN H. et BOVE F., *Histoire de la pharmacie et de l'industrie pharmaceutique,* Editions de la Porte Verte, 1982, 287 p.
15-BOUVENOT G., ESCHWEGE E. et SCHWARTZ D., *Le Médicament. Naissance, vie et mort d'un produit pas comme les autres,* Inserm / Nathan, Paris, 1993, 111 p.
16-BOVET D., *Une chimie qui guérit. Histoire de la découverte des sulfamides,* Payot, coll. « Médecine et sociétés », Paris, 1988.
17-BROUARDEL P., *Opium, morphine et cocaïne. Intoxication aiguë par l'opium, mangeurs et fumeurs d'opium, morphinomanes et cocaïnomanes,* J.-B. Billère, Paris, 1906, 158 p.
18-BULET P., *L'Opium. Histoire d'une fascination,* Perrin, Paris, 1995,

492 p.
19-CARBALLERO F., (sous la dir. de), *Drogues et droits de l'homme, les Empêcheurs de penser en rond,* Paris, 1992, 153 p.
20-CAYEZ P., Rbône-Poulenc. 1895-1975, A. Colin/Masson, coll. *« Histoire de l'entreprise »,* Paris, 1988, 343 p.
21-CHAMBARD E., *Les Morphinomanes,* Rueff et Cie, Paris, 1892, 274 p.
22-CHANGEUX J.-P., *L'Homme neuronal,* Fayard, Paris, 1983, 379 p.
23-CHAST F. et JULIEN P., (sous la dir. de), *Cinq Siècles de pharmacie hospitalière,* Hervas, Paris, Paris, 1995, 384 p.
24-COHEN. Y., *Pharmacologie moléculaire Masson.*
COMMISSARIAT GENERAL DU PLAN, Santé 2010, groupe *« Prospective du système de santé »,* présidé par R. Soubie, *La Documentation française,* Paris, 1993, 151 p.
25-COWEN D. L. et HELFAND W. H., *Pharmacy. An Illustrared History, Harry Abrams,* New York, 1990, 272 p.
26-COSTENTIN J., *Les Médicaments du cerveau,* Odile Jacob, Paris, 1993, 335 p.
27-CREHANGE P.-A., *Les Livres anciens de médecine et de pharmacie,* les EDITION DE L4AMATEUR ? 1984 ? 279 P.
28-DAGOGNET F., *La Raison et les Remèdes,* Dito, 1964, 347 p.
29-DAINTITH J., Mitchell S., TOOTILL et GJERTSEN D., *Biographicaj Encyclopedia of Scientists,* 2e éd., *Institute of Physics Publishing,* Bristol et Philadelphie, 1994, vol. I, II, 1 075 p
30-DAUMAS M., (sous la dir. de), *Histoire de la science,* « Encyclopédies de la Pléiade », Gallimard, paris, 1963, 1904 p.
31-DAUPHIN A. et MAZIN C., *Les Antiseptiques et les Désinfectants,* Arnette, Paris, 1994.
32-DELAVEAU P., *Histoire et renouveau des plantes médicinales,* Albin Michel, Paris, 1982, 353 p.
33-DELAVEAU P., *La Mémoire des mots en Médecine, pharmacie et sciences,* Louis Pariente, Paris, 1992, 382 p.
34-DELAY J., *Aspects de la psychiatrie moderne,* PUF, Paris, 1956, 115 p.
35-DELOYERS L., François Magendie (1783-1855), *Précurseur de la médecine expérimentale,* presses universitaires de Bruxelles, Bruxelles, 1970, 273 p.
36-DENIKER P., *La Psychopharmacologie,* PUF, « *Que sais je ?* », Paris, 1966, 126 p.
37-DE QUINCEY T., *Les Confessions d'un mangeur d'opium anglais. Suspiria de profundis. La Malle-poste anglaise,* nouvelle éd. Entièrement revue et augmentée par P. Leyris, Gallimard, Paris, 1990, 396 p.

38-DOUSSET J.-Cl., *Histoire des médicaments des origines à nos jours,* Payot, Paris, 1985, 405 p.
39-GHERIB ALI ., *Chimie Thérapeutique,* Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie. ALGER, Algérie, 1982.
40-KINGHORN A.D. et BALANDRIN M.F., *Human Médicinal Agents from Plant* (Developed from a symposium sponsored by the Division of Agricultural and Food chemistry at the 203rd National Meeting of the American Chemical Society, San Francisco, California, April, 1992), ACS Symposium series, 534, American chemical Society, Washington DC, 1993.
41-LESPAGNOL,, *Chimie Médicamenteuses*, 1986, Paris
42-Ph. Européenne, 6ème édition.
43-ALAMIR et HADJADJ. C.N.Toxicologie 2010. Alger.
44-BELBACHIR. Laboratoire de recherche en chimie. 2010 Oran.

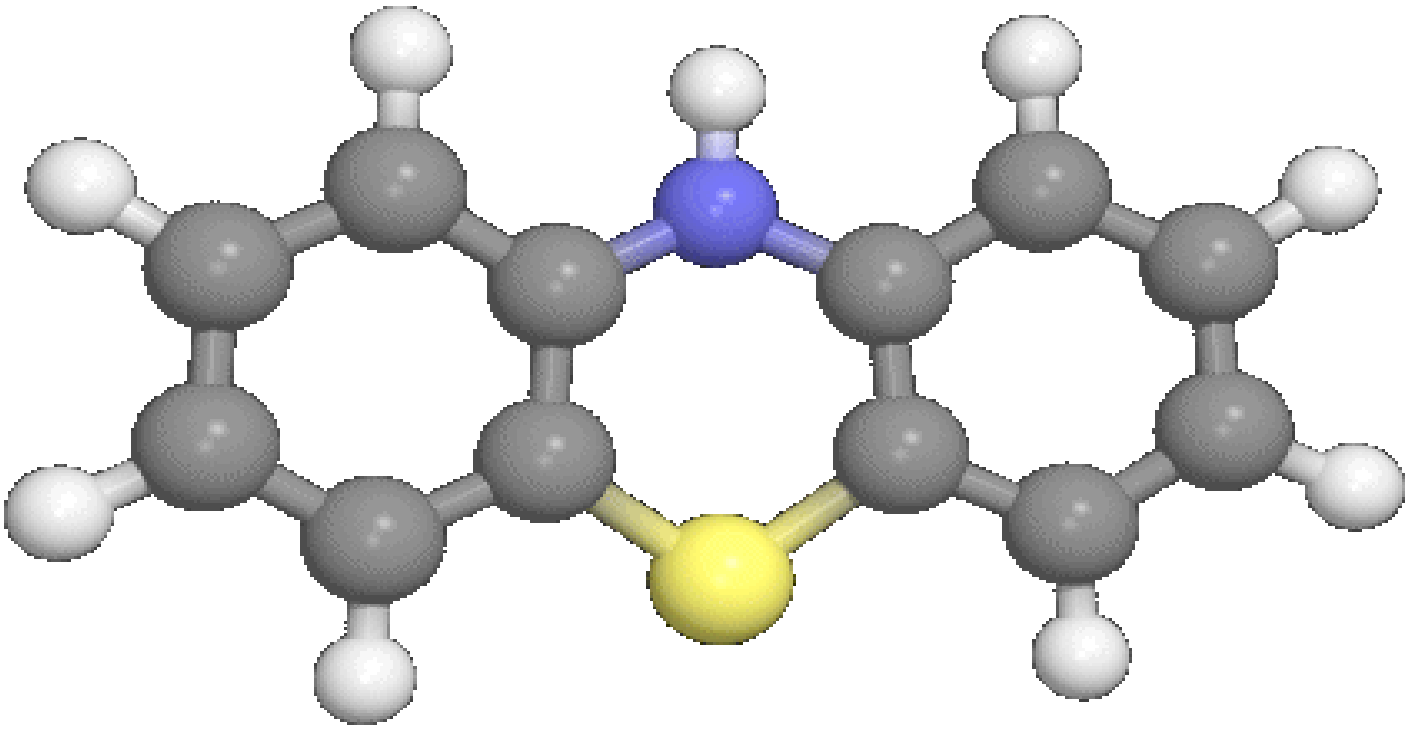
STRUCTURE CHIMIQUE

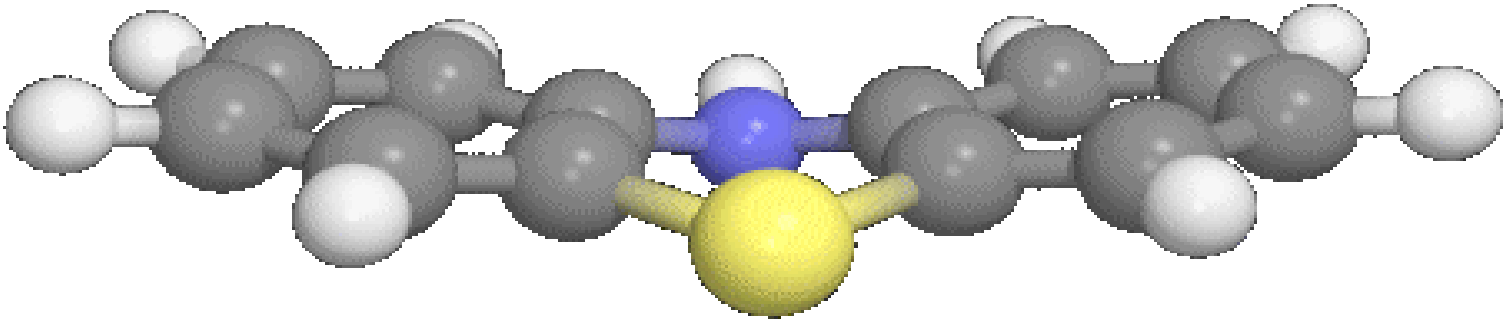
(PHÉNOTHIAZINE)



Est le chef de fil d'une série de neuroleptiques et d'antihistaminiques.

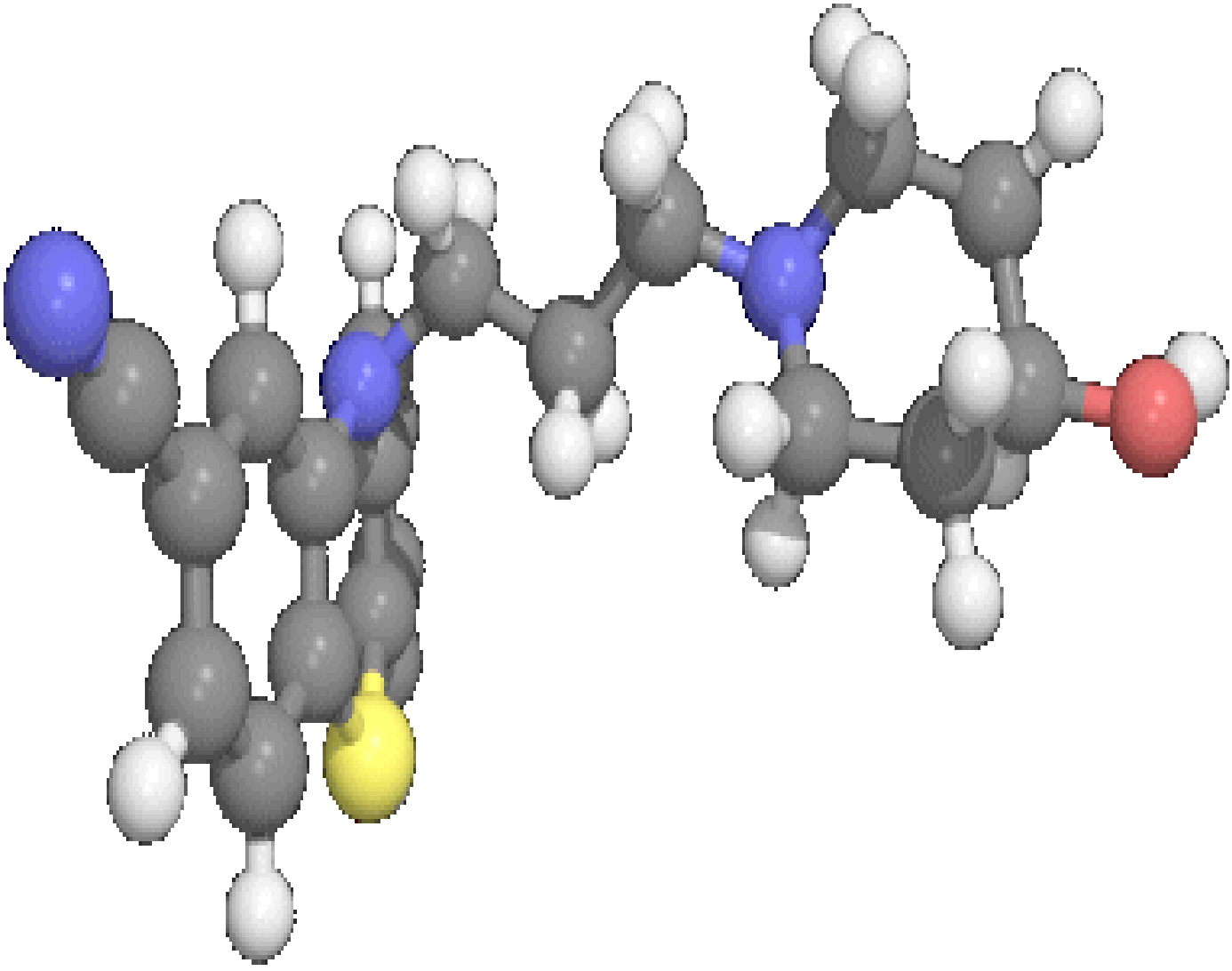
Cette image montre la structure de la phénothiazine. Vue latérale de la molécule montrant l'angulation du noyau Phénothiazine





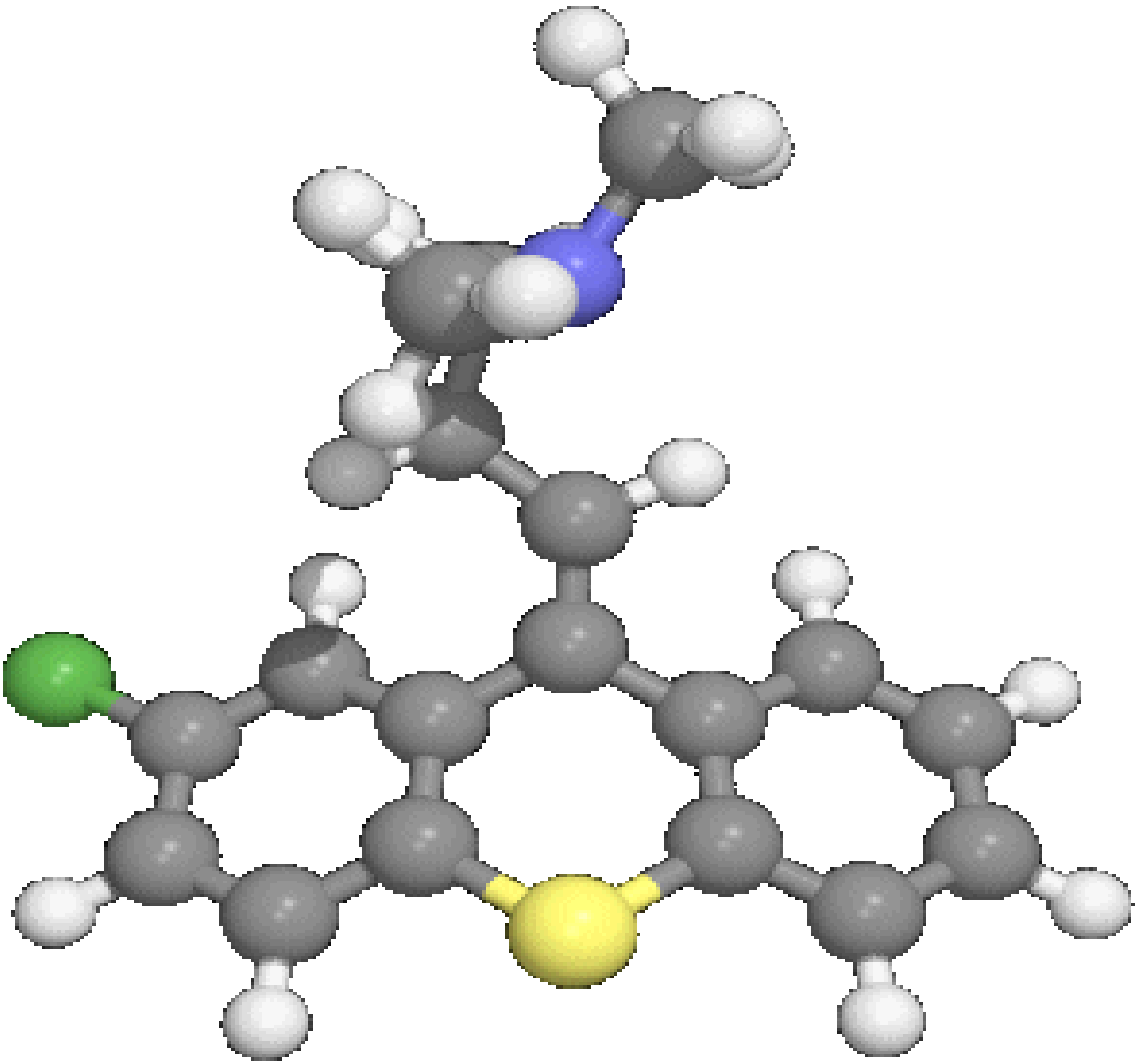
Un dérivé pipéridine.

Le site de protonation est l'azote pipéridinique.



Cette image montre la structure du chlorprotixène, un thioxanthène.

*** Structure plane du groupement éthylénique**.



ANNEXES

1. British Pharmacopeia. (BP 2009).
2. Pharmacopée Européenne 6.0. (Ph Eur 6.0) 2008.
3. United States Pharmacopeia – Natioanl Formulary. (USP 30 NF 25) 2007.
4. Clark's – Analysis of Drugs and Poisons. Pharmaceutical Presse © 2004.
5. UV and IR Spectra Pharmaceutical Substances (UV and IR) and Pharmaceutical and Cosmetic Excipients (IR). 2002.
6. HPLC Methods for pharmaceutical analysis. Georges Lunn. Wiley Interscience© 2000.
7. Dominique PRADEAU. Analyse pratique du médicament. 1992.
8. Thulliez, M., « Curieux cas de dermite à la phénothiazine. » Archives belges de dermalogie et de syphiligraphie. Vol. 21, no. 3, p.367-369. (1965).

Liste des abréviations :

1°/D.C.I : dénomination commune internationale ;

2°/N.D : nom déposé ;

3°/N.S : nom scientifique ;

4°/N.C : nom chimique ;

5°/IR : infrarouge ;

6°/UV : ultra-violet ;

7°/RMN : résonnance magnétique nucléaire ;

8°/HPLC : chromatographie liquide haute performance ;

9°/CCM : chromatographie sur couche mince ;

10°/ BZD : benzodiazépines ;

11°/Ar : cycle aromatique ;

12°/ R : radical alkyle ;

13°/ F° : point de fusion ;

14°/ C^+ : carbocation ;

15°/ C^- : carbanion ;

16°/ +M : effet mésomère positif ;

17°/ +I : effet inductif positif ;

18°/ E^+ : agent électrophile ;

19°/ NU^- : agent nucléophile ;

20°/ CPs : comprimés ;

21°/AMP : ampoules ;

22°/ L.D : limite de détection ;

23°/ LQ : limite de quantification ;

24°/ FLs : flacons ;

25°/ S : pente de la courbe ;

26°/ N : nombre de solutions étalons ;

27°/ P : nombre de réplicats ;

28°/ Yi : valeur expérimentale (surface) ;

29°/ Y’ : valeur déterminée ;

30°/ Xi : valeur établie par la régression à partir des yi ;

31°/ MXi : moyenne des Xi ;

32°/ M : moyenne des surfaces ;

33°/ R : facteur de réponse ;

34°/ a : pente de la courbe de calibration ;

Résumé

A partir de la synthèse organique du noyau fondamental des phénothiazines, notre analyse d'identification ne s'est pas limitée à un simple aspect descriptif, nous avons porté une attention particulière à l'interprétation spectrale, notamment en reliant l'analyse élémentaire des éléments organiques, diagnose médicamenteuse et autres analyses de caractérisations des molécules utilisées dans l'industrie pharmaceutique.

Mots clés :

- *Structure*
- *Synthèse*
- *Identification*
- *Dosage*
- *Spectre*
- *Interprétation*

Adresse de l'auteur : Yahia Dellaoui, Faculté de médecine d'Oran, Département de pharmacie

ملخص:

انطلاقا من التركيب الكيميائي العضوي للجزيء الأساسي لعائلة "الفينوتيازينات"، لم تقتصر تحاليلنا الكيميائية للتعرف فقط على الشكل الوصفي البسيط لمشتقات هذه العائلة الدوائية، وإنما إيلاء اهتمامنا الخاص لتفسير الطيفية لكل مشتق دوائي، خاصة من خلال ربط التحاليل الأولية للعناصر العضوية المتواجدة داخل الجزيء الأساسي من جهة وإجراء اختبارات معملية أخرى للمشتقات الناتجة عن الجزيء الأساسي من جهة أخرى، ناهيك عن فحوصات مخبرية أخرى للتعرف على الجزيئات الكيميائية المستعملة في مجال الصناعة الدوائية.

الكلمات المفتاحية:

- البنية
- التركيبة
- تحديد الهوية
- الجرعة
- سلم الطيف
- تفسير

Abstract

From the organic synthesis of the fundamental core of phenothiazines, our analyses of identification iras not limited to a simple descriptive level, we paid particular attention to the spectral interpretation, particularly by linking the elemental analyses of elements Organic and other diagnostics drug tests characterizations of molecules used in the pharmaceutical industry.

Key Word :

- *Structure*
- *Synthesis*
- *Identification*
- *Dosage*
- *Spectrum*
- *Interpretation*