

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B



Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
Faculté de Pharmacie

FAPH

Année universitaire 2023-2024

THESE

Thèse N°...../

**CONTRIBUTION AU CONTRÔLE DE QUALITÉ
DE MOLÉCULES À BASE D'OMÉPRAZOLE AU
LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTÉ**

Présentée et soutenue publiquement le 19 / 10 / 2023
devant la Faculté de Pharmacie par :

M. Farouck SASSA

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (DIPLOME D'ETAT)

MEMBRES DU JURY

PRÉSIDENT : Pr Ababacar I. MAIGA
MEMBRE : Dr Bakary Moussa CISSE
MEMBRE : Dr Mamadou BADIAGA
CO-DIRECTEUR : Dr Mody CISSE
DIRECTEUR : Pr Benoît Yaranga KOUMARE

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022
ADMINISTRATION**

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

➤ **PROFESSEURS HONORAIRES**

	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
8	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
9	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
10	Boukassoum	HADARA	Législation
11	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
12	Alou A.	KEÏTA	Galénique
13	Mamadou	KONE	Physiologie
14	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
15	Abdourahamane S.	MAIGA	Parasitologie
16	Saibou	MAIGA	Législation
17	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
18	Mahamadou	TRAORE	Génétique
19	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie
20	Yaya	COULIBALY	Législation

➤ **PROFESSFURS DECEDES**

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
4	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
5	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

➤ **DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GR ADE	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Professeur	Parasitologie-Mycologie
6	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
7	Akory Ag	IKNANE	Professeur	Santé Publique/Nutrition
8	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de recherche	Santé publique. /Biostatistique
9	Ousmane	KOITA	Professeur	Biologie-Moléculaire
10	Issaka	SAGARA	Directeur de recherche	Biostatistique
11	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de recherche	Bactériologie-Virologie
3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de recherche	Biostatistique
4	Ousmane	TOURE	Maître de recherche	Santé Publiq/Santé environ.
5	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de conférences	Biochimie clinique
6	Djénéba Coumba	DABITAO	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
7	Antoine	DARA	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
8	Souleymane	DAMA	Maître de conférences	Parasitologie - Mycologie
9	Laurent	DEMBELE	Maître de conférences	Biotechnologie-Microbienne
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Maître de conférences	Immunologie
11	Fatou	DIAWARA	Maître de conférences	Épidémiologie
12	Ibrahima	GUINDO	Maître de conférences	Bactériologie Virologie

13	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de conférences	Parasitologie – Mycologie
14	Fanta	SANGO	Maître de conférences	Santé publ/Santé commun.
15	Yéya dit Dadio	SARRO	Maître de conférences	Épidémiologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
5	Klétigui Casimir	DEMBELE	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
6	Yaya	GOITA	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
7	Aminatou	KONE	Maître-Assistant	Biologie moléculaire
8	Birama Apho	LY	Maître-Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Assistant	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Assistant	Immunologie
3	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
4	Falaye	KEITA	Attaché de Recherche	Santé publiq./santé Environn.
5	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
6	Djakaridia	TRAORE	Assitant	Hématologie

➤ DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maitre de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Mahamane	HAIDARA	Maitre de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maitre-Assistant	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Maitre-Assistant	Gestion
3	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maitre-Assistant	Pharmacie hospitalière
4	Adama	DENOU	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
5	Hamma Boubacar	MAiGA	Maitre-Assistant	Galénique
6	Adiaratou	TOGOLA	Maitre-Assistant	Pharmacognosie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAIGA	Assistant	Législation
6	Aichata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORÉ	Assistant	Gestion pharmaceutique
10	Aminata Tiéba	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière
11	Mohamed dit Sarmove	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

➤ DER : SCIENCES OU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoit Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAIGA	Professeur	Toxicologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maitre de Conférences	Toxicologie
2	Hamadoun Abba	TOURE	Maitre de Conférences	Bromatologie Chef de DER

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maitre-Assistant	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
4	Madani	MARIKO	Maitre-Assistant	Chimie Analytique
5	Karim	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalave Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOOU	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Assistant	Toxicologie
6	Aiguer ou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
9	Dougouti	TANGARA	Assistant	Chimie analytique

➤ DER : SCIENCES FONDAMENTALES**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Maitre de Conférences	Chimie appliquée
2	Abdoulaye	KANT E	Maitre de Conférences	Anatomie
3	Boubacar	YALCOUYE	Maitre de Conférences	Chimie organique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maitre-Assistant	Botanique-Biol. Végét Chef de DER
2	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Assistant	Génétique
3	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Assistant	Biologie Entomologie

5. CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Satigui	SIDIBÉ	Pharmacie vétérinaire
7	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
8	Fana	TANGARA	Mathématiques
9	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
10		SAMASSEKOU	Génétique
11	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Bamako, le 23 mars 2023



P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal

(Handwritten signature in blue ink)

Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

DEDICACES

DEDICACES

je dédie cette thèse :

➤ **A ma famille, la famille SASSA**

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

➤ **A notre Seigneur, Maître de l'univers**

« Béni soit celui dans la main de qui est la royauté, et Il est Omnipotent » (S67- V1) Seigneur ! faites de ce travail une porte de réussite dans les deux mondes.

➤ **A notre prophète Mohamed (SAW), le guide de l'humanité**

Que la paix et la grâce d'Allah soient sur toi.

الصَّابِرِينَ عَمَّ اللَّهُ إِنَّ الصَّلَاةَ وَبِالصَّبْرِ اسْتَعِينُوا أَمْثُوا الَّذِينَ أَيُّهَا يَا : S2V153

Yā ‘Ayyuhā Al-Ladhīna ‘Āmanū Asta`īnū Biṣ-Ṣabri Wa Aṣ-Ṣalāati ‘Inna Allāha Ma`a Aṣ-Ṣābirīna »

Cette thèse, je la dois à toutes ces personnes qui m'ont toujours soutenue et ont cru en moi

➤ **A ma mère, AROUNA Rakiyatou**

Il est aussi clair et évident que jusqu'à la fin des temps, je ne pourrai jamais te récompenser pour ce que tu as fait pour moi. Je ne saurai te dire merci pour tout ce que tu m'as offert, tu n'as jamais cessé de croire en moi. Merci pour tous tes sacrifices, tes prières, merci maman pour tout. Puisse Allah, dans sa bonté infinie, te préserver et t'accorder la santé et une longue vie afin que tu puisses jouir aux fruits de tous ces efforts.

➤ **A mon père, SASSA Foudou**

Papa ce travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as consentis. Homme battant et brave, je suis très heureux aujourd'hui de te rendre fier, je te remercie pour la confiance que tu m'as toujours accordée. Je te remercie d'être toujours prêt à me donner sans compter et sans limite. J'espère pouvoir te rendre une petite partie de ton amour et de ta générosité. Tu es mon modèle. Trouve ici l'accomplissement de la promesse que je t'avais fait. Qu'Allah te garde encore aussi longtemps que possible à mes côtés El hadj.

➤ **A ma tante Mme DAKEY Enyonam Nathalie**

C'est pour moi, l'occasion de vous témoigner toute ma gratitude. Par votre soutien, votre orientation. vous m'avez rendu facile la vie. Acceptez ce témoignage de reconnaissance pour tout ce que vous faites pour moi.

➤ **A la famille SASSA**

Tantes, oncles, cousins, cousines, nièces et neveux, les mots ne suffiront jamais assez pour vous témoigner toute ma gratitude. Vous m'avez porté dans vos prières, encouragé dans mes études. Je n'oublie aucun de vos bienfaits à mon égard. Puisse Dieu vous combler de vos bienfaits.

➤ **A ma sœur et mes frères, Nadiatou , Nouroudine et Abdoul Aziz SASSA**

Vous m'avez toujours poussé à me surpasser. Merci pour vos prières, vos encouragements et pour votre amour. Ensemble et unis, nous ferons la fierté de nos parents.

➤ **A ma famille maternelle, la famille AROUNA**

Merci chère famille, pour vos prières, vos encouragements et votre soutien inconditionnel. Que Dieu vous le rende au centuple. Je vous rendrai fières.

➤ **A Salimata Nautien DIOMANDE**

Merci pour ton soutien, ta patience, ta présence . Les mots sont faibles pour t'exprimer toute ma reconnaissance.

➤ **A Docteur Samba Adama SANGARE et son épouse Badji SANGARE**

Je vous remercie pour votre accompagnement, votre patience. Veuillez trouver ici mon attachement filial et ma profonde reconnaissance.

➤ **Au personnel de la Pharmacie BADIALLO**

Merci pour le temps passé ensemble, j'ai beaucoup appris à vos côtés. A chacun de vous je dis merci pour votre soutien et votre sens élevé de compréhension. Que Dieu comble les désirs de votre cœur.

➤ **Au Personnel du Laboratoire National de la Santé**

Merci du fond du cœur à tout le LNS, particulièrement le Service de Contrôle de Qualité des Médicaments. Les mots me manquent pour vous témoigner ma profonde gratitude. Que Dieu vous récompense.

➤ **A mes frères et sœurs de cœur**

Djaria ALIOU, Marie Helene AGBEMADON, Romain SIKA, Ibrahim NIANG recevez l'expression de mes meilleurs sentiments. Merci d'avoir été toujours là dans les hauts et les bas.

➤ **A mes ami(e)s**

Paul KOUDADJE, Legrand AKPADJA, Manzyat ASSANI, Fatoumata KEITA, Haled AGBERE...Merci pour les moments passés ensemble, je donnerai tout pour vous revoir et se rappeler le bon vieux temps. Je suis reconnaissant à chacun de vous.

➤ **A La Promotion Feu Idrissa DIALLO**

Chers condisciples merci pour les moments de joie et difficultés partagées ensemble ; merci pour ce que nous avons pu construire ensemble. Je suis fier d'appartenir à cette promotion.

➤ **Au Mali,**

Terre d'hospitalité, terre bénie, terre qui m'a accueilli et a fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Qu'Allah bénisse tous les fils et filles du Mali.

➤ **A L'UESTM, Au Groupe PHARMACIS**

Merci pour tous ces moments simples qui sont devenus inoubliables grâce à vous. Tant dans les activités extra universitaires que pédagogiques. Vous avez contribué à mon épanouissement.

➤ **Au G5 Point G et Aux NON-MALIENS DE LA P14**

Avec vous, je me suis senti en famille vous avez su chacun à sa manière maintenir la bonne ambiance et la convivialité. Puisse notre amitié résister au temps et à la distance.

➤ **A tous les amis, potes de parcours**

Merci à vous, je vous porte dans mon cœur, j'espère que notre amitié résistera aux temps et à la distance.

Merci à tous ceux avec qui, j'ai de la sympathie et que je n'ai pas pu citer, soyez rassurés de ma profonde gratitude.

HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur Ababacar I. MAIGA

- **Professeur titulaire de toxicologie à la Faculté de Pharmacie ;**
- **Ancien vice Doyen de la Faculté de Pharmacie ;**
- **Ancien Directeur adjoint de la Direction de La Pharmacie et du Médicament ;**
- **Directeur général adjoint de l'Institut National de Santé Publique.**

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Nous avons été profondément touchés par la qualité de votre enseignement. Votre pédagogie, votre rigueur dans la démarche scientifique et votre simplicité font de vous un maître respecté et admiré de tous.

Veillez recevoir ici cher maître, l'expression de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE

Docteur Bakary Moussa CISSE

- **Pharmacien Maître-assistant en pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie :**
- **Chef de service adjoint au laboratoire de contrôle de qualité du médicament (LNS)**
;
- **Secrétaire à l'organisation du Collectif des Pharmaciens Enseignants-Chercheurs du Mali ;**
- **Membre de la Société Ouest-Africaine de Pharmacie Galénique et Industrielle**

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury. Votre respect et votre amour pour le travail bien fait ont forcé en nous l'estime et l'admiration. Vous êtes pour nous un modèle de simplicité, de courtoisie et de cordialité.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et soyez rassurée de notre attachement.

A NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DU JURY

Docteur Mamadou BADIAGA

- **Docteur en Chimie organique ;**
- **Maitre de conférences, Enseignant-Chercheur à l'Institut des Sciences Appliquées (ISA)-USTTB ;**
- **Chargé des cours de chimie organique, des méthodes d'analyse organique et techniques de séparation ;**
- **Directeur des Laboratoires à la Direction Générale de la Police Technique et Scientifique (DGPTS)**
- **Secrétaire Général de la Société Ouest-Africaine de Chimie (SOACHIM) section Mali**

Cher Maître ;

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant d'être membre de ce jury de thèse. Nous admirons vos qualités scientifiques, humaines ainsi que la courtoisie et la sympathie qui témoignent de votre grande disponibilité.

Veillez recevoir ici, cher maître l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTEUR DE THÈSE

Docteur Mody CISSE

- **Pharmacien, Maitre-assistant en chimie thérapeutique ;**
- **Master chimie et biochimie des produits naturels et Master en développement industriel du médicament ;**
- **PhD en chimie thérapeutique ;**
- **Membre de la Société Ouest-Africaine de Chimie (SOACHIM) section Mali ;**
- **Chargé des formations et stages au LNS ;**
- **Responsable de la scolarité et des inscriptions à la FAPH.**

Cher Maître,

Vous nous avez toujours manifesté une grande sympathie. Votre sens de rigueur pour le travail, votre attachement à la recherche scientifique et à la transmission de vos connaissances ont construit au tour de vous l'estime et l'admiration de tous.

Veillez trouver ici cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Professeur Benoit Yaranga KOUMARE

- **Pharmacien, Professeur Titulaire de chimie Analytique / Bromatologie à l'USTTB ;**
- **Chef de DER des Sciences du Médicament à la Faculté de Pharmacie de Bamako (FAPH) ;**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé de Bamako ;**
- **Spécialiste en Assurance qualité et Contrôle de qualité des médicaments/ en Pharmacothérapie (prescription rationnelle des médicaments) et en Neuropharmacologie ;**
- **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des Médicaments au Mali (CNAMM) ;**
- **Expert-Qualité du comité Régional du médicament Vétérinaire au sein de l'UEMOA ;**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;**
- **Vice-Président du forum pour la Qualité des Médicaments en Afrique (AMQF) au sein de l'Union Africaine ;**
- **Médaille, Chevalier du Mérite de la santé au Mali.**

Cher maître,

Votre disponibilité nous a permis d'apprécier en vous vos imminentes qualités humaines et scientifiques. Nous ne saurions jamais trouver les mots pour vous témoigner de notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous accordez à notre bonne formation, mais aussi la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de la diriger. Votre rigueur dans la démarche scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire. Veuillez accepter cher maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

LISTES DES

FIGURES

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Schéma de la formation de l'ulcère	4
Figure 2: Schéma du mécanisme d'action des antisécrétoires	8
Figure 3: Structure chimique des IPP	8
Figure 4: Structure chimique de l'oméprazole.....	9
Figure 5: Structure chimique du lansoprazole	9
Figure 6: Structure chimique de la pantoprazole	9
Figure 7: Structure chimique du rabéprazole.....	9
Figure 8: Structure chimique de l'ésoméprazole	10
Figure 9: Schéma de synthèse de l'oméprazole	12
Figure 10: Structure des deux énantiomères [R, S] de l'oméprazole	13
Figure 11: Quelques éléments de l'inspection visuelle.....	21
Figure 12: Les deux configurations de spectrophotomètres à simple faisceau	25
Figure 13: Schéma optique simplifié d'un spectrophotomètre simple faisceau de mode séquentiel	26
Figure 14: Schéma optique d'un spectrophotomètre simple faisceau illustrant le mode simultané (spectromètre a barrette de diodes)	27
Figure 15: Parcours optique de deux appareils à double faisceau entre la sortie du monochromateur et le détecteur(modèle a miroir tournant et model a miroir semi transparent	27
Figure 16 : Organigramme du Laboratoire National de la Santé.....	30
Figure 17: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°21-0793	47
Figure 18: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0369	48
Figure 19: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0775	49
Figure 20: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0776	50
Figure 21: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0792	51
Figure 22: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0232	52
Figure 23: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0305	53
Figure 24: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0460	54
Figure 25: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0509	55
Figure 26: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0571.....	56

LISTES DES

TABLEAUX

LISTES DES TABLEAUX :

Tableau I :Temps maximal de désagrégation [41].....	22
Tableau II: Récapitulatif de matériels, consommable, échantillons et appareils utilisés.....	31
Tableau III: Répartition de la liste des échantillons de notre étude.....	36
Tableau IV: Répartition des lots d'échantillons selon leur forme galénique	37
Tableau V: Répartition des lots d'échantillons par secteur de prélèvement et origine de fabrication.	37
Tableau VII: Répartition des lots d'échantillons suivant la provenance au niveau national....	37
Tableau VIII: Répartition des résultats de l'examen visuel de la forme gélule en fonction des lots.....	38
Tableau IX: Répartition des résultats de l'examen visuel de la forme injectable en fonction des lots.....	39
Tableau X: Répartition de la conformité à l'examen visuel.....	39
Tableau XI: Répartition de l'uniformité de masse de la forme gélule en fonction des lots	40
Tableau XII: Répartition de l'uniformité de masse de la forme injectable en fonction des lots	41
Tableau XIII: Répartition du temps de désagrégation en fonction des lots.....	42
Tableau XVI: Résultats de l'identification des PA la forme gélule par spectrophotométrie UV en fonction des lots	43
Tableau XVII: Résultats de l'identification des PA la forme injectable par spectrophotométrie UV en fonction des lots.....	44
Tableaux XIV: Répartition de dosage des PA de la forme gélule en fonction des lots	45
Tableau XV: Répartition de dosage des PA de la forme injectable en fonction des lots	46

LISTE DES **ABRÉVIATIONS**

LISTE DES ABRÉVIATIONS:

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Anti-H₂ : Antihistaminiques H₂

Astra : AstraZeneca

Cp : Comprimé

DCI : Dénomination Commune Internationale

FAPH : Faculté de Pharmacie

FMOS : Faculté de Médecine et d'odonto-Stomatologie

HCl: Acide chlorhydrique

HP : *Helicobacter pylori*

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

LNS : Laboratoire National de la Santé

mg : Milligrammes

mL : Millilitres

MmHg : Millimètre de mercure

MUGD : Maladie Ulcéreuse Gastroduodénale

NaCl : Chlorure de sodium

NaOH : Soude ou Hydroxyde de sodium

nm : Nanomètre

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PG : Prostaglandines

R.O.L : Radicaux Libres Oxygénés

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

SCQM : Service Contrôle Qualité des Médicaments

UGD : Ulcère gastroduodéal

UV : Ultraviolet

TABLE DES **MATIERES**

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1 OBJECTIF GÉNÉRAL	3
2.2 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES.....	3
3. GENERALITES	4
3.1 RAPPELS PHYSIOLOGIQUES :.....	4
3.1.1 Définition de l'ulcère gastroduodéal :.....	4
3.1.2 Physiopathologie de l'ulcère gastroduodéal :.....	4
3.1.3 Facteurs d'agression :	5
3.2 ANTIULCÉREUX :	7
3.2.1 Définition :.....	7
3.2.2 Les différentes classes thérapeutiques :.....	7
3.3 OMÉPRAZOLE :	10
3.3.1 Définition :.....	10
3.3.2 Histoire du médicament :.....	10
3.3.3 Synthèse chimique de l'oméprazole :.....	11
3.3.4 Structure et propriétés physico chimiques :.....	12
3.3.5 Relation structure activité de l'oméprazole :.....	13
3.3.6 Propriétés pharmacologiques :	15
3.4 MÉTHODES DE CONTRÔLE QUALITÉ DES MÉDICAMENTS :	18
3.4.1 Définition d'un médicament :.....	18
3.4.2 Médicaments contrefaits :.....	18
3.4.3 Contrôle de qualité :	18
3.5 DIFFÉRENTS MÉTHODES ANALYTIQUE DE L'OMÉPRAZOLE :	20
3.5.1 Méthodes physiques :	20
3.5.2 Méthodes chimiques :.....	23
4. METHODOLOGIE :	28
4.1 LIEU ET PÉRIODE D'ÉTUDE :	28
4.2 PRÉSENTATION DU LIEU D'ÉTUDE :	28
4.2.1 Mission :	28
4.2.2 Organigramme :.....	30
4.3 TYPE D'ÉTUDE :	31
4.4 MATÉRIEL :.....	31
4.5 MÉTHODES D'ANALYSE UTILISÉS :.....	32
4.5.1 Méthodes physiques :	32
4.5.2 Méthode chimique :.....	33
4.6 OUTILS DE COLLECTE DES DONNÉES :	35
4.7 SAISIE ET TRAITEMENT DE DONNÉES :.....	35

5. RESULTATS DES TRAVAUX.....	36
5.1 ÉCHANTILLONNAGE.....	36
5.2 MÉTHODES PHYSIQUES	38
5.2.1 Examen visuel	38
5.2.2 Uniformité de masse et de contenu	40
5.2.3 Détermination du temps de désagrégation	42
5.3 MÉTHODE CHIMIQUE.....	43
5.3.1 Identification et dosage des PA	43
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	57
6.1 LIMITES DE L'ÉTUDE :.....	57
6.2 MÉTHODES PHYSIQUES :.....	57
6.2.1 L'examen visuel :	57
6.2.2 Uniformité de masse et de contenu :	58
6.2.3 Détermination du temps de désagrégation :	58
6.3 MÉTHODE CHIMIQUE :	58
6.3.1 Spectrophotométrie UV-Visible :.....	58
7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	59
7.1 CONCLUSION	59
7.2 RECOMMANDATIONS	59
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	60
9. ANNEXES	66

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

La maladie ulcéreuse gastroduodénale (MUGD) est une affection fréquente pouvant se compliquer et engager le pronostic vital du patient. Il s'agit d'une maladie plurifactorielle résultant d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense et de réparation de la muqueuse gastroduodénale dont *l'Helicobacter pylori* (HP) joue un rôle primordial [1]. Le plus souvent bénins et de régression spontanée, la maladie ulcéreuse se complique parfois d'une hémorragie ou d'une perforation des parois de l'estomac ou du duodénum.

Selon la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE), près de 90 000 ulcères gastro-duodénaux (0,2% de la population) sont diagnostiqués par endoscopie chaque année en France. A eux seuls, les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS : entre 15 et 40%) et la bactérie *Helicobacter pylori* (70-80%) sont responsables de la grande majorité des ulcères. Au total 20 000 cas d'ulcères sont découverts au stade de complications avec un taux de mortalité des complications ulcéreuses de 10% [2]. L'infection à *l'Helicobacter pylori* (HP) est l'une des infections chroniques les plus répandues dans le monde : de 20 à 90 % des individus adultes sont infectés selon les pays [3]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), sa prévalence est estimée à plus de 80% en Afrique [4]. Au Mali à Sikasso en 2020, la séroprévalence de l'infection à *l'Helicobacter pylori* (HP) était de 79,60 % [5].

On observe une forte diminution de la prévalence de la maladie ulcéreuse gastroduodénale dans les pays développés depuis plusieurs décades du fait de l'augmentation du niveau de vie, des conditions d'hygiène et de l'utilisation importante des antibiotiques [6]. Cependant, dans les pays en développement, ces affections sont de plus en plus récurrentes de nos jours. Elle pourront être liée au mode de vie, à l'alimentation (consommation importante de café, du thé, de l'alcool, des aliments acides ou fortement épicés), au stress prolongé, au tabagisme, à certaines maladies (cardiovasculaires, rénales, digestives, pancréatiques et hépatiques) et à certaines prédispositions génétiques.

Le traitement de la maladie ulcéreuse repose sur les antiulcéreux qui sont des médicaments utilisés dans la prise en charge des ulcères gastriques et duodénaux, mieux dans la prévention de leur récurrence.

Depuis leur mise sur le marché en 1989, les Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) occupent une place de choix parmi les antiulcéreux et depuis 2004, les génériques de l'oméprazole sont disponibles sur le marché. Au Mali en 2018, l'oméprazole a dominé le marché des antiulcéreux

avec 44 références existantes [7] . Ainsi à Bamako en 2020, oméprazole est la molécule la plus prescrite (46%) et la plus dispensée (51,51%) [8] .

Face à l'explosion des génériques pour répondre à ce problème relatif à l'ulcère gastroduodéal, la question de leur qualité demeure posée et reste essentielle. De ce fait, les médicaments contrefaits augmentent en proportion peu importe leurs origines, le lieu de commission de l'infraction, leur nature, leur qualité, la nationalité et le profil des auteurs. La contrefaçon augmente partout dans le monde [9] . Ces problèmes de contrefaçon ont conduit à la mise en place dans certains pays d'un dispositif de sécurité constitué d'un identifiant unique et d'un dispositif antieffraction [10] . A ceci s'ajoute des techniques analytiques en relation avec les variations minimales de la composition chimique de ces médicaments comme les techniques d'identification (chromatographie sur couche mince, chromatographie phase liquide), de dosage (chromatographie phase liquide), d'essais d'unité de masse et de temps de désagrégation [11] . En Allemagne, entre 2008 et 2013, 600 000 boîtes d'oméprazole falsifié ont pénétré le circuit légal du médicament [12] . L'oméprazole étant considéré comme un médicament présentant un risque élevé de falsification [10], l'authentification des médicaments à base de ce principe actif tire ainsi son importance pour les patients, les autorités réglementaires et certains industriels.

Selon l'OMS, les médicaments de qualité inférieure est un problème de santé surtout dans les pays en développement où un médicament sur dix est de qualité inférieure. Sur 1500 signalements de cas de produits de qualité inférieure reçus par l'OMS en 2013, 42% proviennent de l'Afrique Subsaharienne [13] .

Si de nombreux producteurs de génériques sont en mesure de produire des médicaments de bonne qualité, il est de la responsabilité de chaque pays de garantir la qualité des médicaments dont il autorise la commercialisation sur son territoire.

Pour un pays tel que le Mali où les IPP et en particulier l'oméprazole sont largement utilisés, il y a lieu de veiller à ce que les médicaments en circulation soient conformes aux normes de qualité.

La présente étude s'inscrit dans le cadre du contrôle qualité de routine des médicaments analysés au LNS. Ce qui justifie l'initiation de notre étude sur le contrôle de qualité de médicaments antiulcéreux inhibiteurs de pompes à protons cas de l'oméprazole dont les objectifs seront les suivants.

2. OBJECTIFS

2.1 Objectif Général

Contrôler la qualité de l'oméprazole au Laboratoire National de la Santé de Bamako (MALI).

2.2 Objectifs Spécifiques

- Répertorier les structures d'envoi de l'oméprazole pour le contrôle de qualité au LNS ;
- Déterminer les méthodes physiques et chimiques utilisées dans le cadre du contrôle de qualité ;
- Définir le taux de non-conformité de l'oméprazole après analyse.

GENERALITES

3. GENERALITES

3.1 Rappels Physiologiques :

3.1.1 Définition de l'ulcère gastroduodénal :

L'ulcère gastroduodénal (UGD) se définit comme une perte de substance de la paroi gastrique ou duodénale atteignant en profondeur la musculuse. L'UGD résulte du déséquilibre entre l'agression chlorhydro-peptique de la sécrétion gastrique et les mécanismes de défense (barrière muqueuse) en un point précis de la muqueuse [14] .

3.1.2 Physiopathologie de l'ulcère gastroduodénal :

L'ulcère est une affection résultant d'un déséquilibre entre les mécanismes de défense de la muqueuse digestive et les attaques chlorhydro-peptiques. Ainsi, l'ulcération se produit quand les facteurs agressifs dominent les facteurs protecteurs.

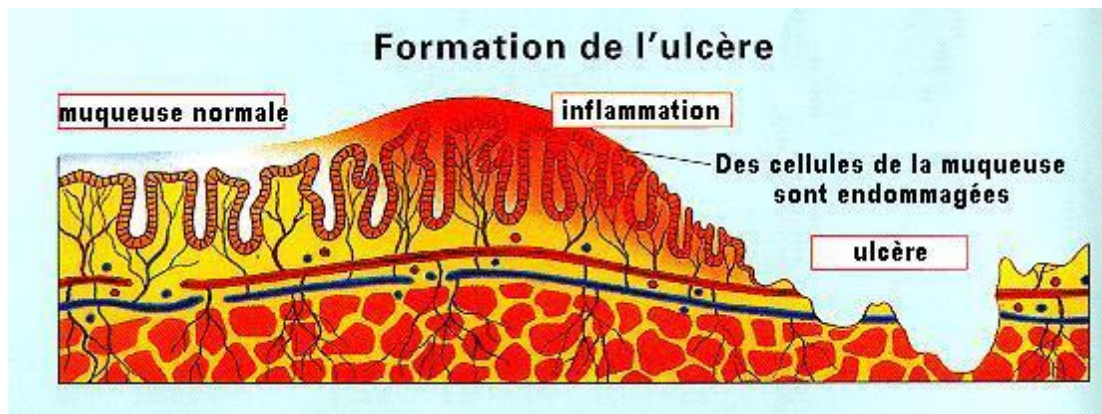


Figure 1: Schéma de la formation de l'ulcère [15]

La physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale est un domaine de connaissance où assez de progrès ont été réalisés durant les trois dernières décennies [16] .

Les mécanismes sont pluri factoriels résultant d'un déséquilibre au niveau de la muqueuse gastrique entre les facteurs de défense et d'agression. La diminution du flux sanguin muqueux est à l'origine des événements qui vont finalement altérer les mécanismes de défense de la muqueuse. Les facteurs de défense protégeant la muqueuse associent mucus, sécrétion de bicarbonates, flux sanguin, prostaglandines endogènes, régénération cellulaire et intégrité des jonctions entre les cellules épithéliales [17] .

3.1.3 Facteurs d'agression :

Les facteurs d'agression comprennent :

3.1.3.1 La sécrétion acide :

- **Mécanisme de la sécrétion acide :**

Le mécanisme de la sécrétion d'acide constitue la base de la compréhension de la pathogenèse de la maladie ulcéreuse gastroduodénale.

L'hypersécrétion d'acide gastrique dépend de plusieurs facteurs: la vue, l'odorat, le goût ou la pensée de la nourriture déclenchent une excitation vagale. Il se produit ainsi, une libération d'acétylcholine. Ce qui amène les cellules pariétales à sécréter de l'acide [18] .

De plus, les voies vagues afférentes activent les cellules G de l'antrum pour qu'elles libèrent de la gastrine. Cette dernière et l'acétylcholine agissent directement sur les cellules pariétales ou les mastocytes. A leur tour, les mastocytes libèrent de l'histamine qui active la sécrétion d'acide gastrique [19] .

- **Anomalies de la sécrétion acide rencontrées chez les ulcères duodénaux**

Elles sont multiples:

- Augmentation de la masse des cellules pariétales ;
- Augmentation de la sécrétion acide inter digestive ;
- Sécrétion postprandiale plus prolongée pour une période de 2 à 5 heures ;
- Sensibilité plus grande des cellules pariétales à la stimulation gastrique ;
- Déficience des mécanismes inhibiteurs de la sécrétion acide [20] .

3.1.3.2 Sécrétion de gastrine :

Chez certains ulcéreux, l'hypersécrétion acide peut être rattachée à une hyperproduction de la gastrine :

- Soit par un processus tumoral ou gastrinome, c'est le syndrome de Zollinger- Ellison qui n'intéresse que 0,1% à 1% des ulcéreux duodénaux.
- Soit par une hypergastrinémie non tumorale liée à une hyperplasie des cellules à gastrine.

Pour le reste de la population, l'hypersécrétion acide est d'origine vagale. Une accélération de la vidange gastrique pourrait contribuer à la genèse de la maladie [21] .

3.1.3.3 Sécrétion de la pepsine :

La pepsine a une action mucolytique, sa production est corrélée à l'hypersécrétion acide. Le débit de cette sécrétion augmente dans les ulcères en poussée et, il est normal dans la période de rémission de la maladie. La pepsine joue un rôle dans la perpétuation des lésions au niveau du cratère ulcéreux. Elle peut majorer l'effet délétère de l'acide [17] .

- **La vidange gastrique :**

L'accélération de la vidange gastrique et le ralentissement de la vidange duodénale semblent caractériser la plupart des ulcères duodénaux. Ceci entraîne une augmentation de la charge acide duodénale qui risque un dépassement des possibilités de neutralisation de la sécrétion gastrique accrue [21] .

- **Les radicaux oxygénés libres (ROL) :**

Les ROL sont caractérisés par leur rôle dans l'agression tissulaire, impliquée dans la mort cellulaire. Au cours de la maladie ulcéreuse et pendant les périodes d'inflammations aiguës, les leucocytes et les macrophages peuvent générer des ROL [17] .

- **Le monoxyde d'azote (NO) :**

Les cellules de la muqueuse synthétisent du monoxyde d'azote. Au cours des phénomènes inflammatoires associés à la maladie ulcéreuse gastroduodénale, le NO, produit en quantité excessive grâce au monoxyde d'azote synthétase inductible. Il peut avoir des effets cytotoxiques, en s'associant de manière subtile et mal connue aux radicaux oxygénés libres pour jouer ainsi un rôle dans l'ulcérogenèse [22] .

Dans la suite du travail, nous aborderons une revue sur les antiulcéreux.

3.2 Antiulcéreux :

3.2.1 Définition :

Comme leur nom l'indique, ces médicaments sont utilisés dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal. Ils ont pour but de lutter contre la douleur due à une acidité gastrique trop forte ou contre les lésions de l'estomac, s'il est déjà endommagé par les sécrétions acides [23].

3.2.2 Les différentes classes thérapeutiques :

Le terme "antiulcéreux" recouvre deux classes pharmacologiques :

- **Les anti-sécrétoires** (les inhibiteurs des récepteurs H₂ de l'histamine, les inhibiteurs de la pompe à proton, les anticholinergiques et les analogues des Prostaglandines) ;
- **les muco-protecteurs** (le sucralfate et les antiacides) [24] .

Les antisécrétoires sont la classe pharmacodynamique qui domine les autres grâce à leur efficacité et leur simplicité d'utilisation.

3.2.2.1 Antisécrétoires :

Le terme d'anti-sécrétoires sera employé pour les médicaments inhibant la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac, c'est-à-dire, les anti-H₂ et les IPP. Les anti-sécrétoires gastriques ont pour principal effet pharmacologique d'inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac.

Ils agissent soit directement sur l'enzyme située au pôle apical de la cellule et responsable de la sécrétion de l'ion H⁺(inhibiteur de la pompe à protons = IPP) ou indirectement sur les récepteurs membranaires de l'histamine situés au pôle vasculaire de la cellule pariétale (anti-H₂).

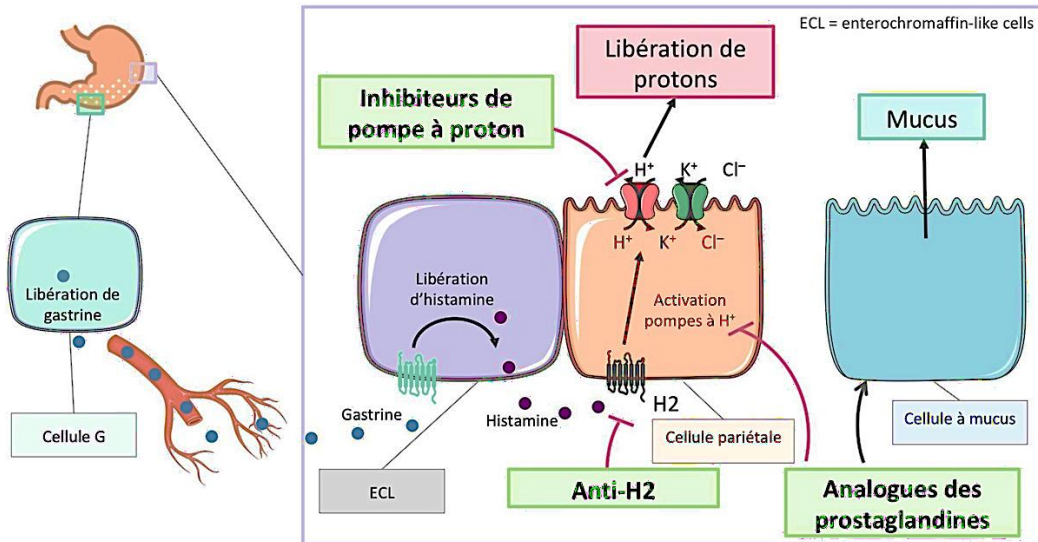


Figure 2: Schéma du mécanisme d'action des antisécrétoires [25]

Dans la suite de notre travail, nous nous intéresserons aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) qui constituent actuellement les molécules de choix pour traiter les pathologies liées à la production d'acide.

3.2.2.2 Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) :

3.2.2.2.1 Définition :

Ils constituent un groupe de molécules agissant sur la production d'acide gastrique dont l'action principale, est une réduction prononcée et de longue durée (de 18 à 24 heures) de la production d'acide gastrique, en agissant sur la pompe à protons. Ces produits se présentent sous forme de comprimés ou de gélules. Les formes injectables sont réservées au traitement antisécrétoire si la voie orale est impossible [26] .

3.2.2.2.2 Structure générale des IPP

La structure de base de l'ensemble des IPP est constituée de deux structures hétérocycliques : une pyridine et un noyau benzimidazole. Ces deux structures hétérocycliques sont reliées par un pont sulfinyle S=O. Cette structure confère aux IPP un caractère de base faible.

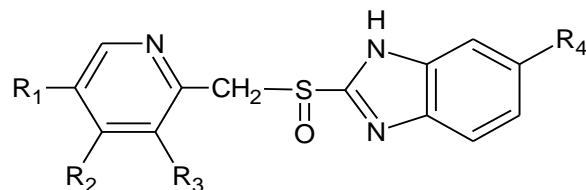


Figure 3: Structure chimique des IPP [27]

3.2.2.2.3 Différentes molécules de la famille des IPP :

Cette famille thérapeutique comprend actuellement cinq molécules, de la plus ancienne à la plus récente : l'oméprazole, le lansoprazole, la pantoprazole, le rabéprazole et l'ésoméprazole.

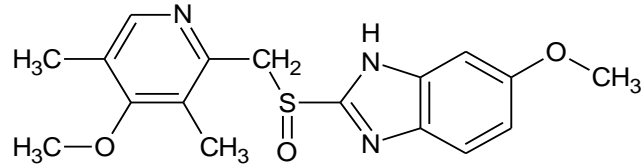


Figure 4: Structure chimique de l'oméprazole [28]

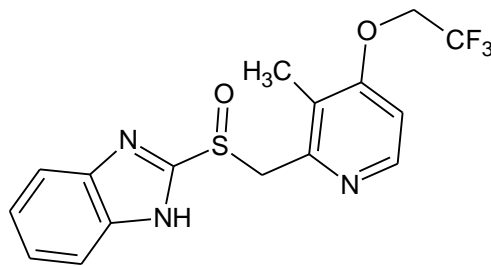


Figure 5: Structure chimique du lansoprazole [28]

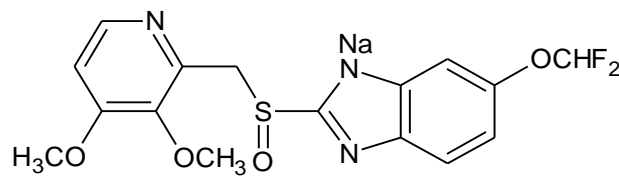


Figure 6: Structure chimique de la pantoprazole [28]

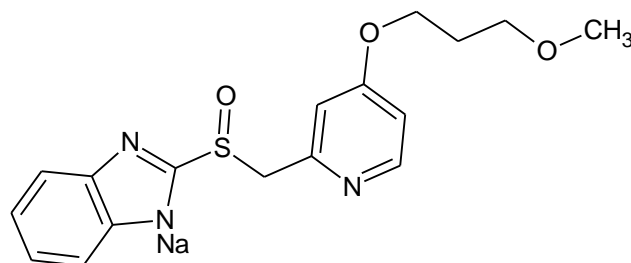


Figure 7: Structure chimique du rabéprazole [28]

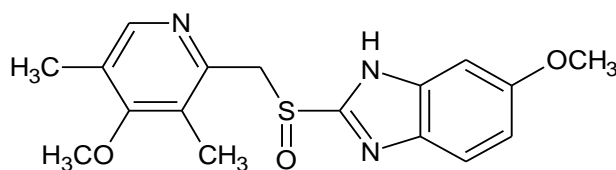


Figure 8: Structure chimique de l'ésoméprazole [28]

Notre étude étant basée sur l'oméprazole, raison de plus, nous nous intéresserons plus à cette classe de médicament.

3.3 Oméprazole :

3.3.1 Définition :

L'oméprazole est une substance active médicamenteuse qui appartient à la famille des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Il réduit la sécrétion des acides gastriques et permet ainsi de combattre les troubles liés à l'acidité de l'estomac.

3.3.2 Histoire du médicament :

À la fin des années 1960, la société pharmaceutique Hässle (une société de recherche au sein d'Astra aujourd'hui AstraZeneca) a décidé de créer une division de recherche dans le but de trouver un médicament puissant pour l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique à utiliser chez les patients souffrant d'ulcères gastriques. À cet effet, un laboratoire gastrointestinal a été créé et le premier projet de ce laboratoire a abouti à un composé antisécrétoire très efficace chez le rat, qui a été utilisé comme modèle de dépistage. Cependant, le composé était complètement inefficace chez l'homme, ce qui indique que de nouveaux modèles de dépistage sont nécessaires [29].

En 1973, le premier succès a été découvert : le benzimidazole H 124/26, qui était un puissant composé antisécrétoire sans toxicité aiguë et qui est donc devenu le composé principal [29].

Après l'identification du H 124/26, il a été découvert que la molécule était déjà brevetée par une société hongroise. En effet, le composé était plutôt décrit comme un médicament pour le traitement de la tuberculose. Cependant, un métabolite du H 124/26, qui n'était pas inclus dans le brevet hongrois, s'est avéré être un composé antisécrétoire encore plus puissant. Le métabolite H 83/69 était le sulfoxyde du H 124/26 nommé timoprazole. Il devient ainsi le

nouveau composé principal. Le site de l'action inhibitrice dans la voie menant à la sécrétion acide était resté inconnu à ce stade [29] .

À peu près à la même époque, il est apparu que l'activation d'une pompe à protons récemment découverte (une $H^+K^+-ATPase$) dans les membranes sécrétoires de la cellule pariétale constituait l'étape finale de la sécrétion acide. Ces résultats ont soulevé la possibilité intrigante que les benzimidazoles tels que le timoprazole puissent être des inhibiteurs de la $H^+K^+-ATPase$. Des recherches ont été lancées dans ce domaine parallèlement à la poursuite du développement des benzimidazoles, et il a effectivement été démontré que les benzimidazoles substitués inhibent la sécrétion d'acide gastrique en bloquant la $H^+K^+-ATPase$.

L'optimisation de l'effet antisécrétoire des benzimidazoles substitués est basée sur un principe simple. Comme les bases faibles s'accumulent dans le compartiment acide de la cellule pariétale à proximité de la pompe à protons, des substituants ont été ajoutés au cycle pyridine du timoprazole pour obtenir une valeur de pK_a plus élevée, maximisant ainsi l'accumulation dans la cellule pariétale. Le résultat était le composé H 168/68, qui a été nommé oméprazole.

Une demande d'AMM a été déposée en 1980, et l'oméprazole a fait l'objet d'essais sur l'homme en 1982 avec des résultats très encourageants. Cependant, il restait d'autres défis à relever.

Des études toxicologiques à long terme sur de très fortes doses d'oméprazole chez le rat ont révélé le développement de tumeurs endocrines (carcinoïdes) dans l'estomac, ce qui a conduit à l'arrêt de toutes les études cliniques en 1984.

L'oméprazole s'est avéré significativement supérieur aux schémas thérapeutiques précédents d'antagonistes des récepteurs H_2 chez les patients souffrant d'ulcères duodénaux et gastriques. Une supériorité particulièrement notable de l'oméprazole par rapport à la ranitidine, un antagoniste des récepteurs H_2 , est observée avec les patients atteints de RGO, chez qui les taux de guérison étaient environ deux fois plus élevés avec l'oméprazole. Sur la base de ces études, l'oméprazole a été introduit en Europe sous le nom de Losec© en 1988 et aux États-Unis en 1990 sous le nom de Prilosec© [29] .

3.3.3 Synthèse chimique de l'oméprazole :

L'oméprazole avait été précédemment synthétisé par une séquence de réaction linéaire impliquant la chloration du (4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine-2-yl)méthanol (alcool pyrméthylque) en présence de chlorure de thionyle. On procède ensuite à une réaction de substitution nucléophile entre le 5-méthoxy thiobenzimidazole (5-méthoxy-1Hbenzimidazole-2-thiol ou metmercazole) déprotoné par la soude et la 2-chlorométhyl-4méthoxy-3,5-diméthyl-

pyridine (chlorure de pyrmétyle : le produit de la chloration). Elle donne lieu au pyrmétazole. Ce dernier soumis à une oxydation non chirale avec des peroxydes tels que l'acide méta-chloroperbenzoïque (m-CPBA) ou H₂O₂ pour fournir l'oméprazole [30].

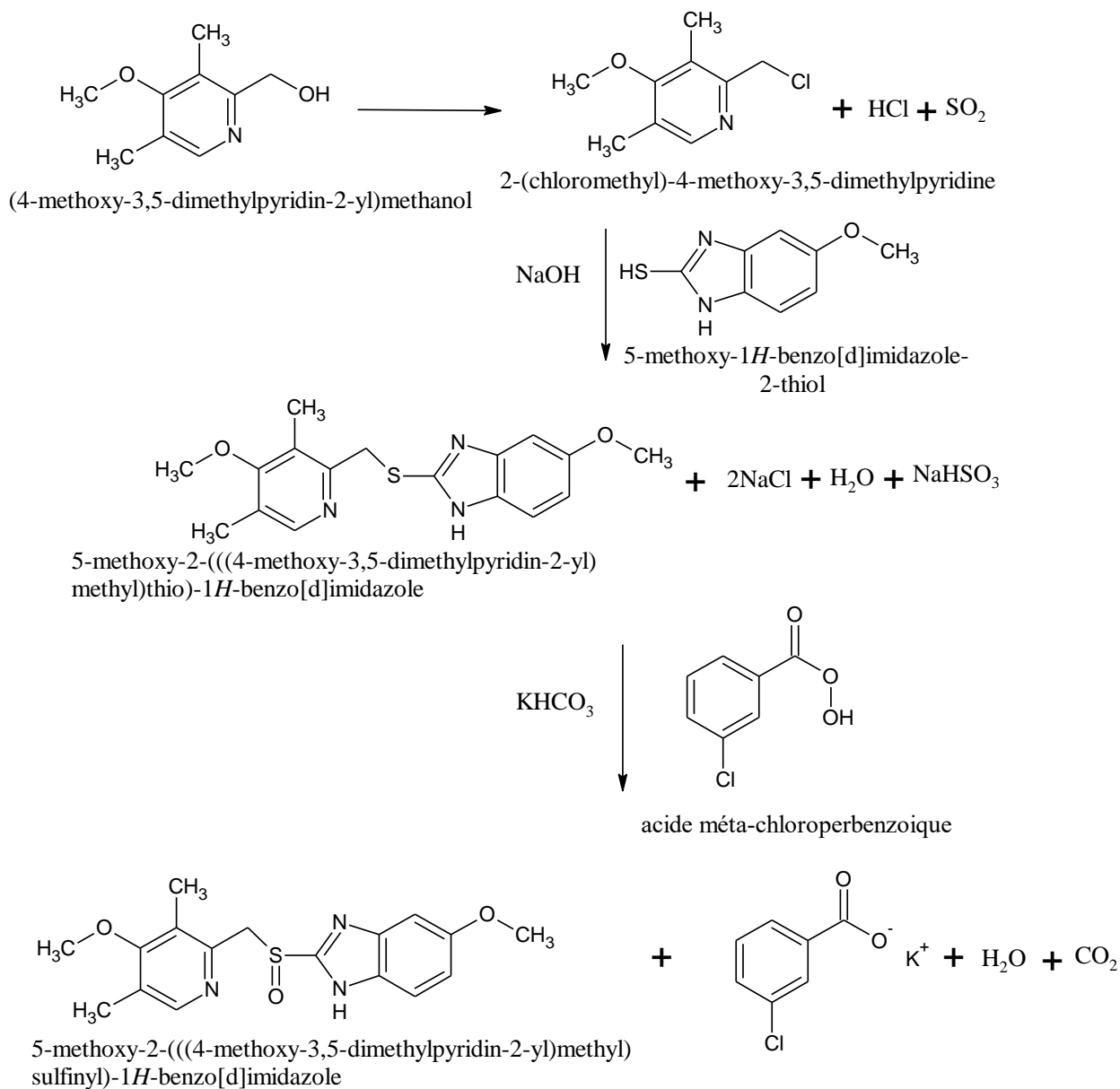


Figure 9: Schéma de synthèse de l'oméprazole [30]

3.3.4 Structure et propriétés physico chimiques :

Dénomination commune internationale : Oméprazole

Formule brute : C₁₇H₁₉N₃O₃S

Masse molaire : 345,416 ± 0,021 g/mol

L'oméprazole est un composé qui se présente sous forme de poudre blanche ou presque blanche. C'est une substance cristalline non-hygroscopique. Il est très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol 96% et dans le méthanol, soluble dans le chlorure de méthylène.

La molécule contient une fonction sulfoxyde asymétrique : elle est donc chirale. Cette chiralité s'explique par l'organisation tétraédrique des orbitales autour du soufre, inclus son doublet libre. L'oméprazole a donc deux énantiomères :

- (R)-(+)-oméprazole (dextrogyre)
- (S)-(-)-oméprazole ou ésoméprazole (lévogyre)

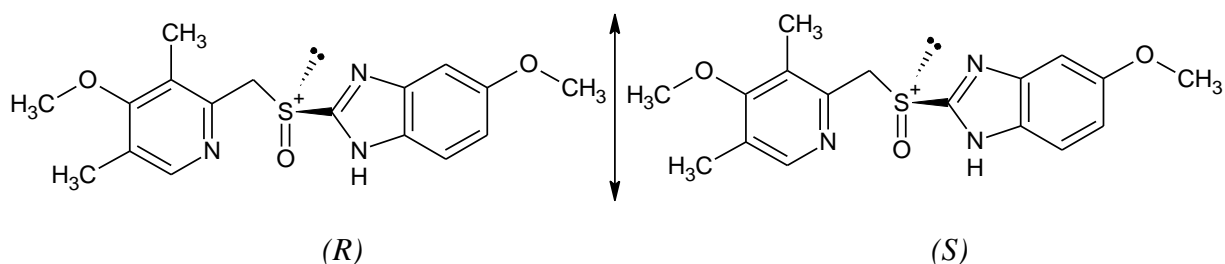


Figure 10: Structure des deux énantiomères [R, S] de l'oméprazole

Il est important de noter que le médicament original peut exister sous deux formes :

- Sels de magnésium (oméprazole magnésien).
- Sels de sodium (oméprazole sodique).

L'oméprazole peut exister sous deux formes tautomères. Soit la forme 5-méthoxy ou 6-méthoxy benzimidazole [31] .

3.3.5 Relation structure activité de l'oméprazole :

L'oméprazole est une prodrogue qui après protonation donne naissance à un sulfénamide responsable de l'activité antisécrétoire. Tous les IPP ont une structure générale similaire, de type benzimidazole pyridil-méthyl-sulfinyl substitué. De manière plus précise, la structure générale est composée de trois parties :

- Un noyau pyridine dont l'atome d'azote est un donneur d'électron,
- Un noyau benzimidazole dont le carbone en position 2 joue le rôle d'accepteur d'électron,
- Une chaîne aliphatique contenant un groupement sulfoxyde reliant les deux cycles aromatiques.

Au cours du développement de l'oméprazole, de nombreux travaux ont porté sur la structure de base. Le remplacement de l'un des trois éléments structurels, le cycle pyridine, le cycle

benzimidazole et la chaîne entre ces deux cycles par une variété de groupes hétérocycliques a donné lieu à des composés sans effet antisécrétoire [32] .

Parmi un grand nombre de chaînes aliphatiques reliant les cycles testés, seuls les composés contenant (-CH₂S-), (-CH₂SO-) et (CH(CH₃)SO-) ont montré une activité antisécrétoire *in vivo*. Cependant, seuls les sulfoxydes ont été actifs *in vitro* dans la préparation de la glande gastrique. Cette divergence entre les résultats obtenus *in vitro et in vivo* avec les analogues sulfurés (-CH₂S-) est due à l'oxydation *in vivo* en sulfoxydes correspondants (-CH₂SO-). Les points d'attache de la chaîne de connexion se sont avérés aussi importants. Ainsi, (-CH₂SO-) doit être attaché par le carbone (-CH₂-) en position 2 du cycle pyridine et par l'atome de carbone en position 2 du cycle benzimidazole [32] .

Les substituants du cycle pyridine ont un impact important sur l'effet biologique. Il a été constaté que l'effet était renforcé par l'augmentation des valeurs de pKa du cycle pyridine. Les composés contenant la pyridine 3,5-diméthyl-4-méthoxy substituée se sont avérés être les plus puissants. L'effet des substituants dans le cycle benzimidazole est beaucoup moins spectaculaire que dans le cycle pyridine. Presque tous les composés synthétisés avec le cycle 3,5-diméthyl-4-méthoxy pyridine ont été très actifs lorsqu'ils ont été testés *in vivo*. La substitution 5-méthoxy de l'oméprazole a été choisie en raison de son position avantageuse entre une puissance élevée et une bonne stabilité neutre [32] .

3.3.5.1 Mécanisme d'action :

L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H⁺K⁺-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus. La réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique a pour conséquence la réduction/la normalisation de manière dose-dépendante de l'exposition acide de l'œsophage chez les patients ayant du reflux gastro-œsophagien [33] .

3.3.6 Propriétés pharmacologiques :

3.3.6.1 Indications :

L'oméprazole est indiqué dans :

- Éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant > 4ans, traitement antisécrétoire associé aux antibiotiques appropriés ;
- Œsophagite due à un reflux gastro-œsophagien chez l'adulte, traitement d'entretien ;
- Œsophagite due à un reflux gastro-œsophagien chez l'adulte et l'enfant ≥ 1 an ;
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien chez l'adulte et l'enfant ≥ 1 an ;
- Syndrome de Zollinger-Ellison chez l'adulte ;
- Ulcère duodéal chez l'adulte ;
- Ulcère duodéal chez l'adulte, traitement préventif des récives ;
- Ulcère gastrique chez l'adulte ;
- Ulcère gastrique chez l'adulte, traitement préventif des récives ;
- Ulcère gastroduodéal induit par les AINS chez l'adulte, traitement curatif ;
- Ulcère gastroduodéal induit par les AINS chez l'adulte, traitement préventif [34] .

3.3.6.2 Contre-indications et précautions d'emploi :

L'oméprazole est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Hypersensibilité à l'un des composants ;
- Hypersensibilité aux benzimidazolés.

Plusieurs précautions doivent être prises dans l'utilisation de l'oméprazole pour les cas suivants :

- Enfant entre 1 et 15 ans ;
- Insuffisance hépatique ;
- Nourrisson de moins de 1 an ;
- Patient hospitalisé ;
- Sujet âgé ;
- Sujet à risque d'ostéoporose ;
- Sujet à risque de carence en vitamine B12 ;
- Sujet à risque de fracture ;
- Traitement prolongé ;
- Ulcère gastrique [34] .

3.3.6.3 Effets indésirables :

Fréquents : céphalées, douleurs abdominale, polype de glande fundique, nausées, constipation, vomissement, diarrhée, flatulence.

Peu fréquents : urticaire, éruption cutanée, dermatite, prurit, fracture, vertige, sensation de Vertige, malaise, somnolence, paresthésie.

Autres : Insuffisance rénale, hypocalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, Fièvre Lupus Érythémateux cutané subaigu, choc anaphylactique, réaction anaphylactique Angioedème, colite microscopique [33] .

3.3.6.4 Interactions médicamenteuse :

La diminution de l'acidité gastrique remarquée lors du traitement par des IPP est non négligeable et peut avoir des influences remarquables sur un certain nombre de médicaments dont l'absorption est pH-dépendante :

- **Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons + Rilpivirine :**

Risque et mécanisme : Diminution des concentrations plasmatiques de Rilpivirine par l'inhibiteur de la pompe à protons (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique).

- **Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons + Atazanavir :**

Risque et mécanisme : Diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'Atazanavir, avec risque d'échec thérapeutique.

- **Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons + Méthotrexate (voie systémique) :**

Risque et mécanisme : Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

Conduite à tenir : Association déconseillée avec le méthotrexate aux doses > 20 mg/semaine.

A prendre en compte pour des doses inférieures.

- **Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons + Posaconazole (suspension buvable) :**

Risque et mécanisme : Diminution de l'absorption de l'azole antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.

Conduite à tenir : Uniquement avec la forme suspension buvable de Posaconazole.

- **Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons + Velpatasvir :**

Risque et mécanisme : Diminution des concentrations de velpatasvir et de sofosbuvir.

Conduite à tenir : Si l'association s'avère nécessaire, la bithérapie Velpatasvir/sofosbuvir doit être prise au moment du repas, ou 4 heures avant la prise d'un IPP donné à dose minimale.

- **Oméprazole + Apalutamide :**

Risques et mécanisme : Risque de diminution très importante des concentrations de l'oméprazole, et perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'Apalutamide.

- **Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons + Hormones thyroïdiennes (voie systémique) :**

Risque et mécanisme : Diminution probable de l'absorption des hormones thyroïdiennes, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.

Conduite à tenir : Contrôle clinique et biologique régulier, avec augmentation éventuelle de la posologie des hormones thyroïdiennes.

- **Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons + Lédipasvir :**

Risque et mécanisme : Diminution des concentrations du Lédipasvir en cas d'administration de l'inhibiteur de la pompe à protons avant le Lédipasvir

Conduite à tenir : Il est recommandé de prendre l'inhibiteur de la pompe à protons et le Lédipasvir simultanément.

- **Médicaments administrés par voie orale + Colestipol et Médicaments administrés par voie orale + Résines chélatrices :**

Risques et mécanisme : La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale et, potentiellement, l'efficacité d'autres médicaments pris simultanément.

Conduite à tenir : D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle des autres médicaments, en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.

- **Médicaments administrés par voie orale + Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants :**

Risque et mécanisme : Diminution de l'absorption de ces substances.

Conduite à tenir : Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).

- **Oméprazole + Digoxine (voie systémique) :**

Risque et mécanisme : Augmentation modérée de la digoxinémie par majoration de son absorption par l'oméprazole.

Conduite à tenir : Surveillance clinique, ECG et de la digoxinémie, particulièrement chez le sujet âgé.

- **Oméprazole + Escitalopram :**

Risque et mécanisme : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Conduite à tenir : Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

- **Oméprazole + Tacrolimus (voie systémique) :**

Risque et mécanisme : Augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus.

Conduite à tenir : Dosage des concentrations sanguines du tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt [33] .

3.4 Méthodes de contrôle qualité des médicaments :

3.4.1 Définition d'un médicament :

D'après le code de la santé publique (1967), un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » [35] .

3.4.2 Médicaments contrefaits :

Selon L'OMS « Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un générique. Parmi les produits contrefaits, certains contiennent des bons ingrédients ou des mauvais ingrédients, ou manquent totalement de principe actif. Dans d'autres cas, le principe actif est en quantité insuffisante ou le conditionnement est falsifié » [36] .

3.4.3 Contrôle de qualité :

Le contrôle de qualité est une activité de l'entreprise qui a pour mission d'accepter (ou refuser) un lot de médicaments en l'autorisant ainsi à quitter l'entreprise pour parvenir à ses différents utilisateurs [37] .

Il s'agit des tests en laboratoire d'échantillons de médicaments comparés à des références de qualité reconnue [38] .

L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes.

Le contrôle de qualité permet de vérifier que les produits pharmaceutiques présentent toutes les propriétés requises pour l'emploi prévu en termes de :

- Valeur thérapeutique : Efficacité – Sécurité / Innocuité ;
- Qualité du produit (évaluée par rapport aux tests en laboratoire) ;
- Identité de l'ingrédient pharmaceutique actif ;
- Dosage (quantité d'ingrédient actif) ;
- Excipients ;
- Désintégration / Dissolution ;
- Biodisponibilité / Pureté ;
- Conditionnement et étiquetage [38] .

3.5 Différentes méthodes analytiques de l'oméprazole :

Pour contrôler la qualité des médicaments, des techniques d'analyses sont utilisées suivant les pharmacopées (américaines, britanniques, européennes). Ces techniques sont d'ordre physico-chimiques :

3.5.1 Méthodes physiques :

3.5.1.1 Inspection visuelle et caractéristiques organoleptiques :

Une simple inspection visuelle peut permettre d'identifier des caractéristiques importantes liées à la qualité du produit (statut d'enregistrement, date d'expiration, emballage du produit, etc.) ou des problèmes liés aux caractéristiques physiques de la forme posologique (présentation, couleur, texture et viscosité, etc...) [39] .

Les tests à ce niveau peuvent être principalement effectués sur le terrain au point d'échantillonnage et peuvent être utilisés pour identifier les médicaments falsifiés, de qualité inférieure, non enregistrés ou mal étiquetés [39] .

Le packaging est une source d'information et permet d'avoir une première indication quant à la nature du produit qu'il renferme. Cette analyse peut se réaliser à l'œil nu, à la loupe ou au microscope. L'analyste recherche les éléments concernant :

- Le nom du médicament ;
- Le dosage ;
- La composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise et dans le récipient ;
- La forme pharmaceutique ;
- Le numéro de lot de fabrication ;
- La date de péremption ;
- Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;
- Les conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation [40] .

Cependant, le contrôle visuel est soumis à l'erreur humaine et certains défauts peuvent passer inaperçus à l'œil nu.

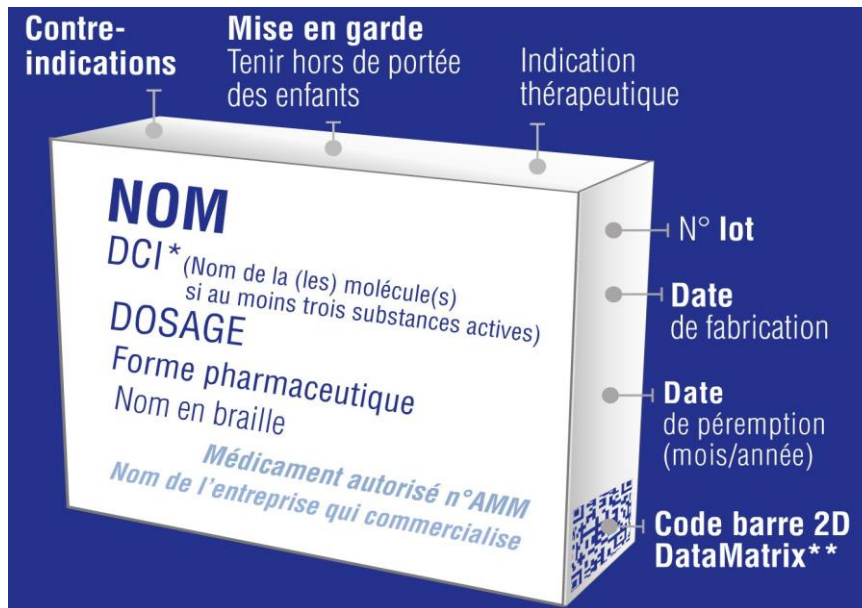


Figure 11: Quelques éléments de l'inspection visuelle[41]

3.5.1.2 Uniformité de masse et de contenu :

Le test d'uniformité de masse concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés, les gélules

Principe : Il permet de déterminer les variations de poids entre les unités d'une préparation pharmaceutique d'un seul et même lot.

• **Mode opératoire :**

Cas des gélules : Peser une gélule pleine, et sans perdre de fragments de l'enveloppe, ouvrir la gélule et vider la aussi complètement que possible ensuite peser l'enveloppe et calculer la masse du contenu par différence et répéter l'opération sur 19 autres gélules [39] .

Cas de la poudre injectable : Peser un flacon de poudre injectable pleine ensuite, ouvrir le flacon et le vider aussi complètement que possible ensuite laver le flacon. Peser et calculer la masse du contenu par différence ; et répéter l'opération sur 19 autres flacons.

$$\text{Masse moyenne} = \frac{\sum \text{masse des 20 unités}}{\text{nombre d'unités}} \text{ en (g)}$$

$$\text{CV} = \frac{\text{Ecart - type}}{\text{Masse moyenne}} \text{ en (\%)}$$

3.5.1.3 Test de désagrégation :

Ce test est réalisé grâce à un désintégrateur.

Les appareils de test de délitement sont adaptés pour les comprimés ou les gélules. Ils sont dotés d'un ou plusieurs paniers dans lesquels sont insérés les comprimés à tester, et d'un système de désintégration automatique ou manuel.

Le test de délitement se fait par mouvement des paniers provoqué par un moteur ou par un opérateur. Les appareils de test de délitement enregistrent les données dans un logiciel de commande fourni avec la machine.

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger en milieu physiologique, dans le temps prescrit.

Il est effectué par agitation standardisée de la forme galénique testée, dans le milieu liquide (l'eau en général) à 37° C, dans un tube dont le fond est grillagé. La désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- Il n'y a plus de résidus sur la grille ;
- Ou s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné ;
- Ou sur la grille, il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque (capsules) [42] .

Cet essai ne concerne pas les comprimés à croquer et les comprimés vétérinaires. Le temps de désagrégation doit être comme l'indique le tableau ci-dessous :

Tableau I : Temps maximal de désagrégation [42]

Formes pharmaceutiques	Temps en minutes
Comprimés non enrobés	≤ 15
Comprimés enrobés	≤ 60
Comprimés pelliculés	≤ 30
Gélules	≤ 30

3.5.2 Méthodes chimiques :

3.5.2.1 Identification et Dosage par spectrophotométrie dans l'UV-visible :

3.5.2.1.1 Définition :

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution. Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert [43] .

3.5.2.1.2 Principe :

Lorsqu'une lumière d'intensité I_0 passe à travers une solution, une partie de celle-ci est absorbée par le(s) soluté(s). L'intensité I de la lumière transmise est donc inférieure à I_0 . On définit l'absorbance **A** de la solution comme :

$$A = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right)$$

On parle aussi de transmittance (rapport caractérisant la transmission d'une grandeur dans un système), définie par la relation :

$$T = \frac{I}{I_0} \text{ C'est-à-dire que } A = -\log T$$

- **T** : Transmittance
- **A** : Absorbance
- **I** : Intensité de la Lumière transmise
- **I₀** : Intensité de la lumière

L'absorbance est une valeur positive, sans unité. Elle est d'autant plus grande que l'intensité transmise est faible.

La relation de Beer-Lambert décrit que, à une longueur d'onde λ donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à la concentration des espèces de la solution, et à la longueur du trajet optique (distance sur laquelle la lumière traverse la solution) [44] .

Alors, pour une solution limpide contenant une seule espèce absorbante :

$$A_\lambda = \epsilon_\lambda l c$$

- **A_λ** : Est l'absorbance ou la densité optique de la solution pour une longueur d'onde λ . C'est une grandeur positive, sans unité, prenant en général des valeurs comprises entre 0 (milieu totalement transparent) et quelques unités aux maxima ;

- ϵ_{λ} : est le coefficient d'extinction molaire de l'espèce absorbante en solution. Il rend compte de la capacité de cette espèce à absorber la lumière, à la longueur d'onde λ . Son unité est le litre par mole et par centimètre ($mol^{-1}.L.cm^{-1}$)
- l : est la longueur du trajet optique, ce qui correspond à l'une des dimensions du récipient. Son unité est le centimètre (cm)
- C : est la concentration de l'espèce absorbante, elle s'exprime en mole par litre ($mol.L^{-1}$);

Selon la loi de Beer-Lambert, l'absorbance est additive (mais non la transmittance) [44].

La spectrophotométrie UV visible utilise des longueurs d'onde incluses dans le domaine ultraviolet et le domaine du visible. Les mesures sont réalisées dans :

- L'UV : ($160\text{ nm} < l < 400\text{ nm}$)
- Le visible ($400 < l < 800\text{ nm}$).

On détermine la concentration d'une substance en mesurant l'absorption relative de la lumière par rapport à celle d'une substance de concentration connue. En analyse spectrophotométrique, on utilise une lumière monochromatique [45].

Calcul de la teneur (T) en Principe actif :

$$T = \frac{P_s \times D_{oe} \times D_e}{D_{os} \times P_e} \times PM$$

- P_s : prise d'essai du standard (mg) ;
- D_{oe} : densité optique Moyenne de l'essai ;
- D_{os} : densité optique du standard ;
- D_e : dilution de l'essai ;
- P_e : prise d'essai en mg ;
- PM : poids moyen en mg de comprimé.

3.5.2.1.3 Description du spectrophotomètre :

Un spectrophotomètre est composé de trois éléments principaux :

- Un émetteur ;
- Un analyseur ;
- Une cellule de mesure.

L'émetteur : est constitué d'une lampe qui produit le rayonnement lumineux et d'un monochromateur qui « filtre » la lumière pour ne laisser passer qu'une lumière

monochromatique. Il y a généralement deux lampes : une lampe à hydrogène ou à deutérium dont le spectre va de 120 nm à 400 nm et une lampe à filament de tungstène ou à vapeur d'halogène dont le spectre va de 350 nm à 900 nm. L'association de ces deux lampes permet donc de couvrir tout le spectre du proche UV au visible. Le monochromateur est un système (prisme ou réseau) qui permet de sélectionner à partir d'une lumière polychromatique, une longueur d'onde déterminée.

L'analyseur : est composé d'un système qui permet de transformer un signal lumineux en un signal électrique, lui-même converti en valeur numérique lue sur le cadran de mesure.

La cellule d'analyse : est un système qui permet d'intercaler sur le trajet du faisceau lumineux les échantillons à étudier. L'élément principal est une cuve en verre ou en quartz dont le modèle le plus courant est un parallélépipède à base carrée de 1 cm de trajet optique ayant deux faces opposées parfaitement parallèles et transparentes et deux faces dépolies. La manipulation des cuves se fait toujours par les faces dépolies. Le spectrophotomètre doit avoir une sortie pour le branchement d'un enregistreur afin de pouvoir enregistrer les spectres d'absorption.

3.5.2.1.4 Instrumentation dans l'UV-Visible :

Un spectrophotomètre est conçu autour de trois modules : ceux de la source et du système dispersif (souvent conçu comme un monochromateur), qui constituent la partie optique et celui qui est responsable de la détection. L'ensemble est réuni dans un bâti unique. Un compartiment échantillon est inséré sur le trajet optique après ou avant le système dispersif selon la conception du montage [46].

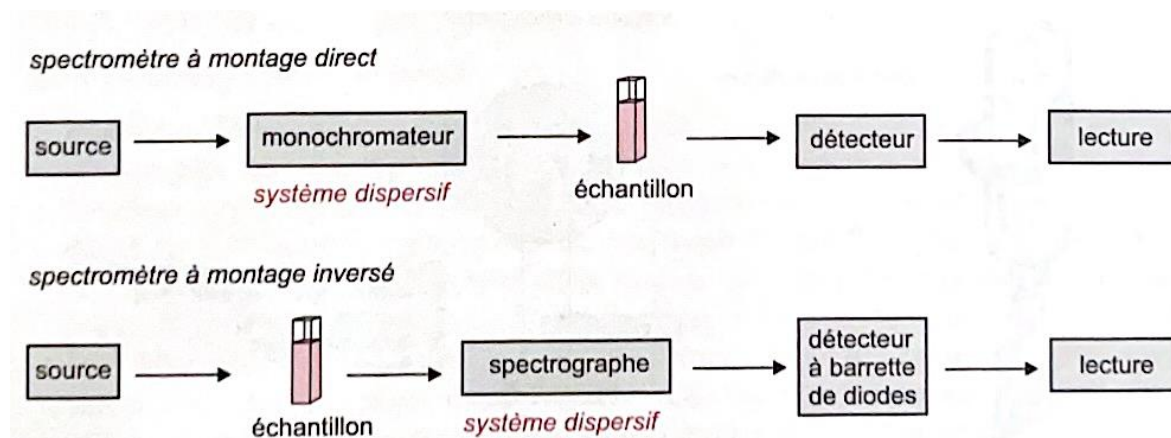


Figure 12: Les deux configurations de spectrophotomètres à simple faisceau [46]

3.5.2.1.4.1 Les différentes configurations des spectromètres UV-Visible :

On peut classer les appareils en deux catégories :

- Les appareils à simple faisceau subdivisés en appareils à montage direct et montage inversé
- Les appareils à double faisceau [46] .

3.5.2.1.4.1.1 Spectromètre monofaisceau à optique directe, de type monocanal :

Ces appareils peuvent disposer d'une compensation électronique des variations d'intensité de la source connue sous le nom de split-beam. Une partie de la lumière est déviée avant qu'elle n'atteigne l'échantillon, ce qui permet de stabiliser l'intensité de la source. Ces appareils donnent l'absorbance et calculent le plus souvent la concentration cherchée [46] .

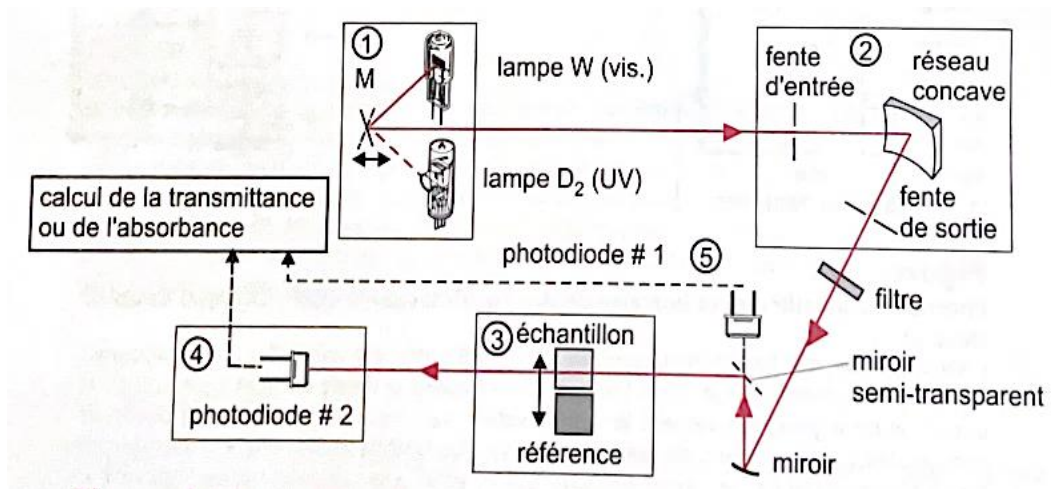


Figure 13: Schéma optique simplifié d'un spectrophotomètre simple faisceau de mode séquentiel [46]

3.5.2.1.4.1.2 Spectromètre monofaisceau à optique inversée, de type multicanal :

Ce type d'appareil est apparenté aux spectrographes dans la mesure où il permet l'observation instantanée de toute l'étendue du spectre par emploi d'un détecteur composé d'un alignement de photodiodes miniaturisées, dont le nombre peut atteindre 2000 [46] .

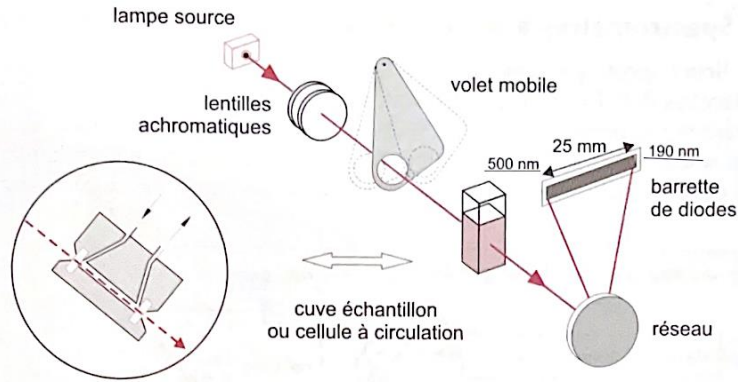


Figure 14: Schéma optique d'un spectrophotomètre simple faisceau illustrant le mode simultané (spectromètre à barrette de diodes) [46]

3.5.2.1.4.1.3 Spectromètre à optique double faisceau (type séquentiel) :

Les meilleurs spectrophotomètres dans ce domaine restent encore les appareils à deux faisceaux dont l'un traverse l'échantillon et l'autre sert de parcours de référence.

Deux miroirs tournants en forme de secteurs, synchronisés avec le mouvement pas à pas du réseau, permettent au détecteur de comparer exactement pour la même longueur d'onde les intensités transmises par l'une ou l'autre des deux voies [46] .

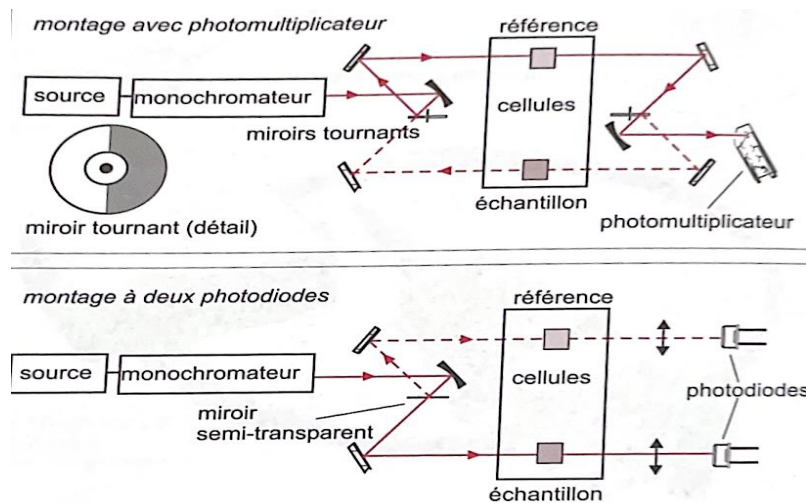


Figure 15: Parcours optique de deux appareils à double faisceau entre la sortie du monochromateur et le détecteur(modèle à miroir tournant et modèle à miroir semi transparent) [46].

METHODOLOGIE

4. METHODOLOGIE :

4.1 Lieu et période d'étude :

Notre étude s'est déroulée au Service de Contrôle Qualité des Médicaments du Laboratoire National de la Santé (LNS) à Bamako au Mali Sis à Darsalam, intersection des Rues 569 et 618, Porte 442 durant une période allant du 1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2022 soit 48 mois.

4.2 Présentation du lieu d'étude :

Dans le cadre de la réforme pharmaceutique et pour une mise en œuvre effective de la politique des médicaments essentiels, le Ministère de la Santé a décidé en 1981 de mettre en place un dispositif capable de déceler tout abus ou toute infraction dans les produits pharmaceutiques d'une part et d'apprécier leur qualité, d'autre part.

Le LNS a été créé en juin 1990 par l'ordonnance No90-34/P-RM sous le statut de service rattaché à la Direction Nationale de la Santé Publique (DNSP). Après une décennie de fonctionnement en tant que service rattaché, l'analyse de la situation du LNS a permis de déceler les difficultés causées par ce statut notamment à savoir :

- L'absence d'autonomie de gestion qui prive le LNS d'une certaine indépendance de gestion ;
- L'absence de personnalité morale qui limite largement les prises d'initiatives et les capacités d'échanges avec les institutions ayant la même vocation ;
- Les difficultés de l'État à utiliser pleinement le plateau technique du LNS dans le cadre de la formation universitaire et de la recherche scientifique.

Dans le souci de pallier ces difficultés et contraintes, le Gouvernement a décidé de l'ériger en Établissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST).

Ainsi l'ordonnance No 00-040/P-RM du 20 septembre 2000 crée le LNS-EPST et le Décret No586/P-RM du 23 novembre 2000 fixe son organisation et ses modalités de fonctionnement.

4.2.1 Mission :

Le LNS-EPST, a pour mission de contrôler la qualité des médicaments, des boissons, des aliments ou toutes autres substances importées ou produites en République du Mali et destinés à des fins thérapeutiques, diététiques, ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaines et animales. À ce titre, il est chargé de :

- Donner son avis technique pour l'autorisation ou l'interdiction de l'usage de tout produit ; médicament, aliment, ou boisson à usage thérapeutique, diététique ou alimentaire ;
- Prélever et analyser des échantillons dans toute unité de production, d'importation, de distribution, de conservation de médicaments, eaux, boissons diverses, aliments et toutes autres substances introduites dans l'organisme humain et animal dans le but thérapeutique, nutritionnel ou autre et concourant à l'amélioration ou à la détérioration de l'état de santé de l'homme et de l'animal ;
- Participer à la formation universitaire et post-universitaire ;
- Entreprendre des activités de recherche scientifique et technologique ;
- Contribuer à l'élaboration des normes et de veiller à leur application.

4.2.2 Organigramme :

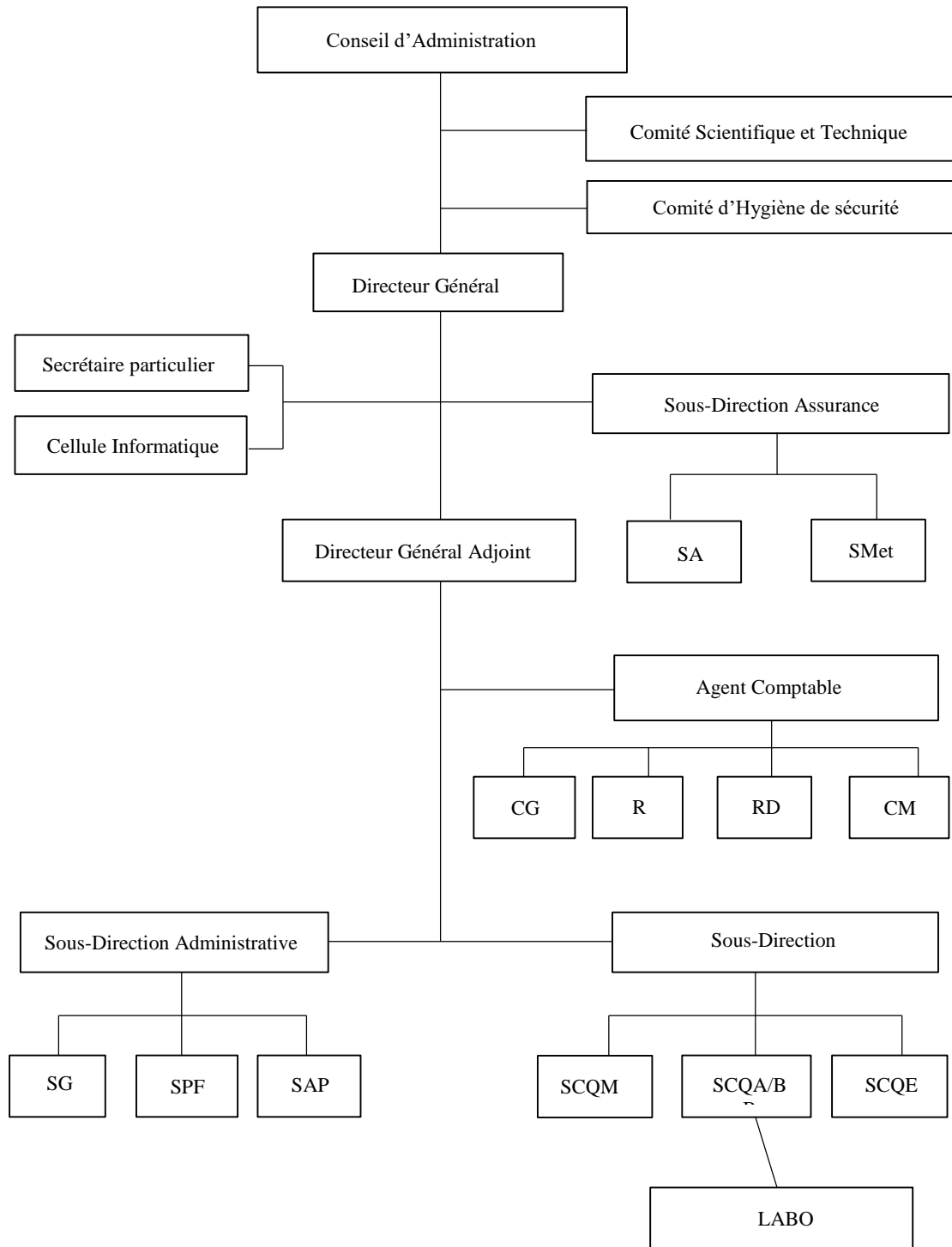


Figure 16 : Organigramme du Laboratoire National de la Santé

4.3 Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur l'oméprazole sous forme gélule et injectable. Nous avons exploité les fiches techniques sur lesquelles les résultats des analyses avaient été mentionnés.

4.4 Matériel :

Notre échantillonnage a concerné l'oméprazole sous forme gélule et injectable prélevés ou réceptionnés puis analysés au LNS.

Pour réaliser cet travail, des petits matériels de laboratoire (verrerie), du consommable (réactifs et solvants) ainsi que quelques appareils ont été utilisés.

Tableau II: Récapitulatif de matériels, consommable, échantillons et appareils utilisés

Petits matériels de laboratoire/accessoires	Solvants/réactifs/échantillons	Appareils
- Bécher(50mL,100mL)		
- Éprouvette graduée		
- Fiole jaugée (10mL ; 20mL ; 25mL ; 50mL ; 100mL ; 250mL)		- Balance électronique OHAUS PA64 PIONNER
- Erlenmeyer 25mL, 75mL, 75mL, 100mL)	- Eau distillée	- Spectrophotomètre UV-Visible Agilent 8453
- Papier aluminium	- Hydroxyde de sodium 0,1N et 0,01N,	- Désintégrateur ERWEKA
- Pipettes graduée et jaugée (1mL ; 2mL ; 5mL ; 10mL ; 20mL ; 25mL)	- Oméprazole USP 20 %	- DISSOLUTESS ERWEKA DT-700
- Mortier en quartz	- Oméprazole USP 40 %	- Hotte CaptairChem by Erlab
- Pilon en quartz		- Bain à ultrason BRANSON 5510
- Entonnoir		
- Spatule		

4.5 Méthodes d'analyse utilisés :

Nous avons utilisé différentes méthodes pour vérifier la conformité des différents lots.

4.5.1 Méthodes physiques :

4.5.1.1 Examen visuel :

Nous avons conformément à la pharmacopée européenne, déterminer l'apparence, la couleur, du médicament par inspection [42] .

Les emballages primaires et secondaires des différentes marques ont été soigneusement examinés conformément à la pharmacopée européenne pour vérifier les informations requises, tels que le nom du médicament, le nom du principe actif, l'adresse du fabricant, les dates de fabrication, les numéros de lot, la date de péremption, la quantité de principe actif, le numéro d'enregistrement [39] .

4.5.1.2 Caractéristiques organoleptiques :

Les propriétés organoleptiques des différents échantillons, par exemple l'apparence, la couleur, l'odeur du médicament ont été déterminées par inspection. Ces propriétés sont directement liées à la chimie du médicament et, en tant que telles, peuvent servir de test d'identification de médicament non spécifique selon la pharmacopée européenne.

4.5.1.3 Uniformité de masse :

Nous avons recherché les paramètres ci-après (masse moyenne, écart-type et coefficient de variation) pour tous les échantillons en suivant la procédure décrite dans la pharmacopée européenne [39] .

Mode opératoire :

Masse moyenne :

Pour les formes gélules gastro résistantes, nous avons pesé une gélule pleine, sans perdre de fragments de l'enveloppe, nous avons ouvert la gélule et l'avons vidée aussi complètement que possible. Ensuite, nous avons pesé l'enveloppe et calculer la masse du contenu par différence et nous avons répété l'opération sur 19 autres gélules [39] .

Dans le cas de la poudre injectable :

Nous avons pesé un flacon de poudre injectable pleine ensuite nous avons ouvert le flacon et l'avons vidé aussi complètement que possible. Ensuite nous avons lavé le flacon puis nous

l'avons pesé et calculé la masse du contenu par différence ; et nous avons répété l'opération sur 19 autres flacons.

$$\text{Masse moyenne} = \frac{\sum \text{masse des 20 unites}}{\text{nombre d'unites}} \text{ en (g)}$$

$$CV = \frac{\text{Ecart - type}}{\text{Masse moyenne}} \text{ en (\%)}$$

Selon la pharmacopée européenne, masse moyenne \geq masse moyenne indiquée

4.5.1.4 Détermination du temps de désagrégation :

Ils ont été réalisés sur tous les échantillons de notre étude avec l'appareil de désagrégation (ERWEKA).

Mode opératoire :

D'abord, nous avons allumé l'appareil de test de désagrégation et laissé reposer, ensuite nous avons chauffé le bain-marie de l'appareil de test de désagrégation puis nous avons versé dans un bécher de 1 litre, 700 mL d'eau et nous avons mis le bécher dans le bain-marie.

Après un temps suffisant, nous avons vérifié que la température dans le bécher est de $37^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ puis nous avons introduit la forme galénique dans chacun des 6 tubes du panier de désagrégation et nous avons placé le panier sur le bras de l'appareil. Ensuite nous avons programmé l'appareil selon le temps de désagrégation requis puis nous avons mis en marche le moteur assurant le mouvement vertical du panier et nous avons attendu que tous les échantillons soient dissous et pour finir nous avons stopper l'appareil puis noté le temps.

4.5.2 Méthode chimique :

4.5.2.1 Identification et dosage du PA par spectrophotométrie dans l'UV-Visible :

Pour identifier et doser les PA, nous avons utilisé la spectrophotométrie dans l'UV-Visible. La teneur en principe actif de chaque échantillon a été déterminée à l'aide d'un spectrophotomètre ultraviolet (UV Agilent Cary 60), selon la méthode décrite par la Pharmacopée Britannique 2019 [47].

Préparation de la solution d'essai [47] :

Pour les formes gélules gastro résistantes : Nous avons agité une quantité du contenu finement pulvérisé des gélules contenant 20 mg d'oméprazole avec 50 mL d'hydroxyde de

sodium 0,1M que nous avons dilué à 100 mL. Ensuite, nous avons filtré et prélevé 10 mL de la solution obtenue ($C = 0,2 \text{ mg/mL}$) dans 100 mL d'hydroxyde de sodium 0,1M.

Pour la poudre injectable : Nous avons pris 20 mg de poudre avec 50 mL d'hydroxyde de sodium 0,1M que nous avons dilué à 100 mL. Ensuite nous avons filtré et prélevé 10 mL de la solution obtenue ($C = 0,2 \text{ mg/mL}$) dans 100 mL d'hydroxyde de sodium 0,1M.

La solution finale obtenue pour les deux formes galéniques (gélules gastro-résistantes et poudre injectable) était de concentration ($C = 0,02 \text{ mg/mL}$)

Intervalle d'absorption de l'oméprazole est compris entre **230 et 350 nm** dans la solution finale obtenue.

Mode opératoire :

Pour se faire nous avons procédé comme suit :

1. Mettre sous tension et allumer le spectrophotomètre en appuyant sur l'interrupteur et attendre l'initialisation (clignotant vert) ;
2. Allumer l'ordinateur et saisir l'identifiant et le mot de passe adéquats (admin et 3000hanover) ;
3. Patienter environ 45 min pour laisser les lampes s'intensifier avant de lancer une analyse ;
4. Rentrer dans le logiciel « **Cary Win UV** » disponible sur le bureau ;
5. Vérification :
 - Double Clic sur scan ;
 - Dans Setup régler le balayage entre 200 à 700 puis OK ;
NB : vérifier qu'il n'y a rien à l'intérieur ;
 - Cliquer sur Zéro puis OK et la lecture commence ;
 - Retourner dans le logiciel « Cary Win UV » disponible sur le bureau ;
 - Dans la nouvelle fenêtre ouverte, sélectionner le mode désiré :
 - **Scan** : permet de faire le balayage sur une gamme de longueur d'onde (200-700 nm), il fait l'identification et le dosage ;
 - **Sample Reads** : utilisé uniquement pour déterminer l'absorbance à une longueur d'onde fixée. Utilisé pour faire uniquement un dosage d'un échantillon ;
 - **Advanced Reads** : utilisé uniquement pour déterminer l'absorbance à une longueur d'onde fixée. Utilisé pour faire un dosage de plusieurs échantillons ;
 - Mettre les paramètres de méthode si nécessaire à l'aide de SETUP ;

- Mettre la cuve contenant le blanc, faire le zéro et cliquer sur ok, puis mettre la cuve contenant l'échantillon. Lancer l'analyse en appuyant sur Start ou Read. Écrire dans file Name le nom de la molécule, le numéro de l'échantillon puis cliquer sur Save.
- Dans la fenêtre qui s'ouvre, renseigner sample name, le nom de la molécule, le numéro de l'échantillon puis cliquer sur ok puis finish.
- Les résultats des absorbances et des pics apparaissent à gauche de l'écran.
- Pour enregistrer les résultats, cliquer sur print qui se situe en bas et à gauche de la même fenêtre.
- Dans la nouvelle fenêtre qui s'ouvre cliquer sur ok et ensuite écrire le nom de la molécule et le numéro de l'échantillon dans la nouvelle fenêtre qui s'ouvre et enfin cliquer sur Save.
- A la fin, les résultats apparaissent sur l'écran (l'absorbance idéale est entre 0,4 et 0,9). Faire des dilutions nécessaires et recalculer en tenant compte de la dilution) ;
- Renseigner le registre d'utilisation du spectrophotomètre UV-Visible ;
- Sauvegarder les résultats dans l'ordinateur et imprimer ;
- Pour fermer éteindre l'ordinateur puis le spectrophotomètre.

Le spectre montrait 2 pics d'absorption maximale à 276 nm et à 305 nm.

Le dosage est déterminé en le calculant grâce à l'absorbance obtenue par rapport à l'absorbance attendue

l'absorbance attendue était celle de l'oméprazole standard.

La teneur (T) en $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ doit être compris entre 95% à 105% [47]

4.6 Outils de collecte des données :

Les données ont été recueillies dans des cahiers d'enregistrement de la réception du laboratoire d'analyse, de la saisie des résultats et les fiches techniques des résultats archivées.

4.7 Saisie et traitement de données :

Les données ont été traitées et saisies par le logiciel Excel 2019 et le logiciel Word 2019 a été utilisé pour le traitement de texte.

RESULTATS

5. RESULTATS DES TRAVAUX

5.1 Échantillonnage

Les résultats obtenus sont repartis dans les différents tableaux. L'étude a porté sur 31 lots d'échantillons d'oméprazole réceptionnés durant notre période d'étude soit 48 mois.

Tableau III: Répartition de la liste des échantillons de notre étude

N°D'ANALYSE	PAYS DE FABRICATION	FORMES GALENIQUE	POVENANCES
19-0057	INDE	Gélule	PPM
19-0238	INDE	Gélule	CAMED S.A
19-0239	INDE	Gélule	CAMED SA
19-0362	INDE	Injectable	PPM
20-0285	INDE	Gélule	PPM
20-0286	INDE	Gélule	PPM
21-0018	INDE	Injectable	PPM
21-0074	MALI	Gélule	PPM
21-0132	INDE	Gélule	PPM
21-0134	INDE	Gélule	PPM
21-0135	INDE	Gélule	PPM
21-0136	INDE	Gélule	PPM
21-0137	INDE	Gélule	PPM
21-0138	INDE	Gélule	PPM
21-0139	INDE	Gélule	PPM
21-0140	INDE	Gélule	PPM
21-0686	INDE	Gélule	PPM
21-0687	INDE	Gélule	PPM
21-0688	INDE	Gélule	PPM
21-0793	INDE	Gélule	PPM
22-0141	INDE	Injectable	SVPP-SARL
22-0232	INDE	Injectable	PPM
22-0305	INDE	Injectable	PPM
22-0369	INDE	Gélule	PPM
22-0460	INDE	Injectable	PPM
22-0509	INDE	Injectable	PPM
22-0570	INDE	Injectable	PPM
22-0571	INDE	Injectable	PPM
22-0775	INDE	Gélule	PPM
22-0776	INDE	Gélule	PPM
22-0792	INDE	Gélule	PPM

L'étude a montré que la majorité des échantillons provenait de l'Inde.

Tableau IV: Répartition des lots d'échantillons selon leur forme galénique

DESIGNATION	LOTS	POURCENTAGE%
OMEPRAZOLE GÉLULE	22	70,97
OMEPRAZOLE INJECTABLE	9	29,03
TOTAL	31	100

Les gélules représentaient la forme galénique la plus représentée soit **70,97%**

Tableau V: Répartition des lots d'échantillons par secteur de prélèvement et origine de fabrication.

DESIGNATION	SECTEUR DE PRELEVEMENT				ORIGINE DE FABRICATION			
	SECTEUR PUBLIC		SECTEUR PRIVÉ		INDE		MALI	
	LOTS	%	LOTS	%	LOTS	%	LOTS	%
OMEPRAZOLE GÉLULE	20	64,52	2	6,45	21	67,74	1	3,64
OMEPRAZOLE INJECTABLE	8	25,8	1	3,23	9	29,03	0	0
TOTAL	28	90,32	3	9,68	30	96,77	1	3,64

La plus grande partie de l'échantillonnage provenait du secteur public soit **90,32%**. Et la plupart des échantillons était fabriqué en Asie plus précisément en Inde avec **96,77%**

Tableau VI: Répartition des lots d'échantillons suivant la provenance au niveau national

DESIGNATION	PPM		CAMED SA		SVPP-SARL	
	LOTS	%	LOTS	%	LOTS	%
OMEPRAZOLE GÉLULE	20	64,52	2	6,45	0	0
OMEPRAZOLE INJECTABLE	8	25,8	0	0	1	3,23
TOTAL	28	90,32	2	6,45	1	3,23

90,32% des échantillons provenaient de la Pharmacie Populaire du Mali.

5.2 Méthodes physiques

5.2.1 Examen visuel

A l'issu de l'examen visuel, les résultats sont repartis dans le tableau suivant

Tableau VII: Répartition des résultats de l'examen visuel de la forme gélule en fonction des lots

N°DE LOT	NOM DU PRINCIPE ACTIF	DATE DE FABRICATION ET DE PEREMPTION	FABRIQUANT	CONDITIONEMENT PRIMAIRE	ASPECT ET INTEGRITE PHYSIQUE
C – 1398	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
C-12910					
C-12910					
C-1452	CONFORME	CONFORME	NON CONFORME	CONFORME	CONFORME
C-1486	CONFORME	CONFORME	NON CONFORME	CONFORME	CONFORME
A-180903	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
C-23134					
C-23131					
C-23132					
C-23133					
C-23134					
C-23135					
C-23136					
C-23137					
AC200149A					
AC200150A					
AC210183A					
AC210183A					
AC210183A					
C2060060					
C2060061					
C2060059					

Lors de l'exploitation des résultats inscrits sur les rapports d'analyse, deux (02) noms de fabricants des lots **C-1452 et C-1486** n'étaient pas mentionnées d'où la non- conformité

Tableau VIII: Répartition des résultats de l'examen visuel de la forme injectable en fonction des lots

N°DE LOT	NOM DU PRINCIPE ACTIF	DATE DE FABRICATION ET DE PEREMPTION	FABRIQUANT	CONDITIONEMENT PRIMAIRE	ASPECT ET INTEGRITE PHYSIQUE
DG812007G	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME	CONFORME
HEIOM900 2					
LO12101					
N-14757					
AC0071					
I-10366					
I-10365					
I-10363					
I-10364					

Tous les échantillons analysés étaient conformes

Tableau IX: Répartition de la conformité à l'examen visuel

EXAMEN VISIEUL	CONFORME		NON CONFORME	
	LOTS	%	LOTS	%
DESIGNATION				
OMEPRAZOLE GELLULE	20	64,52	2	6,45
OMEPRAZOLE INJECTABLE	9	29,03	0	0
TOTAL	29	93,55	2	6,45

93,55% des échantillons étaient conformes à l'examen visuel.

5.2.2 Uniformité de masse et de contenu

Les résultats de l'uniformité de masse et de contenu sont répartis dans le tableau suivant

Tableau X: Répartition de l'uniformité de masse de la forme gélule en fonction des lots

N° DE LOT	PM(mg)/CV(%)	SPECIFICATIONS (mg ;%)	RESULTATS
C – 1398	231,62	$\geq 20\text{mg}$	CONFORME
C-12910	267,58	$\geq 20\text{mg}$	
C-12910	267,59	$\geq 20\text{mg}$	
C-1452	0,7	$\leq 7,5\%$	
C-1486	1,8	$\leq 5\%$	
A-180903	238,26	$\geq 20\text{mg}$	
C-23134	259,26	$\geq 20\text{mg}$	
C-23131	261,58	$\geq 20\text{mg}$	
C-23132	261,78	$\geq 20\text{mg}$	
C-23133	264,11	$\geq 20\text{mg}$	
C-23134	269,48	$\geq 20\text{mg}$	
C-23135	266,45	$\geq 20\text{mg}$	
C-23136	265,03	$\geq 20\text{mg}$	
C-23137	262,02	$\geq 20\text{mg}$	
AC200149A	0,06	$\leq 5\%$	
AC200150A	0,06	$\leq 5\%$	
AC210183A	0,06	$\leq 5\%$	
AC210183A	274,77	$\geq 20\text{mg}$	
AC210183A	299,21	$\geq 20\text{mg}$	
C2060060	331,78	$\geq 20\text{mg}$	
C2060061	329,12	$\geq 20\text{mg}$	
C2060059	336,2	$\geq 20\text{mg}$	

100 % des échantillons analysés présentaient une uniformité de masse conforme.

Tableau XI: Répartition de l'uniformité de masse de la forme injectable en fonction des lots

N° DE LOT	PM(mg)	SPECIFICATIONS (mg)	RESULTATS
DG812007G	128	≥ 40 mg	CONFORME
HEIOM9002	134,3	≥ 40 mg	
LO12101	116,35	≥ 40 mg	
N-14757	128,1	≥ 40 mg	
AC0071	120,6	≥ 40 mg	
I-10366	146,9	≥ 40 mg	
I-10365	141,5	≥ 40 mg	
I-10363	121,06	≥ 40 mg	
I-10364	120,2	≥ 40 mg	

100 % des échantillons analysés présentaient une uniformité de masse conforme.

5.2.3 Détermination du temps de désagrégation

Le test de désagrégation a été effectué sur 09 des 22 lots d'échantillons sous forme de gélules et les résultats obtenus sont répartis dans le tableau suivant :

Tableau XII: Répartition du temps de désagrégation en fonction des lots

NUMERO DE LOT	TEMPS DE DESAGREGATION	SPECIFICATIONS	RESULTATS
C-12910	11'50"	≤30'	CONFORME
C-12910	11'50"	≤30'	
C-1452	5'08"	≤30'	
C-1486	5'24"	≤30'	
AC200149A	6'54"	≤30'	
AC200150A	9'16"	≤30'	
AC210183A	7'02"	≤30'	
AC210183A	09'10"	≤30'	
AC210183A	11'12"	≤30'	

' = minute ; " = seconde

Tous les échantillons qui ont subi le test de désagrégation étaient conformes.

5.3 Méthode chimique

5.3.1 Identification et dosage des PA

Les PA sont identifiés et doser par spectroscopie UV-Visible et les résultats obtenus sont répartis dans le tableau suivant :

Tableau XIII: Résultats de l'identification des PA la forme gélule par spectrophotométrie UV en fonction des lots.

NUMERO DE LOT	SPECIFICATIONS	RESULTATS
C – 1398	$\lambda \text{ max} = 276 \pm 2 \text{ nm et } 305 \pm 2 \text{ nm}$	CONFORME
C-12910		
C-12910		
C-1452		
C-1486		
A-180903		
C-23134		
C-23131		
C-23132		
C-23133		
C-23134		
C-23135		
C-23136		
C-23137		
AC200149A		
AC200150A		
AC210183A		
AC210183A		
AC210183A		
C2060060		
C2060061		
C2060059		

Tous les échantillons identifiés par spectrophotométrie UV-Visible étaient conformes soit **100%**.

Tableau XIV: Résultats de l'identification des PA la forme injectable par spectrophotométrie UV en fonction des lots

NUMERO DE LOT	SPECIFICATIONS	RESULTATS
DG812007G	$\lambda \text{ max} = 276 \pm 2 \text{ nm et } 305 \pm 2 \text{ nm}$	CONFORME
HEIOM9002		
LO12101		
N-14757		
AC0071		
I-10366		
I-10365		
I-10363	$\lambda \text{ max} = 301 \pm 2 \text{ nm}$	
I-10364		

Tous les échantillons identifiés par spectrophotométrie UV-Visible étaient conformes soit **100%**.

Tableaux XV: Répartition de dosage des PA de la forme gélule en fonction des lots

N°DE LOT	DOSAGE SUR L'EMBALLAGE(mg)	DOSAGE OBTENU(mg)	TENEUR EN PA	SPECIFICATI ONS%	RESULTATS
C – 1398	20	20,7	103,5	95-105	CONFORME
C-12910	20	20,7	103,5	95-105	
C-12910	20	20,7	103,5	95-105	
C-1452	20	20,04	102	95-105	
C-1486	20	20,04	102	95-105	
A-180903	20	19,66	98,3	95-105	
C-23134	20	20,26	101,3	95-105	
C-23131	20	20,26	101,3	95-105	
C-23132	20	20,26	101,3	95-105	
C-23133	20	20,26	101,3	95-105	
C-23134	20	20,26	101,3	95-105	
C-23135	20	20,26	101,3	95-105	
C-23136	20	20,26	101,3	95-105	
C-23137	20	20,26	101,3	95-105	
AC200149A	20	38,8	97,1	95-105	
AC200150A	20	20,04	102	95-105	
AC210183A	20	20,4	97,2	95-105	
AC210183A	20	20,01	100,7	95-105	
AC210183A	20	20,46	102,3	95-105	
C2060060	20	19,07	98,4	95-105	
C2060061	20	20,6	103,1	95-105	
C2060059	20	20,6	103,2	95-105	

Tous les échantillons dosés par spectrophotométrie UV étaient conforme soit **100%**

Tableau XVI: Répartition de dosage des PA de la forme injectable en fonction des lots

N°DE LOT	DOSAGE SUR L'EMBALLAGE (mg)	DOSAGE OBTENU (mg)	TENEUR EN PA	SPECIFICATIONS %	RESULTATS
DG812007G	40	41,4	103,05	95-105	CONFORME
HEIOM9002	40	39,06	99	95-105	
LO12101	40	40,9	102,3	95-105	
N-14757	40	39,12	97,8	95-105	
AC0071	40	40	100	95-105	
I-10366	40	38,8	100,3	95-105	
I-10365	40	38,6	100,14	95-105	
I-10363	40	40,07	97,1	95-105	
I-10364	40	40,15	96,6	95-105	

Tous les échantillons dosés par spectrophotométrie UV étaient conforme.

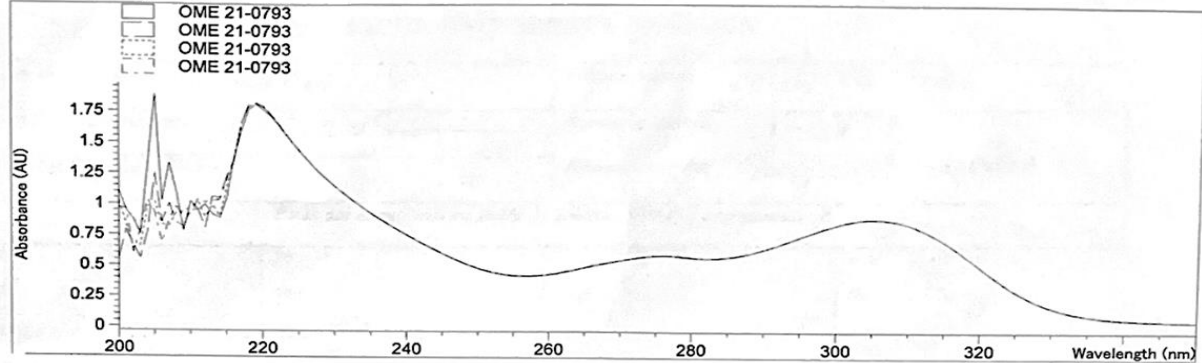
Voici ci-dessous, des exemples de spectre UV affirmant, la présence du PA dans les lots analysés.

- Oméprazole gélule 20mg :

- Lot N°21-0793

Method file : C:\Chem32\1\METHODS\OMEPRAZOLE.M
 Last update: Date 2/28/2022 Time 1:59:21 PM
 Information : Default Method
 Data File : C:\CHEM32\1\OME 21-0793.SD Created : 3/14/22 13:01:56

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<230nm>	Abs<276nm>	Abs<305nm>
1	OME 21-0793	1.14270	0.59218	0.89148
2	OME 21-0793	1.14430	0.59426	0.89121
3	OME 21-0793	1.14500	0.59347	0.89108
4	OME 21-0793	1.14470	0.59448	0.89044

Figure 17: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°21-0793

Le lot d'oméprazole N°21-0793 absorbe dans un intervalle 276-305 nm ± 2 avec une valeur de l'absorbance maximale A = 0,891 à 305 nm .

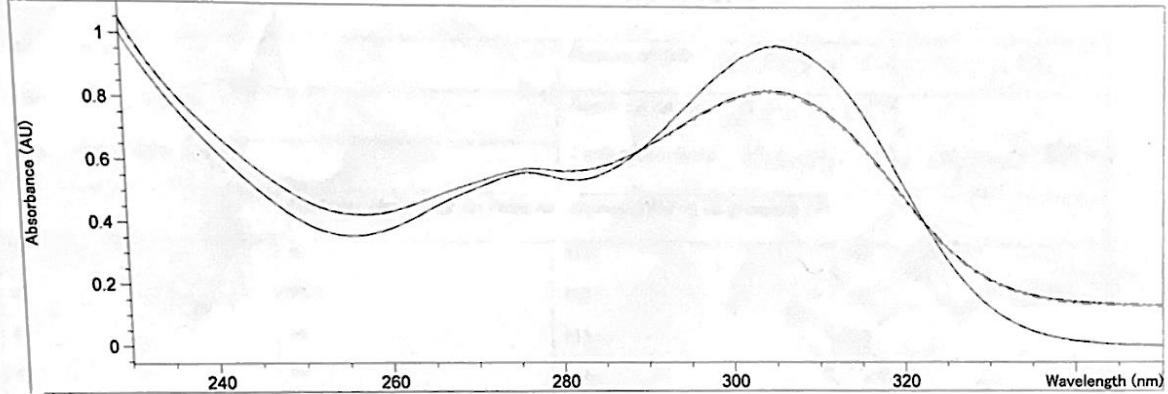
D'après la pharmacopée britannique 2022, l'oméprazole doit absorber dans un intervalle de 230 à 350 nm.

Le test de dosage de l'oméprazole a été répété au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption apparait toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

➤ Lot N°22-0369

Method file : C:\Chem32\1\METHODS\OMEPRAZOLE.M
 Last update: Date 8/24/2022 Time 12:04:34 PM
 Information : Default Method
 Data File : C:\CHEM32\1\ OMEPRAZOL COMPRI ME 22-0369.SD Created : 5/30/22
 11:35:38

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<276nm>	Abs<305nm>
1	Std OMEPRA	0.56425	0.97392
2	Std OMEPRA	0.56233	0.97531
3	Conc =0.02mg/mL	0.56202	0.97063
4	OME 22-0369	0.57493	0.81982
5	OME 22-0369	0.57644	0.82801
6	OME 22-0369	0.57606	0.82505

Figure 18: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0369

Le lot d'oméprazole N°22-0369 absorbe dans un intervalle de **276-305 nm ± 2** avec des valeurs de l'absorbance **A=0,575 à 276 nm et A= 0,824 à 305 nm** .

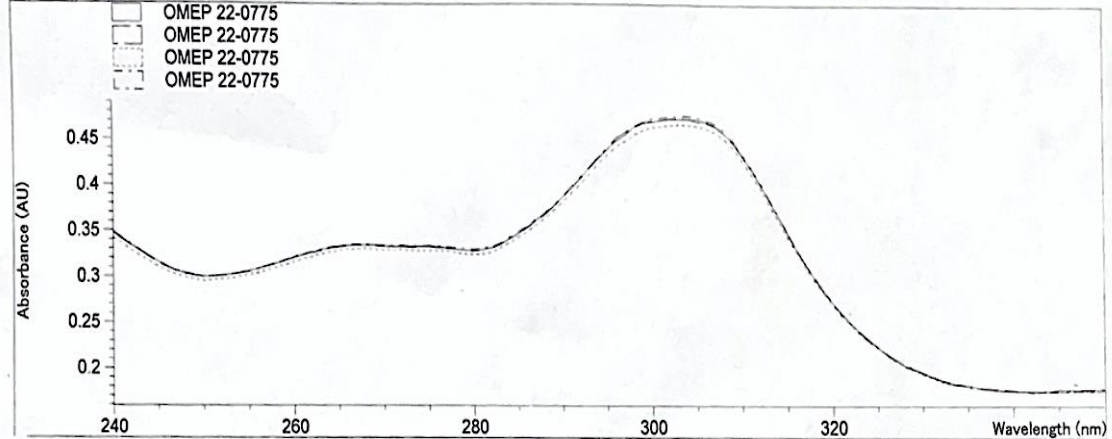
D'après la pharmacopée britannique 2022, l'oméprazole doit absorber dans un intervalle de 230 -350 nm.

Le test de dosage de l'oméprazole a été répété au moins 3 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption apparait toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

➤ **Lot N°22-0775**

Method file : C:\Chem32\1\METHODS\OMEPRAZOLE.M (modified)
 Last update: Date 11/22/2022 Time 11:50:10 AM
 Information : Default Method
 Data File : C:\CHEM32\1\OMEPRAZOLE.M (modified) Created : 11/22/22 12:13:21

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<301nm>	#	Name	Abs<301nm>
1	OMEPRAZOLE	0.47138	3	OMEPRAZOLE	0.46461
2	OMEPRAZOLE	0.47174	4	OMEPRAZOLE	0.47407

Figure 19: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0775

Le lot d'oméprazole N°22-0775 absorbe à une longueur d'onde maximale de **301 nm ± 2** et avec une valeur de l'absorbance **A=0,593**.

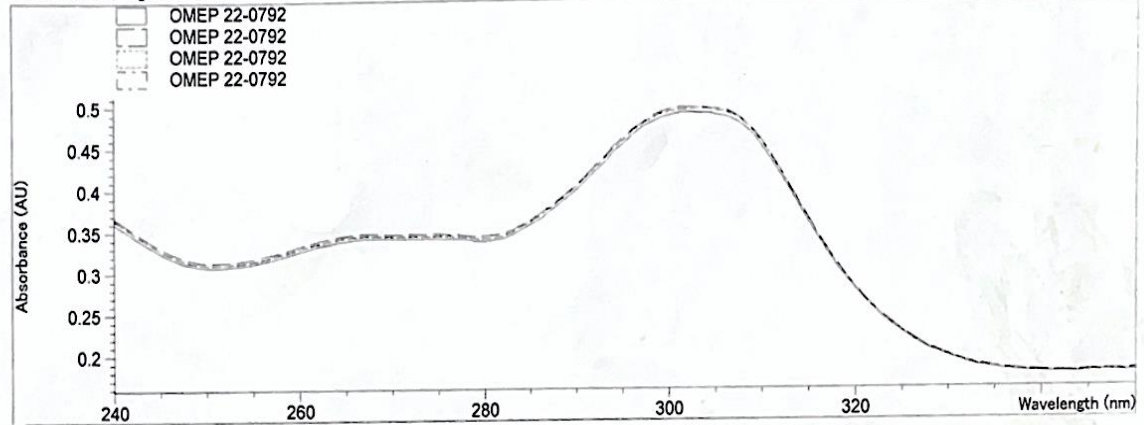
D'après la pharmacopée internationale 2022, L'oméprazole doit absorber à une longueur d'onde maximale de **301 nm ± 2**.

Le test de dosage de l'oméprazole a été répété au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption apparait toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

➤ **Lot N°22-0792**

Method file : C:\Chem32\1\METHODS\OMEPRAZOLE.M (modified)
 Last update: Date 11/22/2022 Time 11:50:10 AM
 Information : Default Method
 Data File : C:\CHEM32\1\OMEPR 22-0792.SD Created : 11/22/22 12:20:29

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<301nm>	#	Name	Abs<301nm>
1	OMEPR 22-0792	0.48990	3	OMEPR 22-0792	0.49388
2	OMEPR 22-0792	0.49636	4	OMEPR 22-0792	0.49384

Figure 21: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0792

Le lot d'oméprazole N°22-0792 absorbe à une longueur d'onde maximale de **301 nm ± 2** une valeur de l'absorbance **A= 0,493**.

D'après la pharmacopée internationale 2022, L'oméprazole absorbe à une longueur d'onde maximale de **301 nm ± 2**.

Le test de dosage de l'oméprazole a été répété au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption apparait toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

- Oméprazole injectable 40mg

- Lot N°22-0232

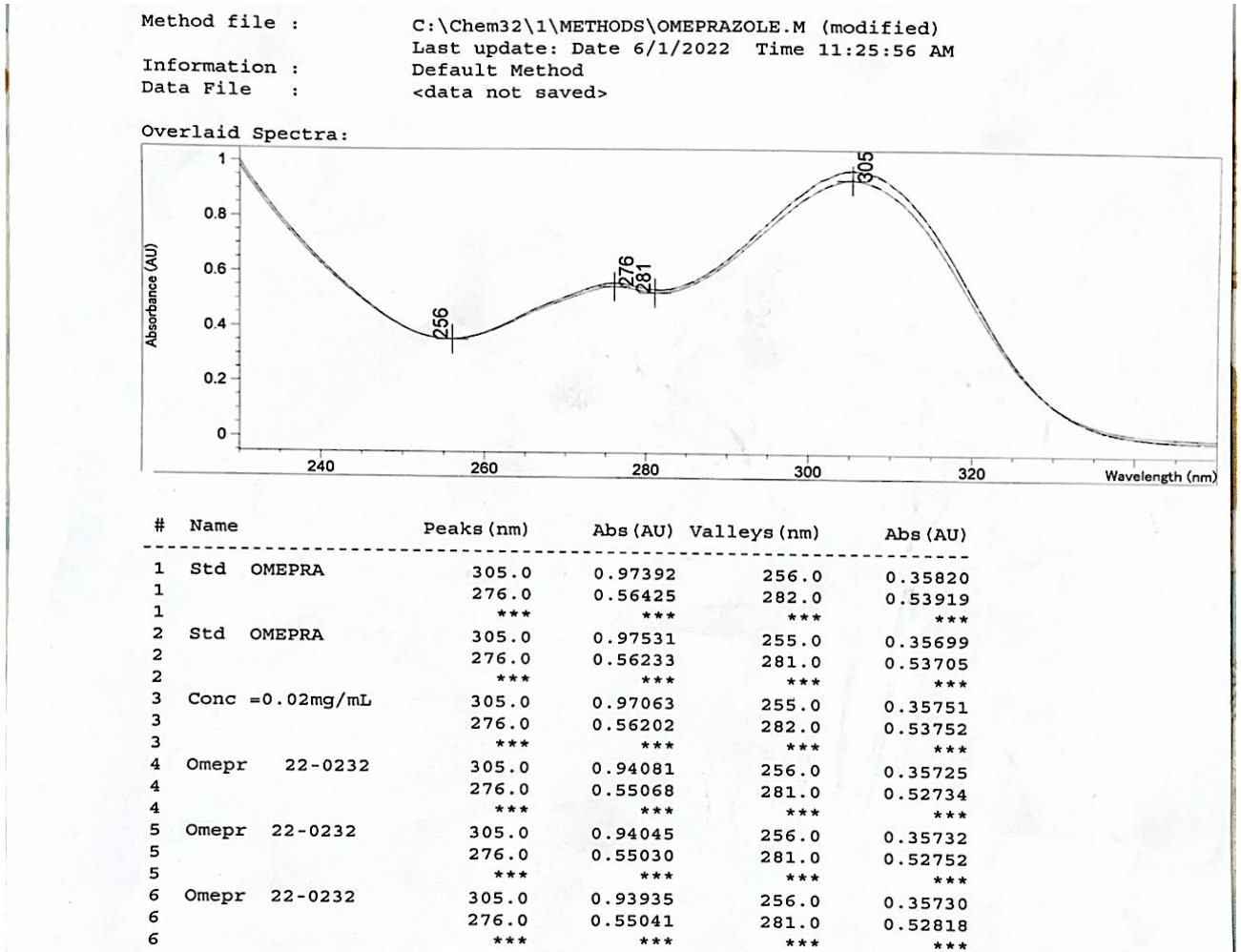


Figure 22: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0232

Le lot d'oméprazole N°22-0232 absorbe dans un intervalle de **276-305 nm ± 2** avec des valeurs de l'absorbance **A=0,55 à 276 nm** et **A = 0,891 à 305 nm**.

D'après la pharmacopée britannique 2022, l'oméprazole doit être compris entre 230-350 nm.

Le test de dosage de l'oméprazole a été répété au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption apparait toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

➤ Lot N°22-0305

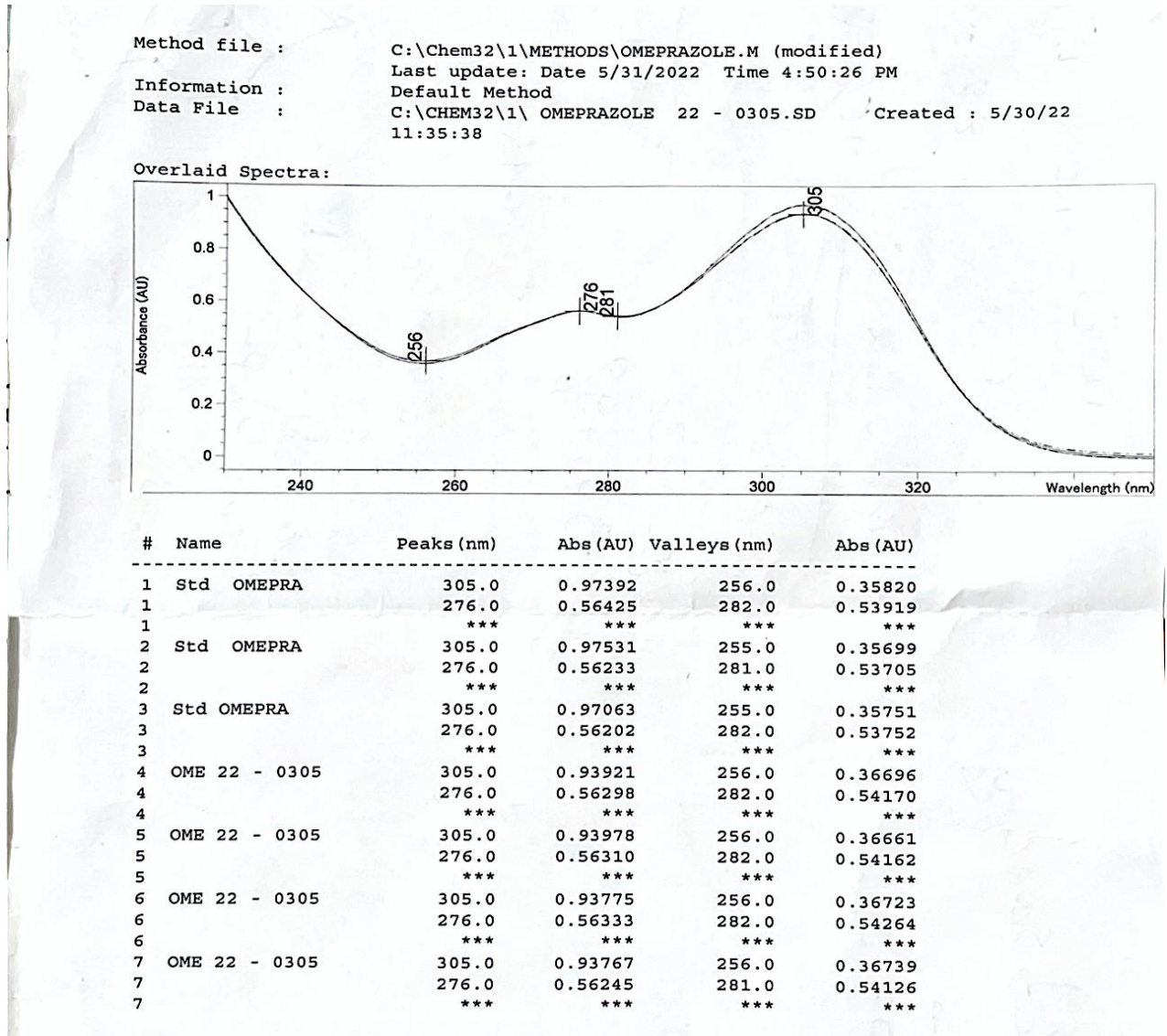


Figure 23: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0305

Le lot d'oméprazole N°22-0305 absorbe dans un intervalle de 276-305 nm ± 2 avec des valeurs de l'absorbance $A=0,563$ à 276 nm et $A = 0,937$ à 305 nm

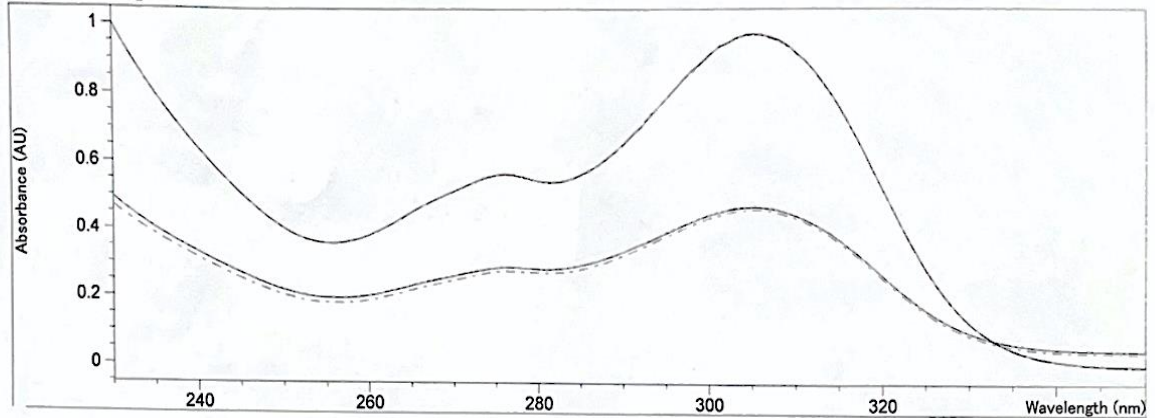
D'après la pharmacopée britannique 2022, l'oméprazole doit être absorbé dans un intervalle de 230-350 nm.

Le test de dosage de l'oméprazole a été répété au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption apparaît toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

Lot N°22-0460

Method file : C:\Chem32\1\METHODS\OMEPRAZOLE.M
 Last update: Date 8/24/2022 Time 12:04:34 PM
 Information : Default Method
 Data File : C:\CHEM32\1\ OMEPRAZOL INJECTABLE 22-0460.SD Created :
 5/30/22 11:35:38

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<276nm>	Abs<305nm>
1	Std OMEPRA	0.56425	0.97392
2	Std OMEPRA	0.56233	0.97531
3	Conc =0.02mg/mL	0.56202	0.97063
4	OME 22-0460	0.27527	0.45821
5	OME 22-0460	0.28734	0.46797
6	OME 22-0460 <i>0,02mg/mL</i>	0.28622	0.46615

Figure 24: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0460

Le lot d'oméprazole de l'échantillon N°22-0460 absorbe dans un intervalle de **276-305 nm ± 2** avec des valeurs de l'absorbance **A=0,283 à 276 nm et A = 0,464 à 305 nm** .

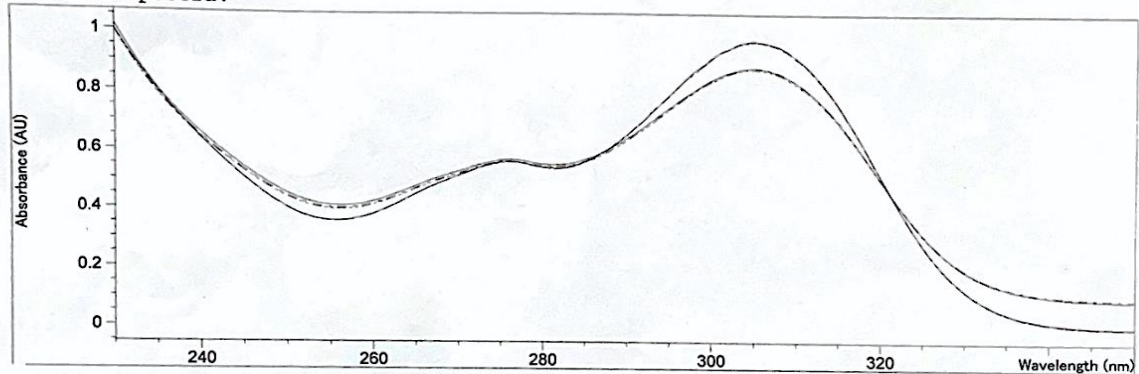
D'après la pharmacopée britannique 2022, l'oméprazole absorbe dans un intervalle compris entre 230-350 nm.

Le test de dosage de l'oméprazole a été répétée au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption apparait toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

➤ Lot N°22-0509

Method file : C:\Chem32\1\METHODS\OMEPRAZOLE.M
 Last update: Date 8/24/2022 Time 12:04:34 PM
 Information : Default Method
 Data File : C:\CHEM32\1\ OMEPRAZOL INJECTABLE 22-0509.SD Created :
 5/30/22 11:35:38

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<276nm>	Abs<305nm>
1	Std OMEPRA	0.56425	0.97392
2	Std OMEPRA	0.56233	0.97531
3	Conc =0.02mg/mL	0.56202	0.97063
4	OME 22-0509	0.56385	0.88337
5	OME 22-0509	0.56010	0.87935
6	OME 22-0509 0.02mg/mL	0.56899	0.88364

Figure 25: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0509

Le lot d'oméprazole de l'échantillon N°22-0509 absorbe dans un intervalle de **276-305 nm ± 2** avec des valeurs de l'absorbance **A=0,564 à 276 nm et A = 0,881 à 305 nm**.

D'après la pharmacopée britannique 2022, l'oméprazole doit être absorbé dans un intervalle compris entre 230-350 nm.

Le test de dosage de l'oméprazole a été répété au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption apparaît toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

➤ **Lot N°22-0571**

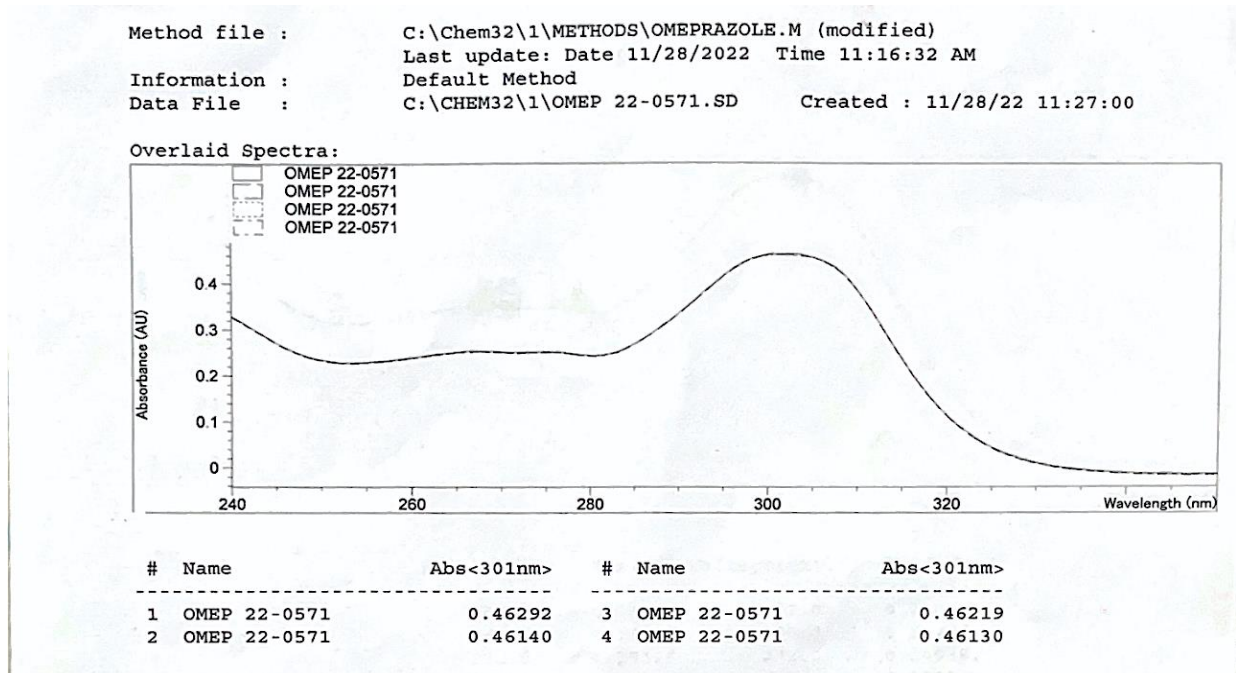


Figure 26: Spectre d'identification et de dosage de l'échantillon N°22-0571.

Le lot d'oméprazole N°22-0571 absorbe à une longueur d'onde maximale de **de 305 nm ± 2** avec une valeur de l'absorbance **A = 0,461 à 305 nm** .

D'après la pharmacopée internationale 2022, L'oméprazole absorbe à une longueur d'onde maximale de **301 nm ± 2**.

Le test de dosage de l'oméprazole a été répétée au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption apparait toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

COMMENTAIRES

ET

DISCUSSION

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Cette étude a porté sur le contrôle de la qualité de médicaments antiulcéreux inhibiteurs de pompes à protons : cas de l'oméprazole sous formes gélule et injectable au Laboratoire National de la Santé. Cette molécule a été analysée selon les méthodes décrites dans les pharmacopées internationales, européennes, britanniques et américaines. Nous avons travaillé sur 31 lots d'échantillons dont 22 lots d'oméprazole forme gélule et 9 lots d'oméprazole forme injectable.

6.1 Limites de l'étude :

Durant l'étude, nous avons été confrontés à certaines contraintes, telles que :

- les fiches d'analyse ne comportaient pas toutes les informations nécessaires à savoir : le nom du fabricant, les conditions de prélèvement et de stockage.
- le test de désagrégation n'avait pas été effectué dans certains cas.

6.2 Méthodes physiques :

Les différentes méthodes physiques utilisées au cours de notre étude étaient l'examen visuel, l'uniformité de masse et de contenu, le test de désagrégation.

6.2.1 L'examen visuel :

A l'analyse, nous avons observé que **90,32%** des lots d'échantillons provenaient du secteur public plus précisément de la PPM qui est le principal fournisseur des différents centres de santé du Mali. Notre résultat était supérieur à celui de **ECOUE Rebecca Vanessa Dédé** et de **KOUASSI Goh sylvain** qui ont trouvé respectivement **85,71 %** [48] et **43,23%** [49] des lots d'échantillons provenaient de la PPM [48] .

Il est à noter que la plupart des lots échantillonnés étaient fabriqués en Asie plus précisément en Inde à **96,77 %** . Nos résultats étaient supérieurs à ceux de **KOUASSI Goh sylvain** et de **KONE Adama CAMARA** qui ont rapportés que la grande quantité des médicaments analysés au LNS provenait majoritairement de l'Inde soit respectivement **55,32 %** [49] et **95,3 %** [50]

.

Quant à la voie d'administration, la forme galénique la plus représentée était des gélules soit **70,97%**.

Les informations recommandés à l'examen visuel étaient fournies en respect des BPF avec un pourcentage de conformité de **93,55 %** pour un pourcentage de **6,45%** de non-conformité qui s'explique par le fait que le nom du fabricant n'étaient pas mentionnés sur le rapport de fiche d'analyse archivés.

En effet, la connaissance du nom et de l'adresse du fabricant permet de connaître l'origine du médicament et en cas de problème ou question, l'entreprise responsable à contacter.

6.2.2 Uniformité de masse et de contenu :

Durant notre étude, nous avons observé que l'uniformité de masse et de contenu étaient conforme à **100 %** . Le poids moyen, le coefficient de variation restaient dans les normes selon la pharmacopée internationale ou britannique. Nos résultats sont supérieurs à ceux de **Mohammad Sofiqur RAHMAN *et al*** effectuée au Japon en 2018 qui avait rapporté que Les échantillons d'oméprazole ont pour la plupart réussies tests d'uniformité de quantité et de contenu soit **92,9%** [51] ; résultats toujours supérieurs à ceux de **El SAYED A. *et al*** réalisé en Égypte en 2007 pour qui les échantillons d'oméprazole avaient un contenu et une uniformité satisfaisants du contenu soit **84%** [52] .

6.2.3 Détermination du temps de désagrégation :

Pour le test de désagrégation, seuls 09 des 22 lots d'échantillons sous forme de gélules ont été analysés selon le protocole décrit dans la pharmacopée européenne et tous étaient conformes à **100 %** .

6.3 Méthode chimique :

6.3.1 Spectrophotométrie UV-Visible :

la spectrophotométrie UV-Visible était la seule technique utilisée pour identifier les médicaments. Les 31 lots d'échantillons ont été tous identifiés et tous étaient conformes soit un résultats de **100%**. Nos résultats sont comparable à ceux de **Mohammad Sofiqur RAHMAN *et al*** 2018 effectuée au Japon ayant utilisé la spectroscopie Raman rapporte que le temps de retentions du pic principal dans tous les chromatogrammes était similaire à celui du pic de l'oméprazole standard et les spectres UV du standard et des échantillons étaient identiques soit un résultat de **100%** [51].

CONCLUSION

ET

RECOMMENDATIONS

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1 Conclusion

Les IPP dont l'oméprazole constituent de nos jours l'une des classes médicamenteuses les plus prescrits et consommées dans le monde particulièrement dans notre pays. Le but de notre étude était de contrôler la qualité de l'oméprazole au Laboratoire Nationale de la Sante

Notre étude nous a permis d'identifier la Pharmacie Populaire du Mali (PPM) comme principale structure d'envoi de l'oméprazole pour contrôle de qualité.

Ainsi à travers les tests d'assurance qualité effectués sur les échantillons d'oméprazole, en utilisant les test de l'uniformité de masse et de contenu, la détermination du temps de désagrégation, d'identification et de dosage par Spectrophotométrie UV-Visible, afin de déterminer leur qualité ont révélé un cas de non-conformité à l'examen visuel et tous les autres tests étaient conforme pour les échantillons analysés.

Ces résultats sont rassurants quand on connaît l'importance des IPP, plus précisément l'oméprazole dans le traitement de l'ulcère gastroduodénale. Face à ce constat, nous formulons les recommandations suivantes

7.2 Recommandations

Au vu de nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes au

➤ LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE

- Renforcer le contrôle de qualité des médicaments en effectuant des test de stérilité pour les médicaments sous forme injectable ;
- Veiller au bon renseignement des fiches techniques et des certificats sur lesquels les résultats des analyses sont mentionnés.

➤ AUX GROSSISTES.

- Envoyer d'avantage des échantillons de médicaments pour analyse au LNS

➤ A LA DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT

- Veiller à ce que seuls les produits enregistrés et contrôlés soient mis sur le marché.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

8. Références bibliographiques

- [1] ANGATE Y A., KHOURY J., EHUA, MERRIEN Y., TURQUIN H., KANGA J.M « L'U.G.D. en Côte d'Ivoire : Étude de 303 cas » Méd Afr. Noire : 1981, 28. (11) : 643-650
- [2] SNFGE « Ulcères de l'estomac et du duodénum | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». Consulté le : 18 juillet 2023 à 01h52 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/ulceres-de-lestomac-et-du-duodenum>
- [3] INSTITUT PASTEUR « Cancers et ulcères gastriques ». Consulté le : 26 sept 2023 à 02h 52 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancers-ulceres-gastriques>
- [4] WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, « World Gastroenterology Organisation Global Guideline : Helicobacter pylori in developing countries », Journal of Clinical Gastroenterology 45(5):p 383-388, May/June 2011. | DOI : 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6
- [5] TRAORE H., « Évaluer la séroprévalence de l'infection à H. Pylori à l'hôpital de Sikasso. », Thesis, USTTB, 2020. Consulté le : 6 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4084>
- [6] BOUIHAT N., « Épidémiologie et résistance d'Helicobacter pylori aux antibiotiques dans une population marocaine : étude phénotypique et génotypique », 2018. [En ligne]. Disponible sur : https://www.semanticscholar.org/paper/%C3%89pid%C3%A9miologie-et-r%C3%A9sistanced%E2%80%99Helicobacterpylori%3ABouihat/5d5f41a49fa810d29b0743e378bc5a584765b000?utm_source=direct_link
- [7] ATE A.-N, « Gestion de la délivrance des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments à usage humain au Mali en 2019. », 2021, [En ligne]. Disponible sur : <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4382>
- [8] COULIBALY L., « Étude de la dispensation des antiulcéreux dans les officines privées », Thesis, USTTB, 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/3994>

- [9] DUTEIL Q., « Les faux médicaments : de la définition à la répression » Sciences pharmaceutiques. Université Paris-Saclay, 2021, p399. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03615157>
- [10] EUROPEAN COMMISSION « Nouveaux dispositifs de sécurité pour les médicaments vendus dans l'UE — Questions & Réponses », Consulté le 26 juill. 2023 à 02h 57 [En ligne]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/MEMO_19_802
- [11] GIMENEZ F., BRUNETON C., ET NARONG RITH D. Y., « Étude de la qualité des médicaments vendus et dispensés au Cambodge », Médecine et Maladies Infectieuses, vol. 27, p. 541-544, mai 1997, doi : 10.1016/S0399-077X(97)80114-X.
- [12] ADHOC A., « Nachrichten aus Apotheke & Pharma », . Consulté le : 4 février 2023 à 09h 31 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/>
- [13] OMS, « Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié ». Consulté le : 14 septembre 2022 à 10h30 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>
- [14] MASSON E., « Hépto-gastro-entérologie - Chirurgie digestive », Elsevier Masson SAS. Consulté le : 7 février 2023 à 07h13. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.elsevier-masson.fr/hepto-gastro-enterologie-chirurgie-digestive-9782294755156.html>
- [15] Pr ABDELLOUCHE, « les ulcères gastroduodénaux » Consulté le : 7 février 2023 à 10h20. Disponible sur : <https://fmedecine.univsetif.dz/ProgrammeCours/17.03.Ulc%C3%A8res%20gastroduod%C3>
- [16] BONFILS S., « Physiopathologie de la maladie ulcéreuse : pour un reclassement des concepts », Paris : Doin, 1990.
- [17] MASSON E., « Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« Helicobacter pylori » », EM-Consulte. Consulté le : 6 février 2023 à 10h 01. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/66583/physiopathologie-de-la-maladie-ulcereuse-gastroduo>
- [18] SOBHANI I, BADO A ET MIGNON M, « Physiologie de la sécrétion gastrique ».

1999.

- [19] DUPONT, C1 ; BENHAMOU, P.-H1 ; KALACH, N1 ; RAYMOND, J, « H. pylori infection in children : Helicobacter pylori infection (en) ». Huveaux, Neuilly sur Seine, 2000. [En ligne]. Disponible sur : <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=1444184>
- [20] POSPAI D, VALLOT T ET MIGNON M., Traitement actuel des ulcères gastroduodénaux. *in* Encycl Méd Chir, Gastroentérologie, 1999.
- [21] MINAIRE Y., « Rappel de la physiologie de la sécrétion et de la motricité gastrique. » Mignon M, editors. Paris Ellipses, 1992.
- [22] SHERWOOD, LORALEE, *Physiologie humaine, 2e édition*, De Boeck Université, Bruxelles, 2000.
- [23] DOCTISSIMO, « Les médicaments antiulcéreux : définition et indications », Consulté le 26 juillet 2023 à 11h 23. [En ligne]. Disponible sur : https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/sa_4088_antiulcereux.htm
- [24] GIMENEZ, *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Paris : Elsevier Masson, 2000.
- [25] « Inhibiteurs de la pompe à proton ». Consulté le : 28 février 2023 à 10h56. [En ligne]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
- [26] « Inhibiteurs de la pompe à protons - Définition - Fiches santé et conseils médicaux ». Consulté le : 16 juin 2023 à 20h56. [En ligne]. Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/inhibiteurs-pompe-protons/definition>
- [27] « Fichier : Proton pump inhibitors structure.svg — Wikonsult ». Consulté le : 16 juin 2023. à 21h02 [En ligne]. Disponible sur : https://www.wikonsult.org/index.php?title=Fichier:Proton_pump_inhibitors_structure.svg
- [28] BERGMANN M. et RIBI C., « Hypersensibilité aux inhibiteurs de la pompe à protons », *Rev Med Suisse*, vol. 337, n° 15, p. 830-835, avr. 2012.
- [29] OLBE L., CARLSSON E., ET LINDBERG P., « A proton-pump inhibitor expedition :

the case histories of omeprazole and esomeprazole », *Nat Rev Drug Discov*, vol. 2, n° 2, p. 132-139, févr. 2003, doi : 10.1038/nrd1010.

[30] YUSUF KHWAJA « Omeprazole synthesis », EP1085019A1, 21 mars 2001 Consulté le: 21 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur : <https://patents.google.com/patent/EP1085019A1/en>

[31] PRASHANT M. BHATTA, GAUTAM R. DESIRAJU, « Tautomeric polymorphism in omeprazole », avr. 2007, Consulté le : 19 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2007/cc/b700506g>

[32] LINDBERG P., BRÄNDSTRÖM A., ET WALLMARK B., « Structure—activity relationships of omeprazole analogues and their mechanism of action », *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 8, n° 10, p. 399-402, oct. 1987, doi : 10.1016/0165-6147(87)90107-6.

[33] VIDAL, « Oméprazole : substance active à effet thérapeutique », Consulté le : 24 juin 2023 à 16h23. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/omeprazole-2554.html>

[34] VIDAL, « Oméprazole : substance active à effet thérapeutique ». Consulté le : 24 juin 2023 à 16h40. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/omeprazole-2554.html>

[35] « Médicament - Symptômes, Causes et traitements ». Consulté le : 26 juin 2023 à 17h30. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/medicament/>

[36] « Médicaments contrefaits : un problème de santé en Afrique », Afrique Renouveau. Consulté le : 26 juin 2023 à 20h40 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.un.org/africarenewal/fr/magazine/mai-2013/m%C3%A9dicaments-contrefaits-un-probl%C3%A8me-de-sant%C3%A9-en-afrique>

[37] Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, « CONTROLE DE LA QUALITE ». Consulté le : 20 septembre 2022 à 21h30. [En ligne]. Disponible sur : https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/chapitre_1frdefmnd.pdf

[38] « Assurance qualité des médicaments.pdf ». Consulté le : 19 septembre 2022 à 01h30. [En ligne]. Disponible sur : <https://apprendre.auf.org/wp-content/opera/13-BF-References-et-biblio-RPT-2014/Assurance%20qualit%C3%A9%20des%20m%C3%A9dicaments.pdf>

[39] *Pharmacopée européenne. 4ème édition 2002*, Conseil de l'Europe. 2002.

[40] « Étiquetage et informations sur le médicament (spécialité pharmaceutique) - Ministère de la Santé et de la Prévention ». Consulté le : 20 septembre 2022 à 08h30. [En ligne]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/etiquetage-et-informations-sur-le-medicament-specialite-pharmaceutique>

[41] « Que trouve-t-on sur la boîte de médicament ? », calameo.com Consulté le : 20 septembre 2022 à 10h30. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.calameo.com/books/002049284cd949cc1e91d>

[42] *Pharmacopée Européenne 6° Ed. 2008*, Conseil de l'Europe. 2008.

[43] VINCENT J., GERARD-VINCENT M., ZILIANI P., PRIM S., GALLET C., PERRIOT V., *Biotechnologies Terminale STL*. CRDP d'Aquitaine, 2014.

[44] Techno-Science.net, « Spectrophotométrie - Définition et Explications », *Techno-Science.net*. Consulté le : 21 septembre 2022 à 9h30 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Spectrophotometrie.html>

[45] MEZITI H. « spectroscopie L3 B.pdf ». Consulté le : 21 septembre 2022 à 10h25. [En ligne]. Disponible sur : <https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/BIOCH/Dr%20Meziti%20H%20cours%20spectroscopie%20%20L3%20B.pdf>

[46] ROUESSAC F., ROUESSAC A., CRUCHE D., MARTEL A., *Analyse chimique- 7e édition méthodes et techniques instrumentales*, Dunod. in Sciences Sup. Paris, 2009.

[47] *Pharmacopée Britannique 2019*, vol. III. 2019.

[48] ECOUE R.V.D., « Évaluation de la qualité physico-chimiques de certains antihypertenseurs vendus au Mali : le captopril, le furosémide et la méthyl dopa. », Thesis, USTTB, 2023. [En ligne]. Disponible sur :

<https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5913>

[49] KOUASSI G. S., « Étude rétrospective du contrôle de qualité des médicaments au laboratoire national de la santé de 2012 à 2019. », Thesis, USTTB, 2021. Consulté le : 4 février 2023. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4262>

[50] CAMARA A., « Étude rétrospective du contrôle de qualité des antirétroviraux au Laboratoire National de la Santé du Mali (LNS) de 2009 à 2012. », 2013, Consulté le : 11 février 2023. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1922>

[51] RAHMAN M. S., YOSHIDA N., SUGIURA S., TSUBOI H., KEILA T., KIET H., ZIN T., TANIMOTO T., KIMURA K. « Quality of omeprazole purchased via the Internet and personally imported into Japan : comparison with products sampled in other Asian countries », *Tropical Medicine & International Health*, vol. 23, n° 3, p. 263-269, 2018, doi : 10.1111/tmi.13028.

[52] A. EL SAYED, N. A. BORAIE, F. A. ISMAIL, L. K. EL KHORDAGUI, ET S. A. KHALIL, « Assessment of the pharmaceutical quality of omeprazole capsule brands marketed in Egypt », *EMHJ - Eastern Mediterranean Health Journal*, 13 (6), 1427-1437, 2007, 2007, Consulté le: 5 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur : <https://iris.who.int/handle/10665/117393>

9. ANNEXES

	ENREGISTREMENT	N° Réf : ENR-042-01 Date effective : Version : 01 Date de révision : Au besoin Page 1 sur 1
--	-----------------------	---

RAPPORT D'ANALYSE

Nature de l'échantillon :	
Origine :	N° de référence :
N° de Lot :	Date de réception :
Date de fabrication :	Date du début d'analyse :
Date de péremption :	Date de fin d'analyse :
Quantité reçue :	N° d'Analyse :
Au compte de :	Prélèvement effectué par :
Provenance :	Condition de Prélèvement :

Adresse et visa du Client :

Résultats

Visa du Directeur Général

Paramètres testés	Spécifications	Références	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Caractères : <ul style="list-style-type: none"> ○ Conditionnement primaire - Aspect - Intégrité 	<ul style="list-style-type: none"> - Réglementairement conforme sur l'ensemble de l'échantillonnage - Pas de détérioration sur au moins 90% de l'échantillonnage et aucune détérioration n'est susceptible d'affecter la qualité du produit fini 	<ul style="list-style-type: none"> - Monographie - Interne - LNS 	-
<ul style="list-style-type: none"> ○ Formulation galénique - Aspect, couleur, 	<ul style="list-style-type: none"> - Conforme sur l'ensemble de l'échantillonnage 		-
<ul style="list-style-type: none"> • Essais : <ul style="list-style-type: none"> ○ ○ ○ ○ ○ 			-
<ul style="list-style-type: none"> • Identifications : <ul style="list-style-type: none"> ○ ○ ○ 			-
<ul style="list-style-type: none"> • Dosage : <ul style="list-style-type: none"> ○ ○ ○ ○ 			-

REMARQUE :

CONFORME	<input type="checkbox"/>	Date :	<input type="text"/>
NON - CONFORME	<input type="checkbox"/>	Visa du Technicien :	<input type="text"/>
		Date :	<input type="text"/>
		Visa du chef de Laboratoire :	<input type="text"/>

Rédigé par : M. DAKOUO J

Vérifié par : Dr O. DEMBELE

Validé par : B.Y. KOUMARE

Ce document est la propriété du LNS, il ne peut être consulté ou dupliqué sans son autorisation

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : **SASSA**

Prénom : **Farouck**

Date de naissance : **25 Décembre 1997**

Email : **omarfaruqsassa@gmail.com** Tel : **(00223) 70892312**

Titre de thèse : **Contribution au contrôle de qualité de molécules à base d'oméprazole au Laboratoire National de la Santé**

Année universitaire : **2023-2024**

Pays d'origine : **TOGO**

Ville et année de soutenance : **Bamako, 2023**

Lieu de soutenance : **Faculté de Pharmacie (FAPH) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako**

Lieu de dépôt : **Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie de l'USTTB**

Secteur d'intérêt : **Sciences pharmaceutiques, Analyse instrumentale.**

Résumé :

Introduction : La maladie ulcéreuse gastroduodénale (MUGD) est une affection fréquente pouvant se compliquer et engager le pronostic vital du patient. Elle représente un problème majeur de santé publique du fait de son impact sur la mortalité et la morbidité des populations et nécessite dans la plupart des cas une prise en charge médicamenteuse. Le traitement de la maladie repose principalement sur l'utilisation des médicaments antiulcéreux parmi lesquels les Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) dont l'oméprazole, occupent une place particulière. L'avènement de médicaments génériques multi sources, la propagation de médicaments contrefaits, de qualité inférieure et souvent sans principes actifs ou principes actifs falsifiés nécessite une vigilance plus accrue des autorités de réglementation pharmaceutique. C'est dans ce cadre, que ce travail a été initié avec pour objectif principal : contrôler la qualité de l'oméprazole au laboratoire nationale de la santé (LNS) .

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude analytique rétrospective de type qualitative et quantitative sur l'oméprazole sous forme gélule et injectable reçu de janvier 2019 à décembre 2022 au niveau du LNS. L'échantillonnage était de 31 lots d'oméprazole dont 22 sous forme gélule et 9 sous forme injectable et les méthodes d'analyses utilisées étaient : l'examen visuel, l'uniformité de masse et de contenu, le test de désagrégation et la spectroscopie UV-Visible.

Résultats : Sur les 31 échantillons analysés, 90,32 % provenaient de la PPM dont 96,77 % étaient d'origine indienne. L'examen visuel a présenté 93,55 % de cas de conformité respectant la norme. Aucun cas de non-conformité n'a été décelé à l'uniformité de masse, et au test de désintégration pour les échantillons analysés. L'identification par la spectroscopie UV-visible a donné 100% de conformité pour les échantillons analysés et le dosage a donné un pourcentage de 100% de cas conforme

Conclusion : Ces résultats sont rassurants, lorsque nous connaissons l'importance des IPP, en particulier l'oméprazole dans le traitement de l'ulcère gastroduodénale et sa consommation élevée par nos populations.

Mots clés : Inhibiteur de la pompe à protons, oméprazole, contrôle qualité, Mali

DATA SHEET

Name: **SASA**

First name: **Farouck**

Date of birth: **December 25, 1997**

Email: **omarfaruqsassa@gmail.com** Tel: **(00223) 70892312**

Thesis title: **Contribution to quality control of omeprazole-based molecules at the National Health Laboratory**

Academic year: **2022-2023**

Country of origin: **TOGO**

City and year of defense: **Bamako, 2023**

Place of defense: **Faculty of Pharmacy (FAPH) of the University of Sciences, Techniques and Technologies of Bamako**

Place of deposit: **Library of the Faculty of Pharmacy of the USTTB**

Sector of interest: **Pharmaceutical sciences, Instrumental analysis.**

Summary:

Introduction: Introduction: PUD (peptic ulcer disease) is a common condition that can become complicated and life-threatening. It represents a major public health problem due to its impact on mortality and morbidity, and in most cases requires treatment with drugs. Treatment of the disease relies mainly on the use of antiulcer drugs, among which Proton Pump Inhibitors (PPIs), including omeprazole, occupy a special place. The advent of multi-source generic drugs, and the spread of counterfeit drugs of inferior quality, often without active ingredients or with falsified active ingredients, calls for greater vigilance on the part of pharmaceutical regulatory authorities. It is in this context that this work was initiated, with the main objective of controlling the quality of omeprazole at the national health laboratory.

Methodology: This was a retrospective qualitative and quantitative analytical study of omeprazole in capsule and injectable form received from January 2019 to December 2022 at LNS. Sampling consisted of 31 batches of omeprazole, 22 in capsule form and 9 in injectable form, and the analytical methods used were: visual examination, uniformity of mass and content, disaggregation test, and UV-Visible spectroscopy.

Results: Of the 31 samples analyzed, 90.32% came from the MPC, of which 96.77% were of Indian origin. Visual examination showed 93.55% compliance with the standard. No cases of non-conformity were detected in the mass uniformity, and disintegration test for the samples

analyzed. Identification by UV-visible spectroscopy gave 100% compliance for the samples analyzed, and assay gave a percentage of 100% compliant cases.

Conclusion: These results are reassuring when we consider the importance of PPIs, particularly omeprazole, in the treatment of peptic ulcer disease, and their high consumption by our populations.

Keywords: Proton pump inhibitor, omeprazole, quality control, Mali

Laboratoire National de la Santé

.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maitres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples.

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

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

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

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

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

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

Je le jure !