

Ministre de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple- un But- une Foi

Université des Sciences, des Techniques et
des Technologies de Bamako

Faculté de Pharmacie



Année universitaire : 2021-2022

Thèse N° :

***EVALUATION DE LA QUALITE PHYSICO-CHIMIQUE DE
CERTAINS ANTIHYPERTENSEURS VENDUS AU MALI: LE
CAPTOPRIL, LE FUROSEMIDE OU LA METHYLDOPA***

THESE DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 12 /01/2023

Par : **Mme ECOUE Rebecca Vanessa Dédé**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : **Pr Akory Ag IKNANE**

Membres : **Dr Dominique Patomo ARAMA**

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, Maitres de conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

I. PROFESSEURS HONORAIRES

N°	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	H Aidara	Législation
11	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
12	Alou A.	KEITA	Galénique
13	Mamadou	KONE	Physiologie
14	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
15	Brehima	KOUMARE	Bactériologie-Virologie
16	Abdourahamane S.	MAIGA	Parasitologie
17	Saïbou	MAIGA	Législation
18	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
19	Mahamadou	TRAORE	Génétique
20	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

II. PROFESSEURS DECEDES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique

III. DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1 - PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Santé publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
6	Akory Ag	IKNANE	Santé publique/Nutrition
7	Ousmane	KOITA	Biologie moléculaire
8	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2 - MAITRES DE CONFERENCE/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie
4	Almoustapha Issiaka	MAIGA	Bactériologie-Virologie
5	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
6	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
7	Ousmane	TOURE	Santé publique/Santé environnement

3 - MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BBARAIKA	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Antoine	DARA	Biologie moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique

11	Seydina S.A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOITA	Biochimie clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4 - ASSISTANT/ ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dite Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEITA	Santé publique/Santé environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

IV. DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1- PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie

2- MAITRE DE CONFERENCE/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3- MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HADARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAIGA	Galénique
8	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4- ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

V. DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1- PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoit Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAIGA	Toxicologie

2- MAITRE DE CONFERENCE/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

3- MAITRE ASSISTANT/ CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie Thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4- ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique
10	Karim	TRAORE	Pharmacologie

VI. DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1- PROFESSEUR /DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	-	-	-

V

2- MATRE DE CONFERENCE/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliquée
2	Boubacar	YALCOUYE	Chimie organique

3- MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4- ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

VII. 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	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
7	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
8	Fana	TANGARA	Mathématiques
9	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
10	Mahamadou	TRAORE	Génétique
11	Boubacar	ZIBEIROU	Physique

DEDICACES

DEDICACES

Je dédie ce présent travail à :

- Mon oncle M. KLAGBA Franck pour son amour, son soutien moral et surtout financier, parce que sans sa présence ces 7 années d'études et l'obtention de ce Diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie n'auraient pas été possible et j'aimerais te dire un grand merci. Ce travail est le fruit de toute ma reconnaissance et que Dieu te bénisse, te prête longue vie et une santé de fer à toi et à toute ta famille.

- Mon futur enfant affectueusement prénommé « Gogo » actuellement présent en mon sein, j'aimerais t'exprimer tout mon amour et te dire que ta présence me remplit de joie, me donne le courage d'avancer et de me battre encore plus pour moi-même mais aussi pour toi et notre avenir.

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

- A Dieu Tout-Puissant pour la santé et la grâce qu'il m'accorde chaque jour que je me réveille.
- Ma mère KLAGBA Aba Xose « maman » ton amour, ton soutien, tes conseils, tes bénédictions et ta croyance en moi m'ont donnés la force d'arriver où je suis aujourd'hui et je n'ai pas de mots assez forts pour t'exprimer tout mon amour et ma reconnaissance. Que Dieu te prête longue vie et santé pour te garder auprès de nous et que tu puisses profiter de nous, tes enfants et petits-enfants.
- Mon père ECOUE Kanté : nous avons eu des hauts et des bas dans notre relation mais nous avons su nous retrouver. Un grand merci pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ma vie. Que le Tout-Puissant te donne santé et longue vie.
- Mon fiancé : Mr KPODAR Kangni Isidore « papa gogo », « mon boss », ton amour, ton soutien, ta force, tes conseils, m'ont réconfortés dans les moments de découragement, de faiblesse. Je te remercie de m'aimer si fort et je suis reconnaissante à Dieu et à la vie pour cette famille et cet avenir que nous construisons ensemble. **Je t'aime toi !!!**
- Ma petite-sœur : Mlle ECOUE Kokoè Dela-dem Jessica merci pour tout le service rendu et ton amour. Que DIEU te donne santé, longue vie, bonheur, amour, réussite, travail et tout ce que ton cœur désire. Je t'aime !!!
- Ma tante et feu son mari Mr et Mme QUAYE un grand merci car vous m'avez aimée et considérée comme votre enfant et toujours soutenue dans toutes les étapes que j'ai eu à traverser. Que DIEU vous le rende au centuple et que la terre te soit légère à toi mon deuxième papa.
- A ma famille depuis Lomé jusqu'au Point G Prisca, Emmanuella, Dr SEGNIAGBETO Nolan, Dr MENSAH-ZUKON Junior, Dr AZIABOU alias « Oxy » : Merci pour votre soutien et votre amour car ses sept années n'auront pas été supportables sans votre présence. Que DIEU nous accorde une belle vie et de toujours garder ce lien si fort qui nous unit.

- Mr et Mme AFANOU : Merci de m’avoir considérée comme votre fille et de m’avoir toujours soutenue. Ces études au Mali n’auraient pas été possibles sans votre appui et aide. Que DIEU vous donne la santé et longue vie.
- Aux familles ECOUE ; KLAGBA ; KPODAR ; EKOUE: Merci pour vos conseils, votre accompagnement et vos prières. Que Dieu vous bénisse et vous le rende au centuple.
- Mr et Mme KOSSI : Vous m’avez accueillie ici au Mali comme votre fille et aidée à envoyer mon dossier d’admission à la Faculté de Pharmacie. Mes sincères remerciements à vous pour votre soutien et votre bienveillance à mon égard. Que DIEU vous récompense pour tous vos bienfaits et vous donne la santé à vous et à toute la famille.
- Au Directeur général adjoint Dr Seydou Moussa COULIBALY ; aux personnels du Service de contrôle qualité des médicaments : Mme Haoussa ; Mme Niélé ; Mme Marie-curie ; Mr Bengaly ; Mr Ouattara et aux restes du personnel du LNS : Merci pour votre disponibilité, votre patience, vos conseils et votre encadrement durant ces moments passés ensemble. Recevez ici l’expression de ma sincère reconnaissance.
- A mes ami(e)s de la génération surchoco : Emmanuella, Prisca, Haled, Sonia, Hilda et makafui merci pour les moments de partage, de fou rire, de soutien. Vous m’avez donnée la force de me surpasser et d’être toujours à vos côtés parmi les meilleurs. Restez toujours telles que vous êtes des personnes d’exception.
- Mes remerciements à la communauté togolaise pour son accueil, son encadrement, ses moments de partage, grâce à votre présence je me suis sentie en famille et au pays.
- Aux camarades de la 13ème promotion : Merci pour votre accueil et pour tous ces moments de partage. Nous avons traversé des hauts et des bas durant ces sept années mais nous avons toujours su rester unis. Ça restera un de mes meilleurs souvenirs du Mali « l’UNION ».
- Aux étudiants stagiaires des autres facultés et universités de Bamako : merci pour votre disponibilité et votre aide.

***HOMMAGES AUX MEMBRES DU
JURY***

A notre Maître et Président du jury

Professeur Akory Ag IKNANE

- **Professeur titulaire en Santé Publique à la FMOS ;**
- **Chevalier de l'ordre du mérite de la Santé ;**
- **Ancien Directeur de l'Agence National d'Investissement des Collectivités Territoriales (ANICT) ;**
- **Président du Réseau Malien de Nutrition (REMANUT);**
- **Ancien chef du Service de Nutrition de l'INRSP ;**
- **Ancien coordinateur National de la lutte contre la COVID-19.**

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

A notre Maître et Membre du jury

Dr Dominique Patomo ARAMA

- **Docteur en Pharmacie, PhD en Chimie médicinale;**
- **Maitre-assistant en Chimie Thérapeutique à la FAPH de l'USTTB;**
- **Certifié en connaissances pratiques et gestion des dispositifs médicaux;**
- **Directeur Adjoint de la Pharmacie et du Médicament (DPM);**
- **Etoile d'Argent du Mérite national avec Effigie Lion Debout.**

Cher Maitre,

C'est une grande joie pour nous de vous avoir parmi les membres de ce jury. votre disponibilité, votre abord facile, vos qualités humaines et intellectuelles font de vous un maître respecté . Permettez-nous cher maître de continuer à bénéficier votre enseignement.

A notre Maître et Membre du jury

Dr Mamadou BADIAGA

- **Docteur en Chimie organique**
- **Maitre de conférences, Enseignant-Chercheur à l'Institut des Sciences Appliquées (ISA)-USTTB**
- **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. Veuillez recevoir ici, cher maître l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maitre 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 Maitre,

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. Veuillez trouver ici chère 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 ;**
- **Médaillé, 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.

Veillez accepter cher maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1: Régulation nerveuse de la pression artérielle	6
Figure 2: Régulation du système Rénine-angiotensine-aldostérone de la pression artérielle	7
Figure 3: Structure chimique d'antihypertenseurs centraux	10
Figure 4: Structure chimique de la méthyldopa	11
Figure 5: Synthèse chimique de la méthyldopa.....	12
Figure 6: Structure chimique de la prazosine	14
Figure 7: Structure chimique de quelques bêtabloquants	15
Figure 8: Structure chimique du nifédipine	15
Figure 9: Structure chimique de l'énalapril	16
Figure 10: Structure chimique du captopril	16
Figure 11: Synthèse chimio-enzymatique du captopril énantiomériquement pur	17
Figure 12: Structure chimique du Losartan	20
Figure 13: Structure chimique de l'Hydrochlorothiazide	21
Figure 14: Structure chimique du furosémide	21
Figure 15: Synthèse chimique du Furosémide	22
Figure 16: Plaque de chromatographie sur couche mince.....	29
Figure 17: Principe du fonctionnement de la chromatographie liquide à haute performance	30
Figure 18: Principe du fonctionnement de la spectroscopie UV-Visible mono-faisceau.....	32
Figure 19: Dosage chimique d'une solution par titration.....	33
Figure 20: Organigramme général du Laboratoire National de la Santé.....	36
Figure 21: Spectre d'identification et de dosage du captopril lot 210102	51
Figure 22: Spectre d'identification et de dosage du furosémide lot 200947.....	52
Figure 23: Spectre d'identification et de dosage de la méthyldopa lot T-16546	53

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau I: Indications et posologie de la méthildopa	12
Tableau II: Indications et posologie du captopril	18
Tableau III: Indications et posologie du furosémide	22
Tableau IV: Temps maximal de désagrégation	26
Tableau V: Matériels utilisés au cours de notre étude.....	38
Tableau VI: Répartition de la liste des échantillons de notre étude	43
Tableau VII: Répartition des lots d'échantillons par secteur de prélèvement.....	44
Tableau VIII: Répartition des lots d'échantillons suivant l'origine de fabrication	44
Tableau IX: Répartition des lots d'échantillons suivant la provenance au niveau national.....	44
Tableau X: Répartition des lots d'échantillons selon leur forme galénique	45
Tableau XI: Répartition des résultats de l'examen visuel en fonction des lots.....	45
Tableau XII: Répartition de la conformité à l'examen visuel.....	46
Tableau XIII: Répartition de l'uniformité de masse et de contenu en fonction des lots.....	46
Tableau XIV: Répartition du temps de désagrégation en fonction des lots	47
Tableau XV: Résultats de la détermination du pH des formes injectables de furosémide.....	48
Tableau XVI: Répartition des résultats de l'identification des PA par test coloré en fonction des lots	48
Tableau XVII: Répartition des résultats du dosage des PA en fonction des lots	49
Tableau XVIII: Répartition de la conformité du dosage des lots d'échantillons par spectrophotométrie UV	50
Tableau XIX: Répartition des résultats de l'identification des PA par spectrophotométrie UV en fonction des lots	50

LISTE DES ABREVIATIONS

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	OBJECTIFS	3
	A- Objectif général	3
	B- Objectifs spécifiques.....	3
III.	GENERALITES	4
	A- Rappels	4
	1) L'hypertension artérielle	4
	2) Physiopathologie de l'HTA	4
	3) Prise en charge de l'HTA	9
	B- Les antihypertenseurs	10
	1) Définition	10
	2) Les différentes classes d'antihypertenseurs	10
	C- Méthodes de contrôle qualité des médicaments	24
	D- Méthodes d'analyses	25
	1) Examen visuel	25
	2) Uniformité de masse et de contenu	25
	3) Test de désagrégation	26
	4) Détermination du pH	26
	5) Identification et dosage des PA	27
IV.	METHODOLOGIE	34
	A- Lieu et période d'étude	34
	1) Présentation du lieu d'étude	34
	2) Mission	35
	B- Type d'étude	37
	C- Echantillonnage	37
	D- Matériels utilisés	38

E-	Méthodes d'analyses	38
1)	Examen visuel	39
2)	Uniformité de masse et de contenu	39
3)	Test de désagrégation	40
4)	Détermination du pH	40
5)	Identification et dosage des PA	41
F-	Outils de collecte des données	42
G-	Critères d'inclusion	42
H-	Critères de non inclusion	42
I-	Saisies de données	42
V.	RESULTATS DES TRAVAUX	43
VI.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	54
VII.	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	57
VIII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59
IX.	ANNEXES	62

INTRODUCTION

Evaluation de la qualité physico-chimique de certains antihypertenseurs vendus au Mali : le captopril, le furosémide ou la méthylodopa

I. INTRODUCTION

Les antihypertenseurs sont des substances chimiques de structures différentes et de mécanismes d'actions variés ayant la propriété de réduire la pression artérielle afin de maintenir celle-ci à une valeur normale en cas d'Hypertension artérielle (HTA) (1).

Selon l'OMS, l'HTA est une élévation pathologique de la tension artérielle qui augmente significativement les risques d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'insuffisance rénale (IR), notamment (2).

On estime que 1,28 milliard de personnes dans le monde âgées de 30 à 79 ans sont atteintes d'hypertension et que les deux tiers vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (2).

En Afrique Subsaharienne, la prévalence d'HTA parmi les adultes âgés de 18 ans et plus varie entre 16% et 40%. Cette prévalence dépasse 60% chez les personnes âgées de 65 ans et plus. On note également des proportions élevées de personnes ignorant leur statut (>70%), ou d'hypertendus non contrôlés sous traitement (30%-80%). Les taux de mortalité ont été estimés à 150 pour 100 000 personnes en 2015 pour une moyenne mondiale de 125 sur 100 000 personnes (3).

Au Mali, selon une étude réalisée en 2020 l'HTA varie de 20,83% à 39,4% et représente un problème majeur de santé publique du fait de ses complications graves et de son impact sur la mortalité de la population (4).

Elle y représente la première affection cardiovasculaire et sa létalité en fait une pathologie très redoutable qui doit être correctement traitée.

Sa prise en charge nécessite une modification du mode de vie du patient mais également une prescription médicamenteuse. Il existe plusieurs classes d'antihypertenseurs utilisées dont les mécanismes d'actions divergent mais la finalité est commune.

Selon une étude réalisée en 2014 au Mali sur la prescription, la dispensation et la disponibilité des médicaments antihypertenseurs dans le service de pharmacie hospitalière du Point G, plus de la moitié (51%) des médicaments prescrits étaient des antihypertenseurs, les plus importants sont les diurétiques (40,9%) (1).

La réussite du traitement peut dépendre de la qualité des antihypertenseurs.

La circulation de médicaments de qualité inférieure ou falsifiée constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique dans nos pays. Or l'OMS estime qu'un (1) médicament sur dix (10) en circulation dans les pays en développement sont de qualité inférieure ou falsifiée (5).

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 (6).

Le contrôle qualité est une opération destinée à déterminer par des moyens appropriés, si le produit (y compris service, document, code source) contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche (7).

Selon une étude réalisée en Algérie en 2020, la Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) est montrée comme une bonne méthode de dosage des molécules de furosémide car elle permet la quantification de la dose précise du PA, constituant un paramètre important dans l'évaluation du contrôle qualité des médicaments (8).

Pour s'assurer de la conformité des médicaments antihypertenseurs à des normes préétablies, des pharmacopées et des dossiers de fabrication fournissent des informations importantes quant aux caractéristiques des produits et aux techniques analytiques indispensables au contrôle qualité.

Il ne peut y avoir de soins sans médicament, mais surtout il ne peut y avoir de soins de qualité sans médicament de qualité. Pour un pays comme le Mali où ces médicaments sont très utilisés, il convient pour la santé des populations et la lutte contre la contrefaçon, de s'assurer que les médicaments circulants soient conformes aux normes de qualité, ce qui justifie notre étude. Elle rentre dans le cadre du contrôle qualité en routine des médicaments analysés au LNS.

La présente étude de thèse est basée sur « Evaluation de la qualité physico-chimique de certains antihypertenseurs vendus au Mali: le captopril, le furosémide, la méthylidopa ».

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS

Pour mener à bien notre étude, nous nous sommes fixés plusieurs objectifs à savoir :

A- Objectif général

Evaluer la qualité physico-chimique des médicaments antihypertenseurs : le captopril ; le furosémide et la méthildopa.

B- Objectifs spécifiques

- Identifier les pays de fabrication des différents lots de médicaments ;
- Déterminer les caractéristiques organoleptiques des médicaments ;
- Identifier les principes actifs des médicaments par des méthodes analytiques : test coloré, spectroscopie UV-Visible.
- Déterminer le taux de non-conformité des médicaments antihypertenseurs par lot.

GENERALITES

III. GENERALITES

A- Rappels

1) L'hypertension artérielle (HTA)

« L'HTA est définie de façon consensuelle par une PAS \geq 140 mm Hg et/ou une PAD \geq 90 mmHg, mesurées au cabinet médical, et confirmées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois » (1).

Affection chronique, l'HTA constitue de nos jours un véritable problème de santé publique de par sa prévalence et ses complications ; ceci non seulement dans les pays industrialisés mais aussi dans les pays en développement.

2) Physiopathologie de l'HTA :

La pression artérielle (PA), improprement appelée tension artérielle, correspond à la pression que le sang exerce sur la paroi des artères. Elle s'exprime en mm de mercure (mmHg).

Elle comporte deux chiffres: par exemple 120/70 mmHg, le premier chiffre (120) correspond à la pression artérielle systolique (PAS) ou maximale, le second (70) à la pression diastolique (PAD) ou minimale (9).

- Pression artérielle (PA) = débit cardiaque x résistance périphérique vasculaire ;

- Débit cardiaque = volume systolique x fréquence cardiaque.

L'HTA est un état pathologique caractérisé par une augmentation :

- des volumes sanguins totaux ;

- des résistances périphériques totales en rapport avec une vasoconstriction et un épaissement de la paroi artériolaire, entraînant une élévation de la pression artérielle systémique (10).

La PA est maintenue dans les limites normales grâce aux mécanismes qui contrôlent les facteurs hémodynamiques tels que :

Système nerveux autonome (11)

La plupart des organes sont innervés par des fibres nerveuses sympathique et parasympathique. Ils reçoivent une double innervation. C'est cet antagonisme qui permet le maintien de l'homéostasie. Les effets antagonistes touchent plus particulièrement l'activité du cœur, du système respiratoire et du système digestif.

Le système nerveux sympathique est le principal agent régulateur de la pression artérielle, même au repos. À quelques exceptions près, le système vasculaire est entièrement innervé par des fibres nerveuses sympathiques qui préservent un état de constriction partielle appelé tonus sympathique ou vasomoteur.

Les effets parasympathiques prédominent dans le fonctionnement normal du cœur et des muscles lisses des systèmes digestifs et urinaires. Ces organes présentent un tonus parasympathique. Le SNP empêche une accélération inutile de la fréquence cardiaque et établit les niveaux d'activités normales des systèmes digestif et urinaire.

○ **Contrôle de la pression systémique par les barorécepteurs**

Les barorécepteurs sont des mécanorécepteurs sensibles à la pression. Localisés au niveau de la paroi des vaisseaux, ils sont sensibles à l'étirement et détectent les variations de pression artérielle. Leur fonction principale est d'empêcher les variations transitoires de la PA (en cas de changements de position par exemple).

Une stimulation des barorécepteurs par une augmentation de la PA entraîne une bradycardie réflexe et une vasodilatation conduisant à la baisse de la PA. Ils transmettent des messages nerveux, sous la forme de trains d'impulsions électriques, codés en fréquence, par des fibres afférentes (de la périphérie vers le centre) qui ont leur terminaison dans le tronc cérébral.

Les barorécepteurs du circuit veineux sont situés dans l'oreillette droite ; ils envoient aux centres du tronc cérébral des messages qui ont pour effet d'adapter le contrôleur (le SNA) à la pression veineuse de retour et aux variations de la pression intra thoracique dues à la respiration.

Du tronc cérébral partent les deux branches efférentes du SNA, sympathique et parasympathique, qui ont des effets antagonistes sur la pression artérielle systémique : une stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque et la contractilité des fibres myocardiques, augmente aussi la résistance périphérique, et au total la pression, tandis qu'une stimulation parasympathique, principalement à destination du pacemaker sinusal, ralentit le cœur et fait chuter la pression (11).

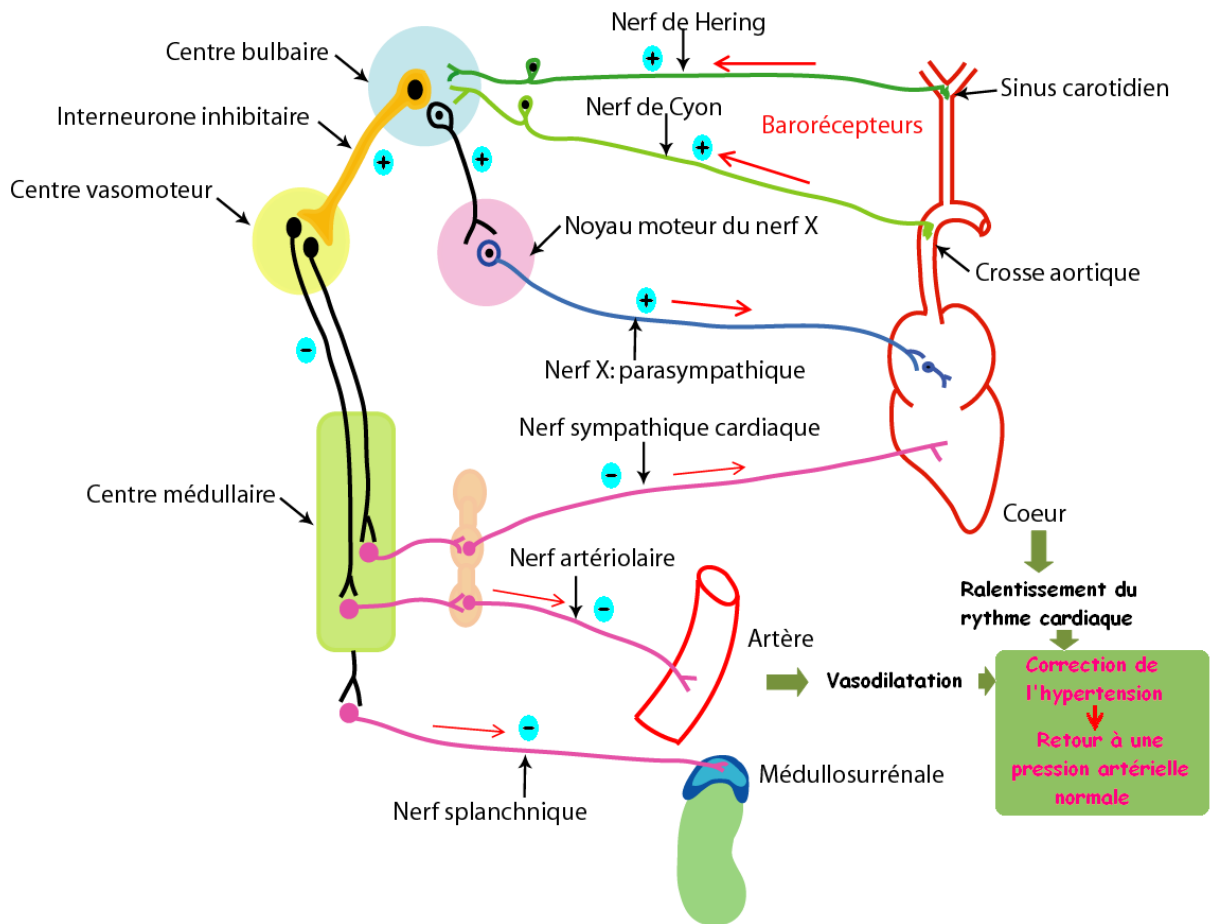


Figure 1: Régulation nerveuse de la pression artérielle (12)

✚ Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) (13)

Le SRAA est un complexe constitué de plusieurs substances, qui à partir d'un substrat l'angiotensinogène va aboutir, grâce à l'action de deux réactions enzymatiques successives, à la synthèse de l'angiotensine II. Cette dernière est une hormone possédant des propriétés vasoconstrictrices puissantes ayant pour principale conséquence l'induction d'une élévation de la pression artérielle.

L'aldostérone : intervient sur la PAS en contrôlant la volémie liée au mouvement du Na^+ . Sa sécrétion est mise en jeu par le SRAA et par la baisse du rapport Na^+/K^+ dans le plasma. Elle augmente la réabsorption de Na^+ dans le tubule distal et donc l'absorption de la PAS.

Systeme rénine-angiotensine-aldostérone

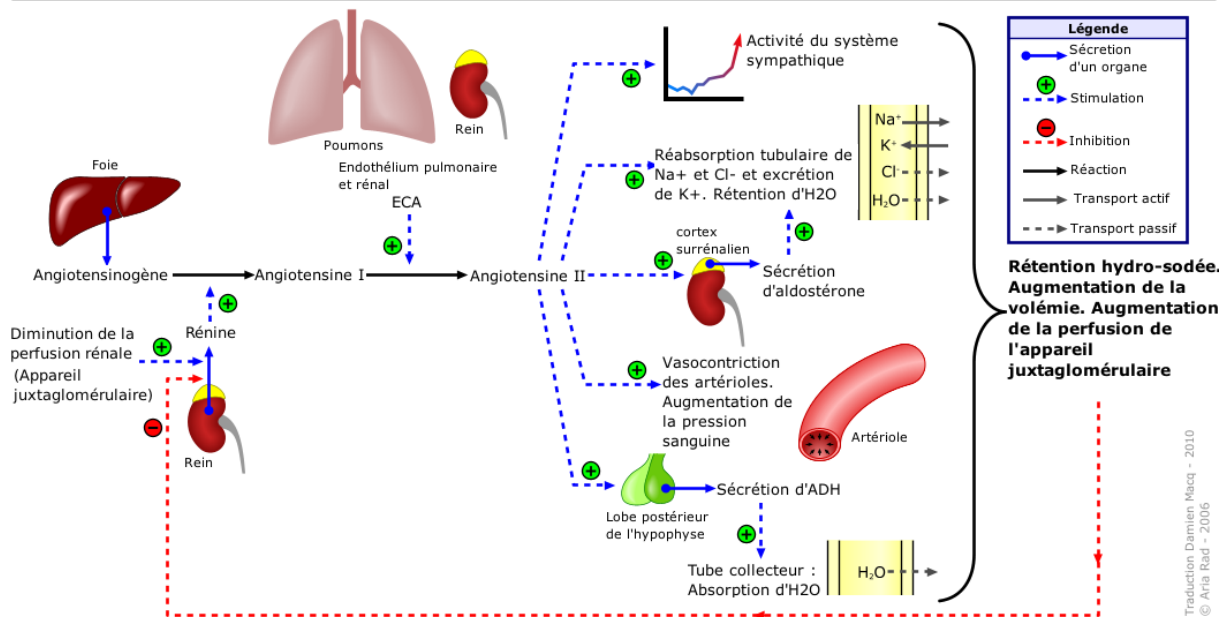


Figure 2: Régulation du système Rénine-angiotensine-aldostérone de la pression artérielle (10)

Les facteurs hormonaux (14)

- Les catécholamines : libérés par la médullosurrénale. Ils sont hypertensifs par : la vasoconstriction, l'augmentation de la FC et de la force de contractilité myocardique qu'elles occasionnent et en stimulant la rénine.
- Peptide Atria natriurétique (PAN) : sécrété par les myocytes auriculaires en cas d'augmentation de la volémie ou d'hypertension auriculaire, entraîne une vasodilatation et une excrétion hydro sodée (baisse de la volémie). Ce qui concourt à la normalisation de la PAS.
- Hormone antidiurétique (ADH) : sécrétée par la neurohypophyse en cas d'hypovolémie ou d'hyper osmolarité $>280 \text{ mol/Kg}$ d'eau, l'ADH entraîne une réabsorption d'eau pure au niveau du tube collecteur et une vasoconstriction (surtout : peau et rein) : augmentation de la PAS.
- Bradykinine : est un vasodilatateur. Elle est dégradée par la kininase II, un enzyme de conservation de l'angiotensine.

La PA est un FDR (Facteurs de risque) cardiovasculaire majeur. Le risque de MCV double avec chaque augmentation de 20 mm Hg de pression artérielle systolique, ou de 10 mm Hg de pression artérielle diastolique (15).

Selon le rapport des statistiques sanitaires mondiales 2021, au Mali un adulte sur trois avait une tension artérielle élevée (16). Il a été prévu qu'en 2025 ; 1,56 milliard d'adultes souffriront d'hypertension dans le monde. Le contrôle de l'hypertension est donc important pour réduire les risques des maladies cardiovasculaires et d'autres maladies avec hypertension comme un facteur de risque (17).

L'hypertension artérielle est, dans la majorité des cas (95%), dite « essentielle »; c'est-à-dire n'ayant aucune cause apparente. Elle est, dans ce cas le plus souvent familiale génétique ou héréditaire. Elle peut être d'origine iatrogène, secondaire à la prise d'un médicament (vasoconstricteur, contraceptifs oraux, corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens), due à une consommation excessive de sels, consommation de l'alcool et de tabac, et au stress (18).

L'HTA peut être « secondaire » à des causes organiques (18):

- Affections néphro-urologiques ;
- Tumeurs de la surrénale (syndrome de Conn) ;
- Sténose de l'artère rénale ;
- Coarctation de l'aorte ;
- Phéochromocytome, etc.

Les principaux symptômes pouvant être rencontrés lors de l'hypertension artérielle sont (18):

- Fatigue et maux de tête ;
- Saignement de nez ;
- Nausées et vertige ;
- Bourdonnements d'oreille ;
- Angine de poitrine ;
- Difficulté respiratoire, essoufflement et palpitations.

3) Prise en charge de l'HTA :

Elle nécessite la mise en place de mesures hygiéno-diététiques mais également un traitement pharmacologique.

Quelques mesures hygiéno-diététiques à prendre (19) :

- Limitation de la consommation en sel (NaCl) jusqu'à 6 g/j ;
- Réduction du poids en cas de surcharge pondérale, afin de maintenir l'IMC (indice de masse corporelle) en dessous de 25 kg/m², ou à défaut, afin d'obtenir une baisse de 10 % du poids initial ;
- Pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient, d'au moins 30 min, environ 3 fois par semaine ;
- Limiter la consommation d'alcool à moins de 3 verres de vin ou équivalent par jour chez l'homme et 2 verres de vin ou équivalent par jour chez la femme ;
- Avoir un régime alimentaire riche en légumes, en fruits et pauvre en graisses saturées (graisse d'origine animale) ;
- Arrêt du tabac, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique.

Le traitement pharmacologique

Il nécessite une prise en charge médicamenteuse à base d'antihypertenseurs. Ils sont constitués par plusieurs classes thérapeutiques, qui peuvent être utilisées selon le problème cardiaque relevé par le médecin spécialiste en la matière. Nous aborderons une revue sur les antihypertenseurs.

B- Les Antihypertenseurs

1) Définition

Les **antihypertenseurs** sont des substances chimiques de structures différentes et de mécanismes d'actions variés ayant la propriété de réduire la pression artérielle afin de maintenir celle-ci à une valeur normale en cas d'HTA (1).

Ils peuvent être prescrits en monothérapie ou en association de classes thérapeutiques efficaces et validées par des études cliniques : dans ce cas il faut bien connaître leur mécanisme d'action, pour éviter les redondances et les associations illogiques.

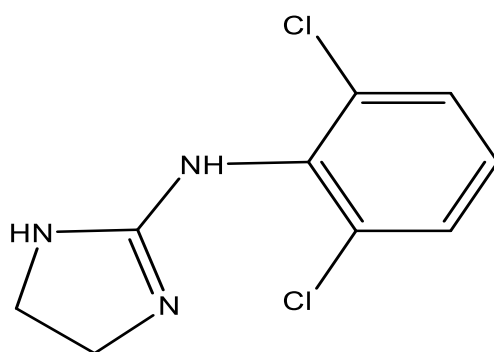
2) Les différentes classes d'antihypertenseurs

Plusieurs classes pharmacologiques sont utilisées, dans la prise en charge de l'hypertension artérielle et peuvent-être classées comme suit (20) :

2-1) Antihypertenseurs actifs sur le système adrénergique : par blocage de la noradrénaline endogène ou par blocage de la transmission sympathique, l'HTA diminue. Nous pouvons citer :

- **Antihypertenseurs centraux** : Antihypertenseur d'action centrale (effet alpha-2 sympathomimétique sur les centres bulbaires) entraînant une baisse du tonus sympathique périphérique.

Exemples : Clonidine, Méthylidopa



Clonidine

Figure 3: Structure chimique d'antihypertenseurs centraux (21)

✚ Cas de la méthyldopa

Nom chimique : α -méthyl-3,4-dihydroxyphenylalanine ou acide (S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-méthylpropanoïque

Dénomination commune internationale : Méthyldopa

Spécialités : ALDOMET[®]

Formule brute : C₁₀H₁₃NO₄

Formule développée :

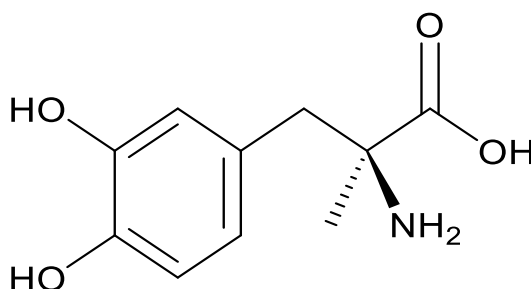


Figure 4: Structure chimique de la méthyldopa (21)

a- Synthèse chimique de la méthyldopa (22)

La méthyldopa, (3,4-dihydroxyphényl)-2-méthylalanine (4), est synthétisée par quelques méthodes qui ne sont que légèrement différentes de celle-ci. La première méthode est à partir de la 3,4-diméthoxyphényl-acétone (1), qui subit une réaction de Strecker–Zelinski utilisant du cyanure de potassium et du carbonate d'ammonium, pour donner la 4-méthyl-4-(3,4-diméthoxybenzyl)hydantoïne (2), qui est ensuite hydrolysée par la présence d'hydroxyde de baryum pour donner la (3,4-diméthoxyphényl)-2-méthylalanine (3), qui subit une acétylation au niveau du groupe amino, et le mélange racémique est ensuite séparé à l'aide de 1-phényléthylamine. L'isomère isolé est hydrolysé à l'aide d'acide bromhydrique, qui élimine simultanément les groupes méthoxy- et acétyle pour donner la (3,4-dihydroxyphényl)-2-méthylalanine (4).

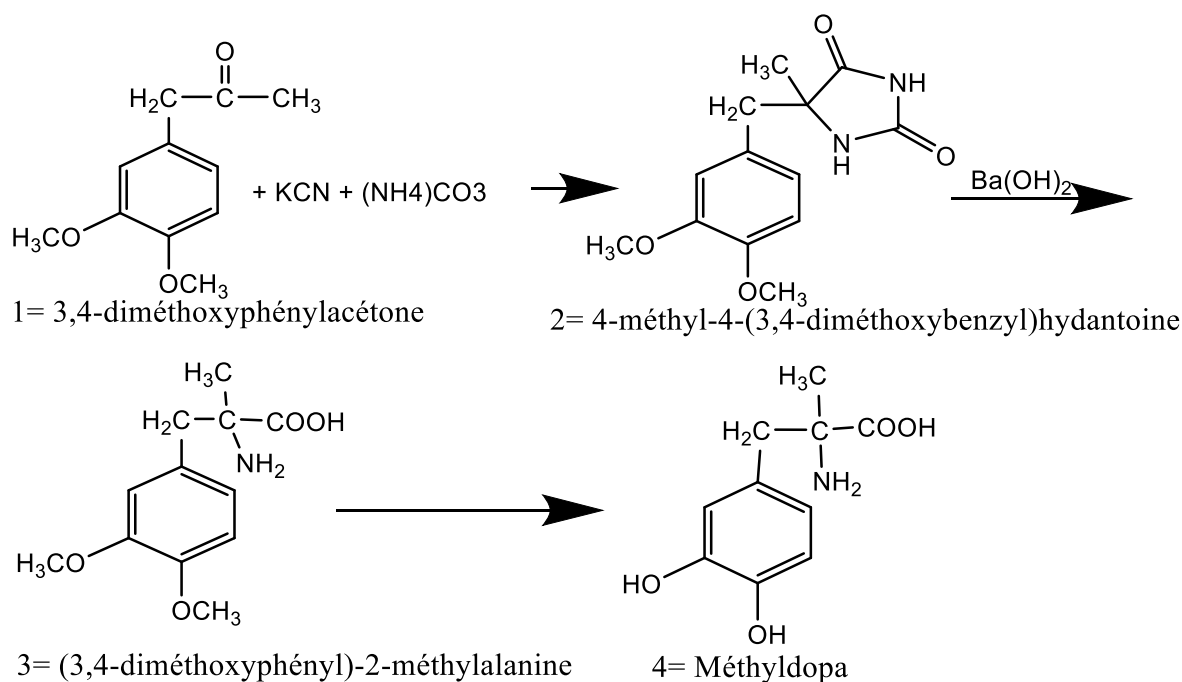


Figure 5: Synthèse chimique de la méthyldopa

b- Mécanismes d'actions

Ce médicament est un antihypertenseur d'action centrale. Il agit directement sur les centres du système nerveux central en inhibant le tonus sympathique au niveau bulbaire qui interviennent dans la régulation de la tension artérielle (23).

c- Indications et posologie

Les indications et la posologie sont réparties dans le tableau suivant:

Tableau I: Indications et posologie de la méthyldopa (23)

Indications	Posologies
Hypertension artérielle modérée à sévère	Chez l'adulte, dose initiale = 250 mg 2 ou 4x/j Dose d'entretien = 250 mg à 500 mg 3x/jr Chez l'enfant, dose initiale = 10mg/Kg de poids corporel/jr en 2 à 4 prises. Dose d'entretien = posologie maximale 65mg/Kg /jr

d- Effets indésirables

N'imposant pas l'arrêt du traitement, il s'agit:

- Hypotension orthostatique modérée, bradycardie, rétention hydrosodée transitoire ou régressant après l'association d'un diurétique, coloration des urines en brun-rouge ;
- Somnolence ou insomnie, impuissance, gynécomastie, galactorrhée, nausées, vomissements, constipation, bouche sèche, congestion nasale ;

Rares, mais imposant l'arrêt du traitement, il s'agit :

- Test de Coombs positif, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie ou aplasie ;
- Fièvre avec ou sans éosinophilie ou altération des tests hépatiques ou ictère ;
- Hépatite aiguë cytolytique ou mixte, ANCA, facteur rhumatoïde, réactions allergiques cutanées, arthralgies, myalgies, hoquet persistant, myocardite, pancréatite ;
- Rétention hydrosodée persistant malgré l'association d'un diurétique ;
- Syndrome dépressif, troubles extrapyramidaux ou choréo-athétosiques (23).

e- Contre-indications et précaution d'emploi

Le méthildopa est contre-indiqué en cas de :

- Etats dépressifs majeurs ;
- Allergies ;
- Antécédent d'hépatite dû à un médicament ; maladie grave du foie ;
- Anémie hémolytique ; phéochromocytome ;
- Porphyrurie ;
- Surveiller régulièrement la NFS, les fonctions hépatiques, la tolérance clinique ;
- Diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale ;
- Rapport bénéfice/risque défavorable chez le sujet âgé ;
- Utiliser avec prudence en cas d'affection vasculaire cérébrale ;
- Allaitement déconseillé (sédation et difficultés de succion chez l'enfant) (23).

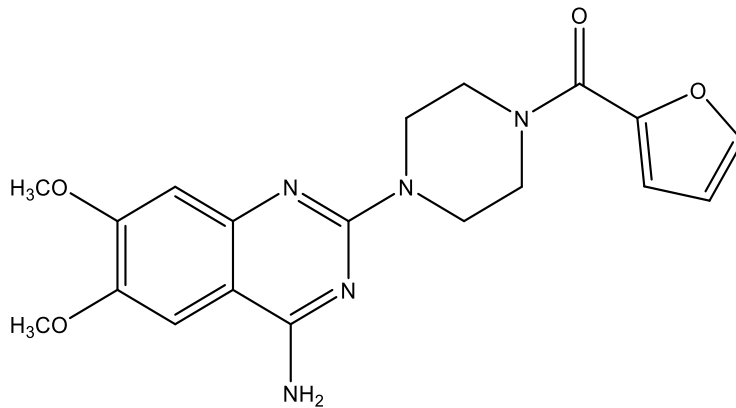
f- Interactions médicamenteuses

Les interactions peuvent-être bénéfiques ou nocifs, il s'agit de :

- Associations déconseillées : médicaments hépatotoxiques (dantrolène, fibrates, IMAO non sélectifs, kétoconazole) ;
- Associations à utiliser avec précaution : fer, lévodopa, lithium ;

- Associations à prendre en compte: antidépresseurs imipraminiques, AINS, baclofène, corticostéroïdes, neuroleptiques, bêta-bloquants (23).
- **Alpha-bloquants** : Antihypertenseur vasodilateur agissant par blocage des récepteurs alpha-1 postsynaptiques.

Exemple : Prazosine

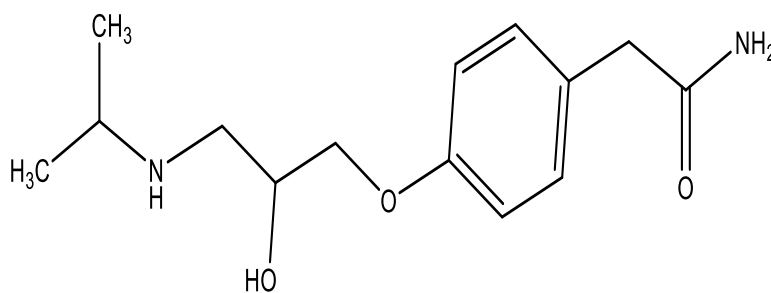


Prazosine

Figure 6: Structure chimique de la prazosine (21)

Bêta-bloquants : Médicaments agissant par antagonisme compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques, notamment du cœur, des vaisseaux et des bronches.

Nous pouvons citer : Aténolol ; Propranolol ; Carvédilol ; Bisoprolol ; etc.



Aténolol

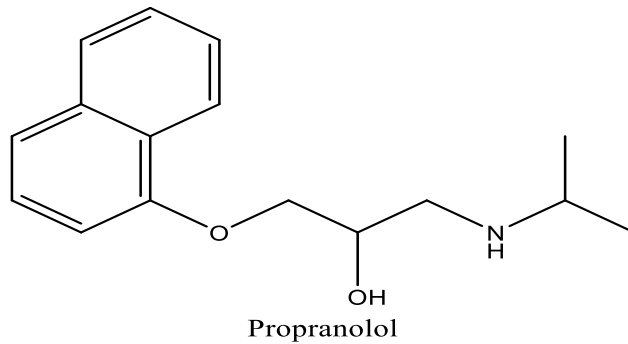


Figure 7: Structure chimique de quelques bêtabloquants (21)

2-2) Antihypertenseurs Inhibiteurs Calciques : par inhibition de l'entrée du calcium dans la fibre lisse vasculaire, ce qui empêche sa contraction, détermine une vasodilatation et une diminution de la résistance périphérique entraînant une chute de la pression artérielle.

Exemples : Nifédipine ; vérapamil

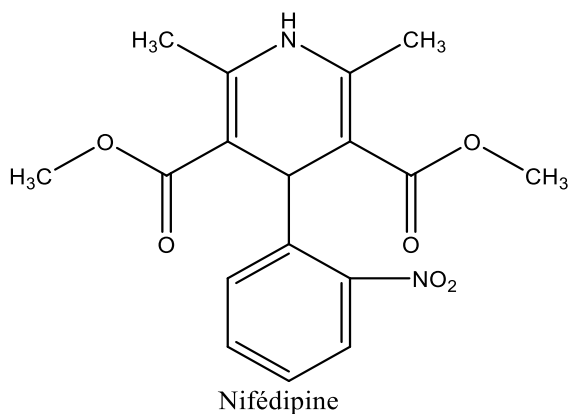


Figure 8: Structure chimique du nifédipine (20)

2-3) Antihypertenseurs Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) : Inhibiteurs de la kininase II (enzyme responsable de la conversion de l'angiotensine I et de la dégradation des kinines), ayant une action antihypertensive et vasodilatatrice, entraînant une réduction de la précharge et de la post-charge, ralentissement du remodelage ventriculaire gauche et réduction de la morbidité-mortalité chez l'insuffisant cardiaque.

Exemples : Captopril, Enalapril, Périndopril.

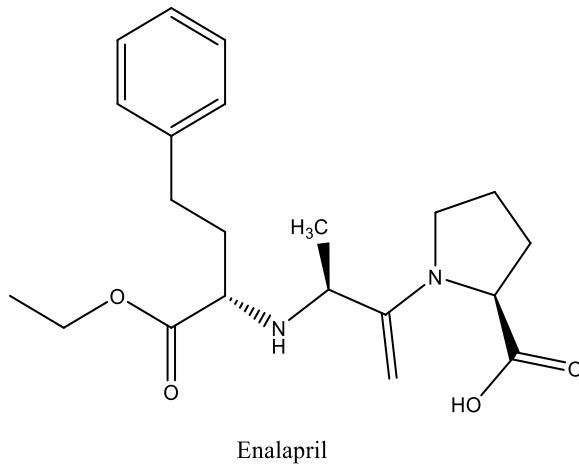


Figure 9: Structure chimique de l'énalapril (24)

✚ Cas du captopril

Nom chimique : Acide (2S)-1-[(2S)-2-méthyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique ou 1-[(2S)-3-mercapto-2-méthylpropionyl]-L-proline

Dénomination commune internationale : Captopril

Spécialités : CAPEN®

Formule brute : $C_9H_{15}NO_3S$

Formule développée :

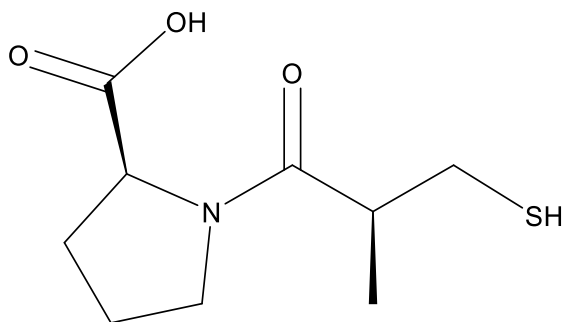


Figure 10: Structure chimique du captopril (21)

a- Synthèse chimique du captopril

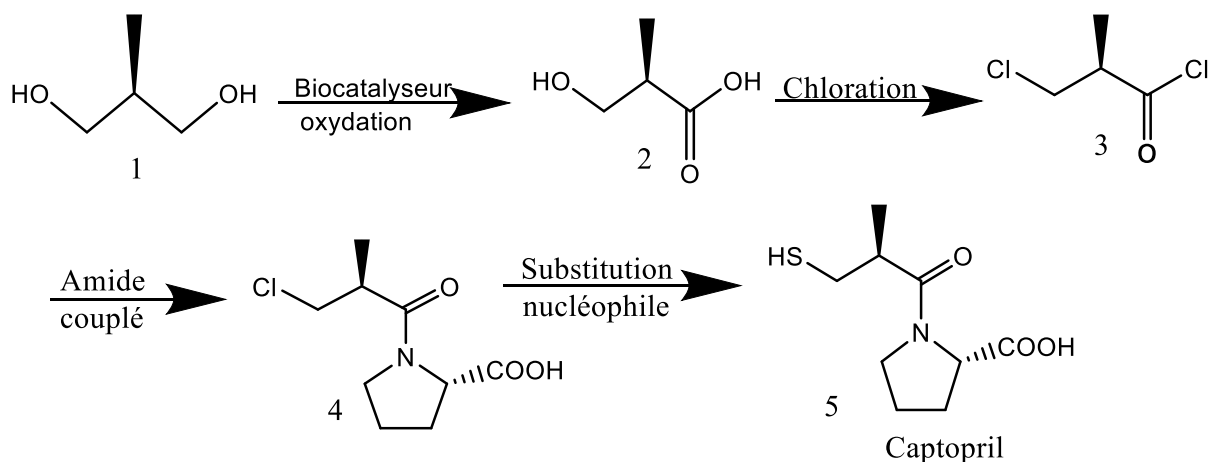


Figure 11: Synthèse chimio-enzymatique du captopril énantiomériquement pur (25)

Cette voie de synthèse basée sur le flux pour obtenir le captopril comprend une première réaction d'oxydation régio- et stéréosélective hétérogène biocatalysée à partir d'un diol prochiral (2-méthyl-1,3-propanediol) (1) suivie, après isolement de l'acide carboxylique (2), par trois étapes chimiques séquentielles. L'oxydation en flux biocatalysée offre une alternative efficace aux oxydations respectueuses de l'environnement en réponse aux problèmes économiques et environnementaux critiques qui exigent de toute urgence des méthodes d'oxydation plus vertes, plus efficaces en termes d'atomes et évolutives. L'oxydation a été réalisée à l'aide d'*Acétobacter aceti*, cette souche est capable de convertir complètement le substrat en acide (R)-3-hydroxy-2-méthylpropanoïque (2). (25)

b- Mécanismes d'actions

Le captopril est le chef de file d'une classe de médicaments vasodilatateurs, efficace dans l'HTA et dans l'insuffisance cardiaque congestive.

- Son mécanisme d'action est original, c'est le premier inhibiteur de l'enzyme de conversion actif par voie orale ;
- Il bloque le système rénine-angiotensine-aldostérone en empêchant la transformation de l'angiotensine I (inactive) en angiotensine II (qui a un pouvoir vasopresseur puissant), et ceci en se fixant à la place de l'angiotensine I sur les sites de fixation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ce qui empêche la transformation en angiotensine II.

Le blocage de l'ECA par le captopril entraîne donc une inhibition de la production de l'angiotensine II, ce qui a pour effet une action vasodilatatrice indirecte et une action natriurétique.

D'autre part, le blocage de l'ECA par le captopril entraîne l'accumulation de la bradykinine, hormone normalement dégradée par l'ECA, et qui a des propriétés vasodilatatrices et natriurétiques connues (26).

c- Indications et posologie

Le captopril est indiqué dans les cas suivants :

Tableau II: Indications et posologie du captopril (27)

Indications	Posologies
Hypertension artérielle	Chez l'adulte : dose initiale = 25 mg 2 à 3x/jr Dose d'entretien = 25-50 mg 2 à 3x/jr
Insuffisance cardiaque	Dose initiale = 6,25-12,5 mg 3x/jr Dose d'entretien = 25-50 mg 3x/jr
Infarctus du myocarde	Dose initiale = 6,25-12,5 mg 3x/jr Dose d'entretien = 50 mg 3x/jr
Néphropathie diabétique	Dose quotidienne = 25 mg 3x/jr

d- Effets indésirables

- Risque d'insuffisance rénale en cas de sténose de l'artère rénale (car dans ce cas la vasoconstriction post-glomérulaire due à l'angiotensine II est indispensable pour maintenir une pression de filtration suffisante). Ce risque est important en cas de sténose rénale bilatérale ou de sténose sur rein unique. Chez les sujets âgés une sténose de l'artère rénale par athérosclérose est loin d'être exceptionnelle.
- Hypotension artérielle (expose aux vertiges et chutes chez le sujet âgé)
- Toux : elle est favorisée par l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Sa fréquence est cependant très variable d'une population de patients à l'autre. Elle oscille entre quelques % à 20 %. Elle impose souvent l'arrêt du traitement. Elle est croisée avec les différents IEC.

- Angio-œdème : il s'agit d'un effet indésirable rare (<1%) mais potentiellement grave. Il met en jeu là encore très probablement la bradykinine. Il se traduit par un gonflement des tissus sous-cutanés de la face et du cou. En l'absence d'arrêt l'œdème peut s'étendre et mettre en danger la vie du patient.
- Hyperkaliémie : les IEC peuvent induire une hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale et d'association avec un diurétique de type anti-aldostérone (spironolactone).
- Avec le captopril, une toxicité hématologique a été rapportée dans de rares cas : neutropénie, pancytopenie. Aux fortes doses utilisées initialement, des modifications du goût ont été observées (27).

e- Contre-indications et précautions d'emploi

Il existe un certain nombre de contre-indications et de précaution à prendre dans l'utilisation du captopril. Nous pouvons citer (27) :

Contre-indications :

- Antécédents d'hypersensibilité au captopril et angio-œdème relié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ;
- Grossesse et allaitement.

Précautions d'emploi :

- Insuffisance rénale ;
- Hyperkaliémie ;
- Dysfonctionnement hépatique ;
- Sténose valvulaire.

f- Interactions médicamenteuses

Le captopril interagit avec :

- Les diurétiques : Un effet synergique de cette association est obtenu dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Les diurétiques stimulent en effet le système rénine angiotensine aldostérone ce qui limite leur efficacité antihypertensive et dans l'insuffisance cardiaque. Certains IEC sont d'emblée commercialisés sous forme d'association avec un diurétique (hydrochloriothiazide, l'enalapril).

- Les Bêtabloquants : En diminuant la sécrétion de rénine, les bêtabloquants renforcent l'action des IEC.
- L'allopurinol : chez les insuffisants rénaux, l'administration concomitante entraîne un risque de neutropénie.
- La procainamide : risque de neutropénie chez les patients souffrants d'insuffisance cardiaque.
- Captopril et diurétiques distaux : risque d'hyperkaliémie surtout si insuffisance rénale.
- Captopril et AINS (y compris l'aspirine mais uniquement aux doses supérieures à 160 mg/j) : les AINS en inhibant la synthèse des prostaglandines dont certaines sont vasodilatatrices antagonisent une partie des effets vasodilatateurs des IEC et réduisent ainsi une partie de leurs effets antihypertenseurs (27).

2-4) Antihypertenseurs antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) : Antagonistes des récepteurs de type AT1 de l'angiotensine II, inhibant les effets vasoconstricteurs de celle-ci, ayant un effet antihypertenseur comparable à celui des IEC.

Exemples : Losartan, Valsartan.

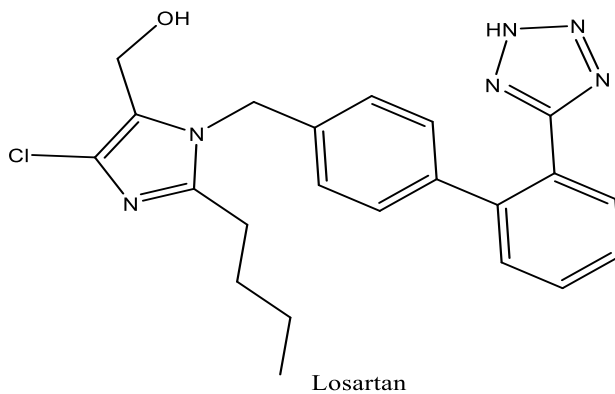
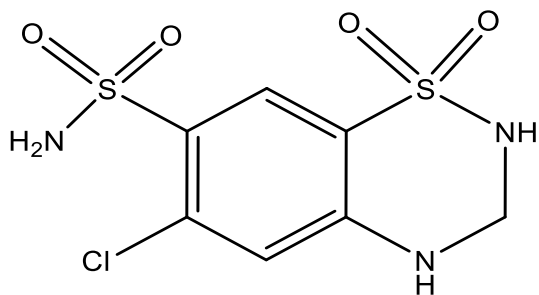


Figure 12: Structure chimique du Losartan

2-5) Antihypertenseurs agissant sur la diurèse : Diurétiques sulfamides agissant en inhibant la réabsorption du sodium (25 % de la réabsorption rénale totale) et du chlore, l'action diurétique puissante, rapide et brève persistant en cas d'insuffisance rénale, avec effet hypocalcémiant à forte dose (calciurie accrue), vasodilatation veineuse.

Exemple : Furosémide, Hydrochlorothiazide.



Hydrochlorothiazide

Figure 13: Structure chimique de l'Hydrochlorothiazide

✚ Cas du furosémide

Nom chimique : Acide 5-(aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylméthyl)amino]benzoïque

Dénomination commune internationale : Furosémide

Spécialités : LASILIX®

Formule brute : $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$

Formule développée :

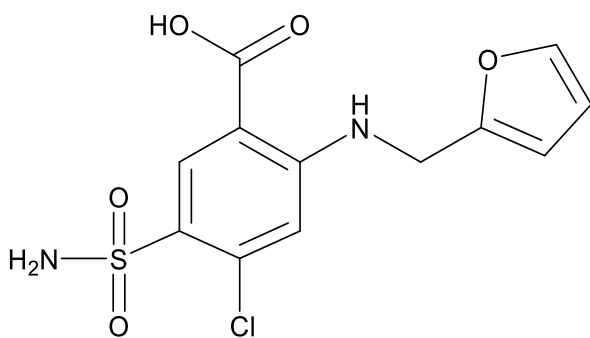


Figure 14: Structure chimique du furosémide (24)

a- Synthèse chimique du furosémide

Le furosémide a généralement été préparé à partir d'acide 4-chloro-2-fluorobenzoïque par chlorosulfonation et ammonolyse en sulfonamide suivi d'une réaction avec la furfurylamine (28).

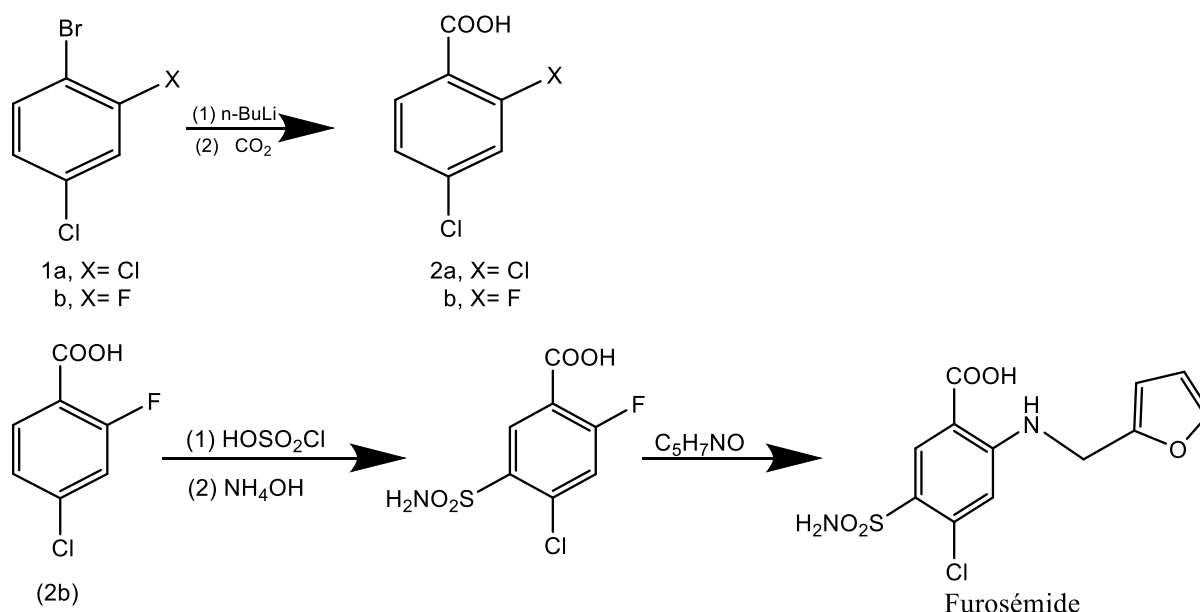


Figure 15: Synthèse chimique du Furosémide

b- Mécanismes d'actions

Le furosémide est un diurétique puissant qui inhibe la réabsorption du chlore et par suite du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, ceci entraîne une augmentation de l'élimination urinaire du sodium et des chlorures, et dans une moindre mesure celle du potassium. Ce mécanisme d'action a pour conséquence une augmentation de la diurèse, une baisse de la volémie et par conséquent, une baisse de la pression artérielle (24).

c- Indications et posologie

Le furosémide est utilisé en cas de :

Tableau III: Indications et posologie du furosémide (23)

Indications	Posologies
Hypertension artérielle	Chez l'adulte : dose initiale = dose entretien 40 mg x 2/jr
Insuffisance cardiaque	Chez l'adulte : dose initiale = 40 à 80mg per os 1x/jr le matin Dose d'entretien = 40 à 80 mg 1 à 2x/ jr Chez l'enfant : dose initiale = 0,5 à 1 mg/kg per os 1x/jr Dose d'entretien = 2mg/kg 1 à 2x/jr
Insuffisance rénale chronique	Chez l'adulte : dose d'entretien = 80 à 500 mg/jr per os

d- Effets indésirables

Il s'agit de :

- Hypovolémie, déshydratation extracellulaire, insuffisance rénale fonctionnelle ;
- Hyponatrémie, hypokaliémie avec souvent alcalose métabolique ;
- Réactions d'hypersensibilité ;
- Élévation de l'uricémie (de 5 à 30 mg/L, avec parfois crises de goutte) et de la glycémie, rarement réactions allergiques, photosensibilisation, leucopénie, thrombopénie; cas isolés d'allergie cutanée, d'hépatite, de néphrite interstitielle ;
- Hypotension orthostatique (23).

e- Contre- indications et précautions d'emploi

Le furosémide est contre-indiqué en cas de (23) :

- Hypersensibilité connue aux sulfamides ;
- Rétention d'urine par obstruction importante des voies urinaires ; Hypovolémie ;
- Déshydratation (surtout chez la personne âgée) ;
- Encéphalopathie hépatique ;
- Grossesse et allaitement.

f- Interactions médicamenteuses

Il interagit avec :

- Associations contre -indiquées: céfaloridine (néphrotoxicité accrue)
- Associations déconseillées: lithium, plicamycine
- Associations à utiliser avec précaution : AINS, biguanides , ciclosporine, digitaliques, hypokaliémiants, hypophosphorémiants, IEC, produits de contraste iodés, salicylés à forte dose, autres antihypertenseurs, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, aminosides, céphalosporines, phénytoïne, carbamazépine, méthotrexate ;
- Topiques gastro-intestinaux : respecter un intervalle de 2 heures entre les prises orales ;
- Incompatibilité physico-chimique avec dobutamine, adrénaline, noradrénaline, nicardipine, aminosides, amiodarone, digitaliques (23).

C- Méthodes de contrôle qualité des médicaments

D'après le code de la santé publique (1967), un médicament est définie comme « 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 ».

« 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 (6).

Le contrôle qualité est une opération destinée à déterminer par des moyens appropriés, si le produit (y compris service, document, code source) contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche (7).

Le contrôle qualité des médicaments se fait par des techniques d'analyses appropriées décrites dans les pharmacopées Internationales, Européennes, britanniques et Américaines ; les dossiers de fabrication ; le manuel GPHF ; etc.

Selon une étude réalisée en Algérie en 2020, la Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) est montrée comme une bonne méthode de dosage des molécules de furosémide car elle permet la quantification de la dose précise du PA, constituant un paramètre important dans l'évaluation du contrôle qualité des médicaments (8).

Une étude de contrôle qualité du furosémide réalisée au Sénégal en 2010 a montré que sur tous les échantillons testés, aucun ne présente un cas de non-conformité (29).

D- Méthodes d'analyses

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:

1) Examen visuel

Étiquetage : on vérifie que les informations suivantes figuraient sur les emballages des médicaments : **nom du produit, nom du ou des PA, dosage des PA** contenu dans chaque médicament, **numéro de lot** attribué par le fabricant, **date de fabrication et de péremption** du produit, **nom et adresse** du fabricant, **conditions de conservation et de stockage** du médicament.

Apparence physique: consiste à déterminer l'**aspect** et la **couleur** des médicaments (30).

2) Uniformité de masse et de contenu

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

Pour une forme galénique solide (comprimé), nous avons pesé individuellement 20 unités du médicament à l'aide d'une balance puis nous avons calculé la masse moyenne, l'écart-type et le coefficient de variation (CV).

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

$$\text{CV} = \frac{\text{Ecart-type}}{\text{Masse moyenne}}$$

Pour les préparations galéniques liquides, nous avons cherché le volume moyen.

Il consiste à vider aussi complètement que possible le récipient contenant la préparation et déterminer le volume de son contenu. Le résultat obtenu ne doit pas être inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette (31).

3) Test de désagrégation

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) (32).

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 IV: Temps maximal de désagrégation (32)

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

4) Détermination du pH

Le pH représente la concentration des ions hydrogènes dans une solution. Il se définit comme le logarithme négatif de l'activité de l'ion hydrogène.

$$\text{pH} = - \text{Log} [\text{H}^+]$$

Il est mesuré à l'aide d'une électrode de verre, dont le potentiel varie en fonction de la concentration des ions hydrogènes suivant l'équation de Nernst. Ce potentiel est mesuré par rapport à une électrode de référence à l'aide d'un potentiomètre à haute impédance communément appelé pH-mètre.

Pour déterminer le pH d'un échantillon, il faut :

- Vérifier la condition de l'électrode ;
- Etalonner le pH-mètre à l'aide de solution tampon ;
- Préparer les échantillons en le mettant en quantité suffisante dans un contenant dans lequel on plonge l'électrode ;
- Mesurer le pH- des échantillons ;
- Rincer abondamment l'électrode entre chaque échantillon.

5) Identification et Dosage

5.1. Test coloré : Les tests colorimétriques font appel à des réactions engendrées par une fonction chimique ou un ensemble de fonctions. Il s'agit d'ajouter dans un tube à essai, à une quantité déterminée de la substance à analyser, une quantité déterminée de réactif approprié et il se produit instantanément au bout d'un certain temps, une coloration (33).

5.2. Chromatographie sur Couche Mince (CCM) : est une technique de séparation de plusieurs constituants d'un mélange par migration sur une phase stationnaire (plaque) par une phase mobile (éluant).

- **Phase stationnaire :** est une plaque en gel de silice sur laquelle on spotte les taches d'échantillon et du standard contenant le PA recherché à l'aide d'un tube capillaire.
- **Phase mobile :** est un solvant ou un mélange de solvant dépend de la polarité des constituants de l'échantillon et de la phase stationnaire.
- **Dépôt de l'échantillon :** par capillarité d'un petit volume (quelques nanolitres et plusieurs microlitres) de l'échantillon en solution dans un solvant convenable, à proximité du bord inférieur de la plaque.

Le dépôt par capillarité d'une tache de 1 à 3 mm de diamètre est réalisé manuellement et s'accompagne d'une diffusion de l'échantillon au niveau de la tache.

- **Développement de la plaque :** la plaque ainsi préparée, est introduite dans une cuve de développement munie d'un couvercle, au fond de laquelle se trouve un peu de la phase mobile servant d'éluant.

L'endroit où l'échantillon a été déposé doit être situé au niveau d'immersion. La phase mobile migre verticalement par capillarité à travers la phase stationnaire, en équilibre avec les vapeurs de l'éluant, entraînant à des vitesses différentes les constituants à séparer. Quand le front du solvant a parcouru une distance considérée comme suffisante (ligne de front), on retire la plaque de la cuve, on repère la position limite atteinte par la phase mobile et on évapore cette dernière.

- Après migration, les taches sont localisées visuellement soit à l'œil nu, soit à la lumière UV. A cette fin, la phase stationnaire contient généralement un indicateur fluorescent qui émet une fluorescence lorsqu'il est éclairé sous une lampe UV à 254 nm ou à 366 nm. Tout composé qui absorbe la lumière à ces longueurs d'onde apparaît sous forme d'une tache sombre ou colorée sur un fond fluorescent vert ou bleu (34).
- **Le rapport frontal (R_f)** : exprime le rapport entre la distance parcourue par la substance ou le standard sur la distance parcourue par le front de la phase mobile.

$$R_f = \frac{d}{D}$$

D= distance parcourue par le front de l'éluant à partir de la ligne de dépôt

d= distance parcourue par le médicament et le standard

Lorsque deux taches de deux dépôts différents ont le même R_f (c'est-à-dire qu'elles sont à la même hauteur sur la plaque), on peut considérer qu'elles correspondent à la même substance.

Le rapport frontal doit-être inférieur ou égal à 1.

Le pourcentage de rapport frontal ($\%R_f$) est inférieur à 5%.

$$\%R_f = \left| \frac{(R_f \text{ standard} - R_f \text{ échantillon})}{R_f \text{ standard}} \right| \times 100$$

Ou

$$\%R_f = \left| \frac{(R_f \text{ échantillon} - R_f \text{ standard})}{R_f \text{ échantillon}} \right| \times 100$$

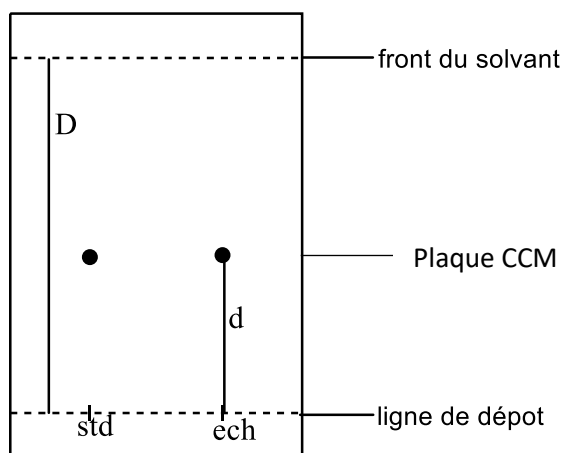


Figure 16: Plaque de chromatographie sur couche mince

5.3. Chromatographie Liquide à Haute Performance (CLHP) : permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

Principe : Les composés à séparer (analytes) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents composés sont caractérisés par l'apparition des pics. L'ensemble des pics enregistrés est appelé profil chromatographique.

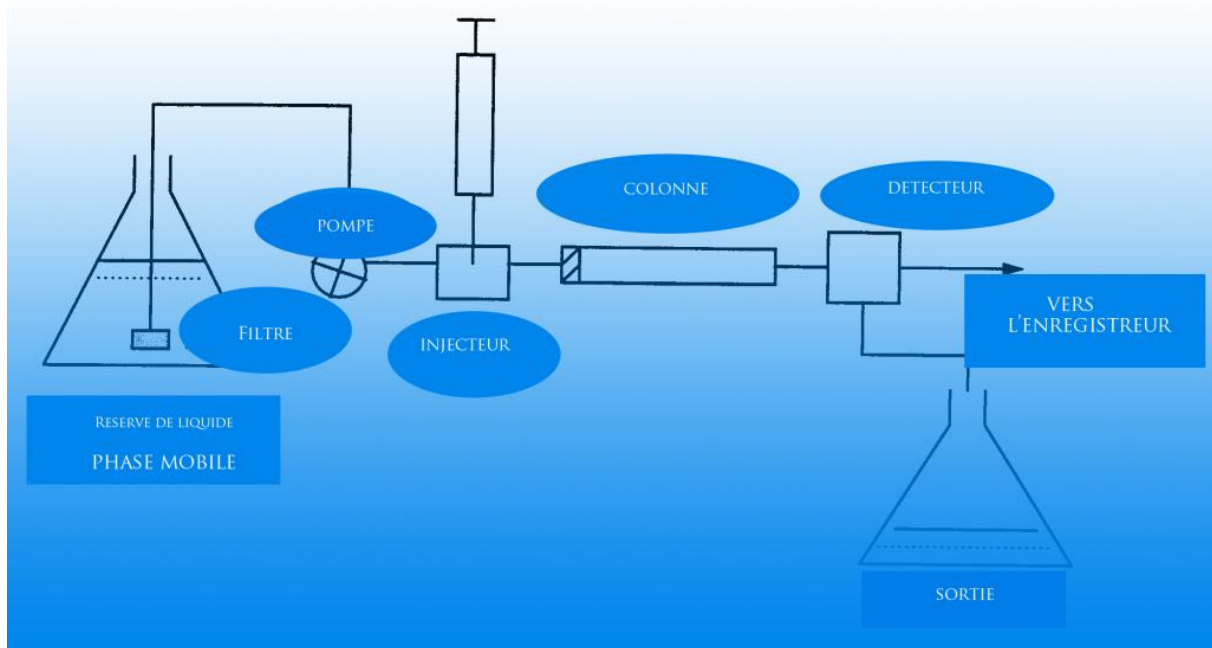


Figure 17: Principe du fonctionnement de la chromatographie liquide à haute performance

❖ **Les différentes parties d'une CLHP**

- **Un réservoir de solvant (éluant)** qui contient la phase mobile en quantité suffisante. Plusieurs flacons d'éluants (solvants de polarité différente) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'éluants (solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe doseuse.
- **La pompe** : elle est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la nature du solvant. Elle permet de travailler:
 - **En mode isocratique**, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse.
 - **En mode gradient**, c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluant.

Les pompes ont un débit variable de quelques μL à plusieurs mL/min .

- **L'injecteur** : comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe (10, 20, 50 μL ...). Cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne. Le choix du volume de la boucle se fait en fonction de la taille de la colonne et de la concentration supposée des produits à analyser.

- **La colonne** : est un tube construit dans un matériau le plus possible inerte aux produits chimiques, souvent en inox ou en verre.

- **Le détecteur** : suit en continu l'apparition des composés. Pour détecter, on utilise différents phénomènes physico-chimiques. Le signal obtenu est enregistré en fonction du temps. Généralement, on compare le signal obtenu pour la phase mobile et le composé à celui de la phase mobile seule. Le détecteur le plus utilisé en CLHP est un spectrophotomètre d'absorption UV-visible (190-600 nm) relié à la sortie de colonne (30).

Il existe d'autres détecteurs :

- Réfractomètre différentiel ;
- UV à barrette de diode ;
- Electrochimique ;
- Fluor métriques...

5.4. Spectrophotométrie UV-Visible : est une technique basée sur la propriété de la matière et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-Visible. Elle permet de réaliser des dosages grâce à la loi de B er-Lambert qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration, aussi bien qu'une étude structurale des complexes par l'étude des spectres d'absorption (30).

Principe

Lorsqu'une lumière d'intensité I_o est absorb e par le(s) composé(s). L'intensité I de la lumière transmise est donc inférieure à I_o .

On définit l'absorbance de la solution comme suit : $A = \log_{10} \left(\frac{I_o}{I} \right)$

On parle aussi de transmittance définie par : $T = \frac{I}{I_o}$ c'est-à-dire que

$$A = -\log T$$

La relation de B er-Lambert décrit qu'à une longueur d'onde λ donn e, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à la concentration des espèces de la solution et à la longueur du trajet optique. Elle est traduite par la formule suivante :

$$(A) = \epsilon l C$$

A est l'absorbance ou la densité optique (sans unité) de la solution pour une longueur d'onde λ .

C (en $\text{mol}\cdot\text{cm}^{-3}$) est la concentration de l'espèce absorbante.

l (en cm) est la longueur du trajet optique.

ϵ (en $\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^2$) 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 .

Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un spectrophotomètre qui détermine l'absorption d'une solution pour une longueur d'onde donnée ou pour une plage de longueurs d'ondes judicieusement choisie.

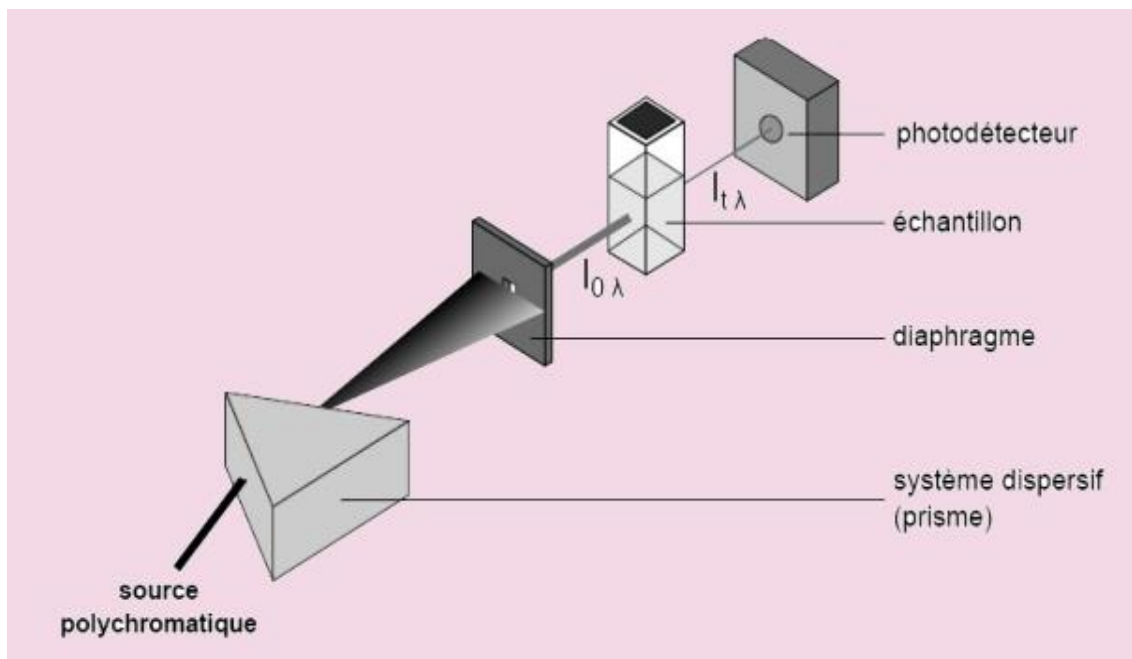


Figure 18: Principe du fonctionnement de la spectroscopie UV-Visible mono-faisceau (35)

5.5.Spectrophotométrie Infrarouge : repose sur l'absorption de la lumière par les molécules dans la région de l'infrarouge et en convertissant cette absorption en vibration moléculaire. Elle permet de déterminer des groupes caractéristiques à l'aide de tables de données ou de logiciels.

Principe : Une source émet une série de radiations dans le domaine infrarouge, un monochromateur sélectionne la longueur d'onde, l'onde est dédoublée pour aller d'une part au

détecteur (I_o) et d'autre part traverse la cellule contenant l'échantillon, puis allant au détecteur (I). Le rapport I/I_o est calculé et le monochromateur fait varier la longueur d'onde.

Un spectre est alors émis, spectre représentant la transmission ($T = I / I_o$) en fonction du nombre d'onde ($\sigma = 1/\lambda$) en cm^{-1} .

λ = longueur d'onde en nm

5.6.Titrage

Cette méthode d'analyse permet de doser la quantité précise d'une substance dans un mélange. Nous avons la solution titrante qui est le solvant et peut être de nature basique ou acide selon la nature de l'échantillon à analyser et la solution titrée qui est l'échantillon.

A l'aide d'une burette, on note la graduation du solvant dès que la solution titrante change de couleur (30).

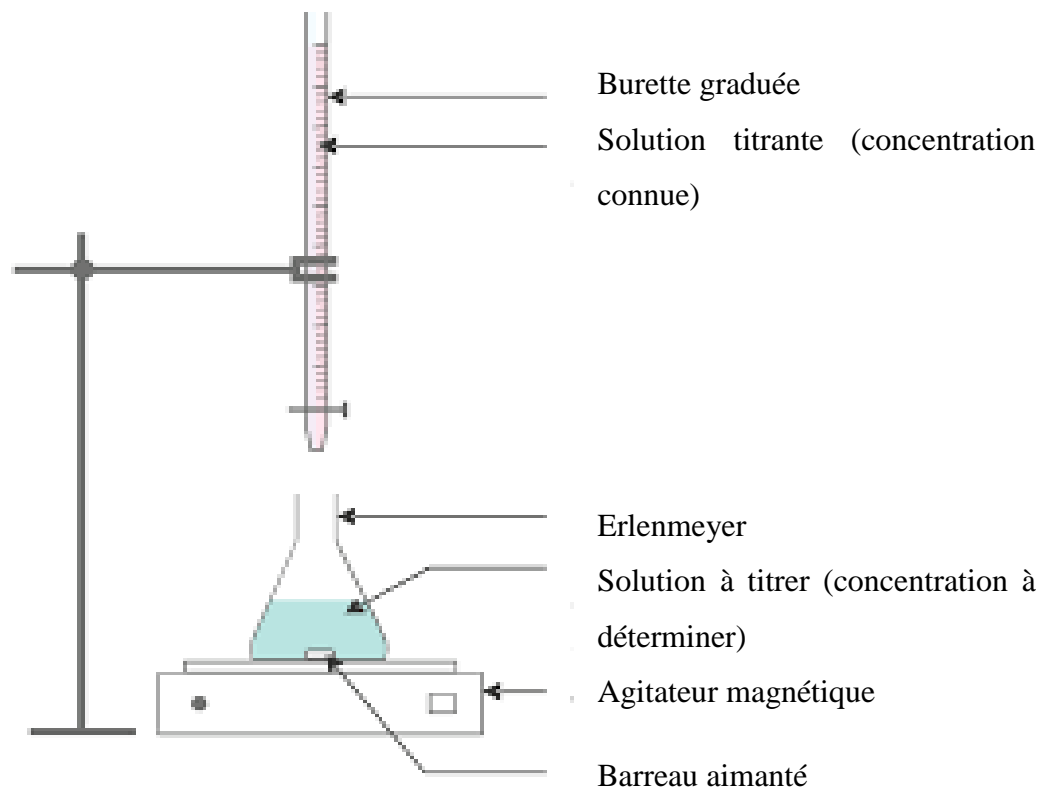


Figure 19: Dosage chimique d'une solution par titration

METHODOLOGIE

IV. METHODOLOGIE

A- 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 durant une période allant du 1^{er} janvier 2019 au 31 Juillet 2022 soit 43 mois d'analyse.

1. 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 N°90-34/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'Etat 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 Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST).

Ainsi l'ordonnance N° 00-040/P-RM du 20 septembre 2000 crée le LNS-EPST et le Décret N° 586/P-RM du 23 novembre 2000 fixe son organisation et ses modalités de fonctionnement.

2. 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.

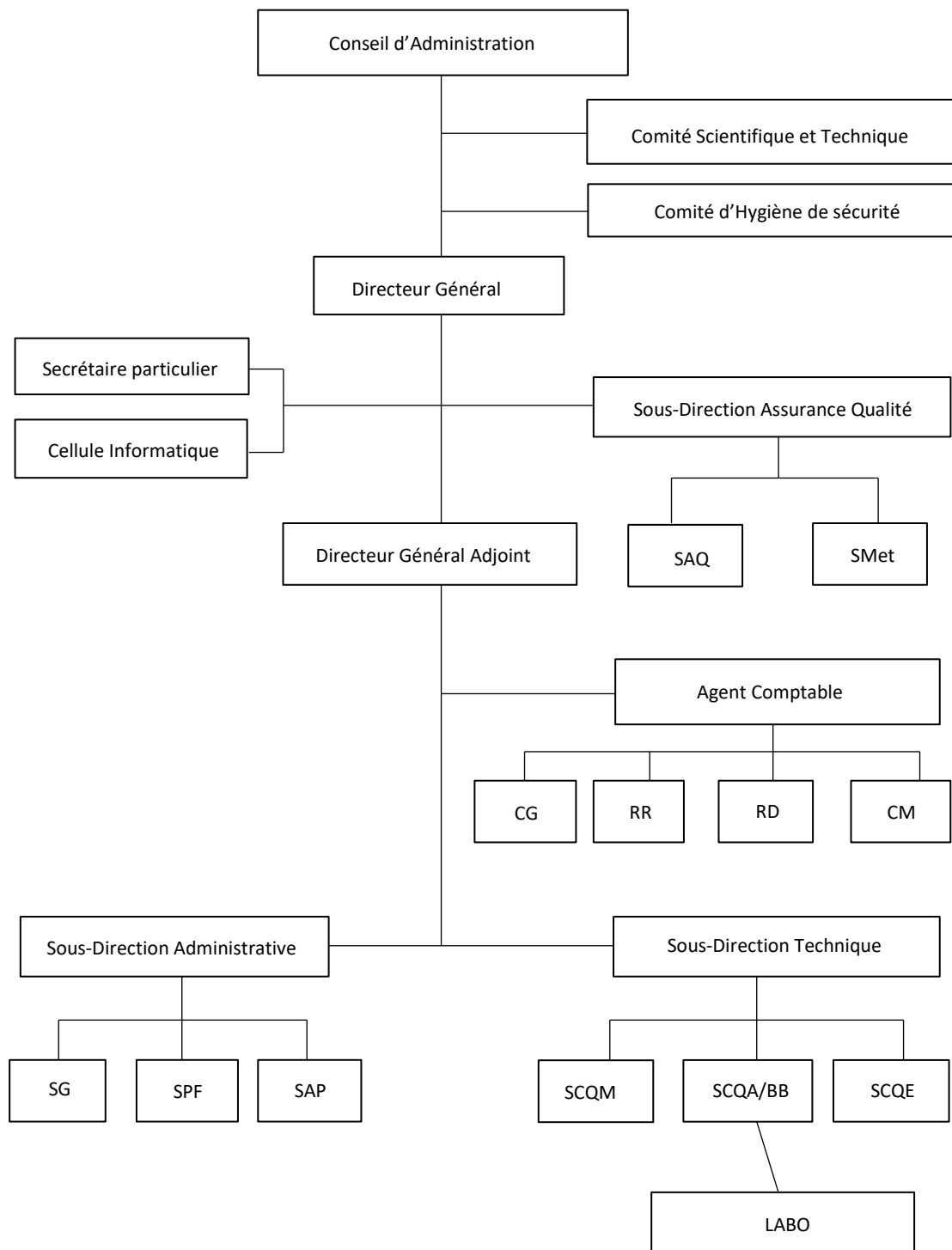


Figure 20: Organigramme général du Laboratoire National de la Santé

B- Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétro-prospective de type qualitative et quantitative des lots d'échantillons d'antihypertenseurs reçus du 1^{er} janvier 2019 au 31 juillet 2022 au niveau du LNS.

C- Echantillonnage

Notre étude a porté sur tous les lots d'échantillons antihypertenseurs prélevés et réceptionnés au LNS.

Nous nous sommes intéressés à trois types de médicaments antihypertenseurs constitué de 7 lots de captopril, 9 lots de furosémide et 5 lots de méthyldopa. La forme d'administration était orale et parentérale (cas du furosémide).

Il s'agissait concrètement des lots d'échantillons de médicaments réceptionnés lors : de missions de routine, des appels d'offres et de l'autorisation de mise sur le marché. Les prélèvements ont été effectués essentiellement dans le District de Bamako et dans les régions du Mali :

- La Pharmacie Populaire du Mali (PPM) ;
- Les grossistes de distribution des médicaments : CAMED, Humanwell pharma.

D- Matériels utilisés

Ils sont répartis dans le tableau suivant :

Tableau V: Matériels utilisés au cours de notre étude

Petits matériels de laboratoire	Solvants/Réactifs	Appareils
Bécher, Eprouvette graduée, Fiole jaugée (10ml ; 20ml ; 25ml ; 50ml ; 100ml ; 250ml), Erlenmeyer, filtre, Pipettes graduée et jaugée (1ml ; 2ml ; 5ml ; 10ml ; 20ml ; 25ml) Mortier, pilon, entonnoir Spatule, pro pipette, Papier filtre, pince,	Eau distillée, Méthanol, butanol, propan-2-ol, Acide chlorhydrique 0.01N, Hydroxyde de sodium 0.1N et 0.01N, Chlorure de fer, Réactif de Nessler, Réactif de Liebermann, Nitroprussiate de sodium.	Balance électronique RADWAG Lampe à rayonnement UV double détection (254-366nm), Spectrophotomètre UV-Visible Agilent 8453 PH-mètre INOLAB, Désintégrateur ERWEKA, DISSOLUTESS ERWEKA DT-700, Hotte CaptairChem by Erlab, Bain à ultrason BRANSON 5510

E- Méthodes d'analyses

Les techniques d'analyses utilisées sont celles décrites selon les références de documents :

- Les pharmacopées : Internationale, Européenne, britannique et Américaine de 2018 à 2021;
- Les dossiers de fabrication ;
- Manuel GPHF ;
- Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Volume 2, 3^{ème} édition.

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

1) Examen visuel

On s'assure que tous les échantillons (captopril, furosémide, méthylidopa) répondent aux normes des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Mode opératoire :

Nous avons vérifié que les informations suivantes figurant sur le conditionnement secondaire:

- Nom du médicament ;
- Nom du principe actif;
- Dosage du principe actif;
- Numéro de lot attribué par le fabricant;
- Date de péremption et s'il y a lieu, date de fabrication ;
- Conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation ;
- Nom et adresse du fabricant.

Vérifier le conditionnement primaire, l'aspect et l'intégrité physique de la forme galénique (30).

2) Uniformité de masse et de contenu

Nous avons recherché les paramètres ci-après (volume moyen, masse moyenne, écart-type et coefficient de variation) pour tous les échantillons en suivant la procédure décrite dans les pharmacopées recommandées pour l'analyse (30).

Mode opératoire :

- Masse moyenne :

Peser individuellement ou ensemble de 20 unités de comprimés, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminer la masse moyenne.

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

- Volume moyen :

Vider un ou plusieurs récipients aussi complètement que possible (pour les formes parentérales avec une seringue) et déterminez le volume de son contenu. Le résultat obtenu doit-être supérieur ou égal à la valeur indiquée sur l'étiquette.

$$\text{Volume moyen} = \frac{\sum \text{volume de 2 unités}}{\text{nombre d'unités}} \text{ en (mL)}$$

Volume moyen du contenu \geq volume moyen indiqué

3) Détermination du temps de désagrégation

Ils ont été réalisés sur tous les échantillons de notre étude avec l'appareil de désagrégation (ERWEKA) (36).

Mode opératoire :

- Allumer l'appareil de test de désagrégation et laisser reposer ;
- Mettre à chauffer le bain-marie de l'appareil de test de désagrégation ;
- Verser dans un bécher de 1 litre, 700 mL de milieu de désagrégation (l'eau) ;
- Mettre le bécher dans le bain-marie ;
- Après un temps suffisant, vérifier que la température dans le bécher est de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;
- Introduire la forme galénique dans chacun des 6 tubes du panier de désagrégation ;
- Placer le panier sur le bras de l'appareil ;
- Programmer l'appareil selon le temps de désagrégation requis ;
- Mettre en route le moteur assurant le mouvement vertical du panier et attendre que tous les échantillons soient dissous ;
- Stopper l'appareil puis noter le temps.

4) Détermination du pH

Il a été déterminé grâce à un pH-mètre de marque INOLAB sur les préparations galéniques liquides.

Mode opératoire :

Nous avons débuté par l'étalonnage du pH-mètre qui consiste à :

- Enlever les électrodes de l'eau distillée et les essuyer avec du coton ou papier filtre ;
- Etalonner le pH-mètre avec les solutions étalons qui conviennent avant d'effectuer les mesures ;
- Utiliser au moins deux solutions qui couvrent la gamme de mesures envisagées et entre chaque solution étalon, les électrodes sont rincées avec de l'eau distillée et essuyées.

Puis nous avons mesuré le pH :

- Enlever les électrodes de l'eau distillée et les essuyer avec précaution ;
- Immerger les électrodes dans la préparation à analyser et noter la valeur du pH lorsque le résultat affiché est stable.

5) Identification et dosage des PA par méthodes analytiques

Pour identifier et doser les PA, nous avons utilisé les techniques suivantes :

5-1) Test coloré :

*Cas des lots de captopril

La présence de captopril a engendré une coloration **violette** en présence du **nitroprussiate de sodium**.

*Cas des lots de furosémide

La coloration du furosémide s'est faite en présence du réactif de **Liebermann** et a abouti à la formation d'un **précipité noir**.

*Cas des lots de la méthyldopa

L'identification de la méthyldopa peut se faire en présence de deux réactifs :

- Elle a abouti à la formation d'une coloration **noire** en présence du réactif de **Nessler**,
- Elle s'est coloré en **vert** sous l'action du **chlorure de fer** (37).

5-2) Spectrophotométrie UV-Visible :

*Cas des lots de captopril (37)

- **Préparation de la solution d'essai** : nous avons pesé puis réduit en poudre fine 20 comprimés de captopril 25 mg.

Ensuite nous avons pris une prise d'essai de 100 mg de captopril dans 100 mL de NaOH 0,01N ; agiter puis laisser reposer.

Prélever 1 mL de la solution obtenue ($C = 1 \text{ mg/mL}$) dans 100 mL de NaOH 0,01N.

La solution finale obtenue était de concentration $C = 0,01 \text{ mg/mL}$.

L'absorbance est de **0,235** et le spectre montre un maximum d'absorption à **238 nm**.

Intervalle d'absorption est compris entre 200-350 nm.

*Cas des lots de furosémide (38)

- **Préparation de la solution d'essai** : nous avons pesé puis réduit en poudre 20 comprimés de furosémide 40 mg.

Ensuite prendre une prise d'essai de 200 mg de furosémide dans 300 mL de NaOH 0,1N puis agiter.

Compléter le mélange avec du NaOH 0,1 N à 500 mL puis filtrer.

Diluer 5 mL de la solution obtenue dans 250 mL de NaOH 0,1N.

Pour la forme injectable, prendre un volume contenant 20 mg de furosémide puis compléter avec de l'eau jusqu'à obtenir un volume de 100 mL.

Diluer 5 mL de la solution obtenue dans 100 mL de NaOH 0,1N.

La solution finale obtenue pour les deux formes galéniques (comprimé et injectable) avait une concentration de **0,01 mg/mL**.

Intervalle d'absorption du furosémide est compris entre 220-320nm dans la solution finale obtenue.

Le spectre montrait 2 pics d'absorption maximale à **228 nm** et à **271 nm ± 2nm**.

L'absorbance (A) était de **0,580 à 271nm**.

*Cas des lots de la méthyldopa : (37)

- **Préparation de la solution d'essai** : peser et réduire en poudre fine 20 comprimés de méthyldopa 250 mg.

Prendre une prise d'essai de 100 mg de méthyldopa dans 100 mL de HCl 0,01N ; agiter puis laisser reposer.

Ensuite prélever 1 mL de la solution obtenue (C= 1 mg/mL) dans 100 mL de HCl 0,01N.

La solution finale obtenue était de concentration **C= 0,01 mg/mL**.

L'absorbance était de **0,130** et le spectre montrait un maximum d'absorption à **279 nm**.

Intervalle d'absorption est compris entre 200-350 nm.

F- 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 copies des résultats archivées.

G- Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude, tous les antihypertenseurs (captopril, furosémide et méthyldopa) réceptionnés et analysés au LNS de janvier 2019 à juillet 2022.

H- Critères de non inclusion.

N'ont pas été inclus tous les antihypertenseurs (captopril, furosémide et méthyldopa) réceptionnés mais non analysés au LNS de janvier 2019 à juillet 2022.

I- Saisie et traitement de données

Les données ont été traitées et saisies par le logiciel Excel 2016 et le logiciel Word 2016 a été utilisé pour le traitement de texte.

RESULTATS

V. RESULTATS DES TRAVAUX

1. Echantillonnage

L'étude a porté sur 21 lots d'échantillons d'antihypertenseurs, répartis comme suit :

- 7 lots de captopril soit 33% ;
- 9 lots de furosémide soit 43% ;
- 5 lots de méthyldopa soit 24%.

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

DCI	N° d'analyse	Dosage (mg)	N° de lot	Secteur de collecte	Origine de fabrication	formulation galénique	Provenance
Captopril	19-0126	25	180355	Public	Chine	Comprimé	PPM
Captopril	19-0127	50	180356	Public	Chine	Comprimé	PPM
Captopril	19-0197	25	T-7080	Public	Inde	Comprimé	PPM
Captopril	19-0496	25	CAP-1901	Public	Inde	Comprimé	PPM
Captopril	21-0195	25	T-23130	Public	Inde	Comprimé	PPM
Captopril	21-0450	25	210102	Public	Chine	Comprimé	PPM
Captopril	21-0485	25	T-23130	Public	Inde	Comprimé	PPM
Furosémide	19-0229	40	T-12835	Privé	Inde	Comprimé	CAMED
Furosémide	19-0298	40	181126	Public	Ghana	Comprimé	PPM
Furosémide	21-0073	20	202007111	Public	Chine	Injectable	PPM
Furosémide	21-0297	40	200947	Public	Chine	Comprimé	PPM
Furosémide	21-0301	20	202007111	Public	Chine	Injectable	PPM
Furosémide	21-0378	40	T-23478	Public	Inde	Comprimé	PPM
Furosémide	21-0526	20	202007111	Public	Chine	Injectable	PPM
Furosémide	21-0527	20	210301	Public	Chine	Injectable	PPM
Furosémide	21-0752	40	T-527	Public	Inde	Comprimé	PPM
Méthyldopa	19-0195	250	T-7119	Public	Inde	Comprimé	PPM
Méthyldopa	19-0703	250	190110	Public	Chine	Comprimé	PPM
Méthyldopa	21-0298	250	201001	Public	Chine	Comprimé	PPM
Méthyldopa	21-0561	250	210513	Privé	Mali	Comprimé	HUMANWELL
Méthyldopa	22-0125	250	T-16546	Privé	Inde	Comprimé	CAMED

L'étude a montré que la plus grande partie des échantillons a été fabriqué en Chine puis en Inde. Les prélèvements ont été effectués pour la plupart dans le secteur public (PPM).

Tableau VII: Répartition des lots d'échantillons par secteur de prélèvement

Désignation	Secteur public		Secteur privé	
	Lots	%	Lots	%
Captopril	7	33,33	0	0
Furosémide	8	38,10	1	4,77
Méthylodopa	3	14,28	2	9,52
Total	18	85,71	3	14,29

La plus grande partie de l'échantillonnage provenait du secteur public soit **85,71%**.

Tableau VIII: Répartition des lots d'échantillons suivant l'origine de fabrication

Désignation	Chine		Inde		Ghana		Mali	
	Lots	%	Lots	%	Lots	%	Lots	%
Captopril	3	14,28	4	19,05	0	0	0	0
Furosémide	5	23,81	3	14,28	1	4,77	0	0
Méthylodopa	2	9,52	2	9,52	0	0	1	4,77
Total	10	47,61	9	42,85	1	4,77	1	4,77

La plupart des échantillons était fabriquée en Asie plus précisément en Chine avec **47,61%** suivie de l'Inde avec **42,85%**.

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

Désignation	PPM		CAMED		HUMANWELL	
	Lots	%	Lots	%	Lots	%
captopril	7	33,33	0	0	0	0
Furosémide	8	38,10	1	4,76	0	0
Méthylodopa	3	14,28	1	4,76	1	4,77
Total	18	85,71	2	9,52	1	4,77

85,71% des échantillons provenaient de la Pharmacie Populaire du Mali.

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

Désignation	Comprimé		Injectable	
	Lots	%	Lots	%
Captopril	7	33,33	0	0
Furosémide	5	23,81	4	19,05
Méthyl dopa	5	23,81	0	0
Total	17	80,95	4	19,05

Les comprimés étaient la forme galénique la plus représentée soit **80,95%**.

2. Examen visuel

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

Tableau XI: Répartition des résultats de l'examen visuel en fonction des lots

N° de lot	Nom du médicament	Nom du PA	Date de fabrication et de péremption	Fabricant	Conditionnement primaire	Aspect et intégrité physique
180355	Captopril	Conforme	Non-conforme	Conforme	Conforme	Conforme
180356			Non-conforme			
T-7080						
CAP-1901						
T-23130						
210102						
T-23130						
T-12835	Furosémide	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
181126						
202007111						
200947						
202007111						
T-23478						
202007111						
210301	Méthyl dopa	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
T-527						
T-7119						
190110						
201001						
210513						
T-16546						

Lors de l'exploitation des résultats inscrits sur les rapports d'analyse, deux (02) dates de fabrication des lots (180355 et 180356) de captopril n'étaient pas mentionnées d'où la non-conformité.

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

Examen visuel	Conforme		Non- conforme	
	Lots	%	Lots	%
Captopril	5	23,81	2	9,52
Furosémide	9	42,86	0	0
Méthyl dopa	5	23,81	0	0
Total	19	90,48	2	9,52

90,48 % des échantillons étaient conformes à l'examen visuel.

3. Uniformité de masse et de contenu

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

Tableau XIII: Répartition de l'uniformité de masse et de contenu en fonction des lots

N° de lot	PM (mg) ou VM (ml)	CV (%)	Limites acceptables	APPRECIATIONS
180355	102,31	1,65	≤ 5%	Conforme
180356	181,12	3,38	≤ 5%	
T-7080	208,48	1,18	≤ 5%	
CAP-1901	180,4	1,09	≤ 5%	
T-23130	203,66	1,8	≤ 5%	
210102	337,151	1	≤ 5%	
T-23130	205,08	2,4	≤ 5%	
T-12835	203,365	0,03	≤ 5%	
181126	124,541	4,4	≤ 5%	
202007111	2	-	≥ 2,0 ml	
200947	128	3,1	≤ 5%	
202007111	2	-	≥ 2,0 ml	
T-23478	201,625	1,6	≤ 5%	
202007111	2	-	≥ 2,0 ml	
210301	2	-	≥ 2,0 ml	
T-527	200,96	0,9	≤ 5%	
T-7119	358,965	0,01	≤ 5%	

190110	328,57	2,1	≤ 5%	
201001	325,815	1,9	≤ 5%	
210513	372,5	2,39	≤ 5%	
T-16546	452,815	1,17	≤ 5%	

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

4. Détermination du temps de désagrégation

Le test de désagrégation a été effectué sur 16 des 17 lots d'échantillons sous forme de comprimés et les résultats obtenus sont répartis dans le tableau suivant :

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

N° de lot	Temps de désagrégation	Limites acceptables	Appréciations
180355	12'40"	≤ 30'	Conforme
T-7080	01'50"	≤ 15'	
CAP-1901	01'09"	≤ 15'	
T-23130	08'51"	≤ 15'	
210102	06'00"	≤ 30'	
T-23130	16'30"	≤ 30'	
T-12835	00'49"	≤ 15'	
181126	04'52"	≤ 15'	
200947	05'02"	≤ 60'	
202007111	05'05"	≤ 60'	
T-23478	12'53"	≤ 15'	
T-527	05'48"	≤ 15'	
T-7119	05'05"	≤ 60'	
201001	12'53"	≤ 15'	
210513	03'55'	≤ 30'	
T-16546	04'04"	≤ 30'	

' = minute ; " = seconde

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

5. Détermination du pH

Elle a été effectuée sur 2 des 4 lots d'échantillons liquides de furosémide et les résultats sont inscrits dans le tableau suivant :

Tableau XV: Résultats de la détermination du pH des formes injectables de furosémide

N° de lot	N° d'analyse	Détermination du pH	Limites acceptables	Appréciations
202007111	21-0073	8,2	8,0-9,4	Conforme
202007111	21-0301	8,4	8,0-9,4	Conforme

Deux lots sur les quatre de furosémide ont été déterminés et sont revenus conformes aux normes.

6. Identification et dosage des PA

Les différents PA sont identifiés et dosés par test coloré et par spectroscopie UV-Visible et les résultats obtenus sont répartis dans le tableau suivant :

Tableau XVI: Répartition des résultats de l'identification des PA par test coloré en fonction des lots

N° de lot	Test coloré	Appréciations
180355	Coloration violette	Conforme
180356	Coloration violette	
T-7080	Coloration violette	
CAP-1901	Coloration violette	
T-23130	Coloration violette	
210102	Coloration violette	
T-23130	Coloration violette	
T-12835	Précipité noir	
202007111	Précipité noir	
200947	Précipité noir	
202007111	Précipité noir	
T-23478	Précipité noir	
202007111	Précipité noir	
210301	Précipité noir	
T-7119	Coloration verte	
190110	Coloration verte	
201001	Coloration verte	
210513	Coloration noire	
T-16546	Coloration noire	

19 échantillons ont été soumis au test coloré et le résultat obtenu était **100%** de conformité.

Les résultats du dosage des médicaments sont inscrits dans le tableau suivant :

Tableau XVII: Répartition des résultats du dosage des PA en fonction des lots

N° de lot	Dosage sur l'emballage (mg)	Dosage obtenu (mg)	Teneur en PA (%)	Intervalle %	Appréciations
180355	25	24,96	99,84	95-105	Conforme
180356	50	50,05	100,1	95-105	Conforme
T-7080	25	25,41	101,64	95-105	Conforme
CAP-1901	25	25,76	103,06	95-105	Conforme
T-23130	25	22,6	90,4	95-105	Non-conforme
210102	25	23,9	95,6	95-105	Conforme
T-23130	25	23,45	93,8	95-105	Non-conforme
T-12835	40	40,6	101,6	95-105	Conforme
181126	40	40,51	101,27	95-105	Conforme
202007111	20	20,04	100,2	95-105	Conforme
200947	40	40	100	95-105	Conforme
202007111	20	20,02	101,1	95-105	Conforme
T-23478	40	40,03	100,08	95-105	Conforme
202007111	20	20,1	100,5	95-105	Conforme
210301	20	19,8	99	95-105	Conforme
T-527	40	41,91	104,8	95-105	Conforme
T-7119	250	256,8	102,7	95-105	Conforme
190110	250	248,7	99,5	95-105	Conforme
201001	250	254,8	101,9	95-105	Conforme
210513	250	251,92	100,76	95-105	Conforme
T-16546	250	241,78	96,71	95-105	Conforme

Seuls 2 lots de captopril présentaient une non-conformité au dosage et les autres étaient tous conformes.

Tableau XVIII: Répartition de la conformité du dosage des lots d'échantillons par spectrophotométrie UV

Dosage	Conforme		Non-conforme	
	Lots	%	Lots	%
Captopril	5	23,81	2	9,52
Furosémide	9	42,86	0	0
Méthildopa	5	23,81	0	0
Total	19	90,48	2	9,52

90,48% des échantillons étaient conformes après le dosage par spectroscopie UV.

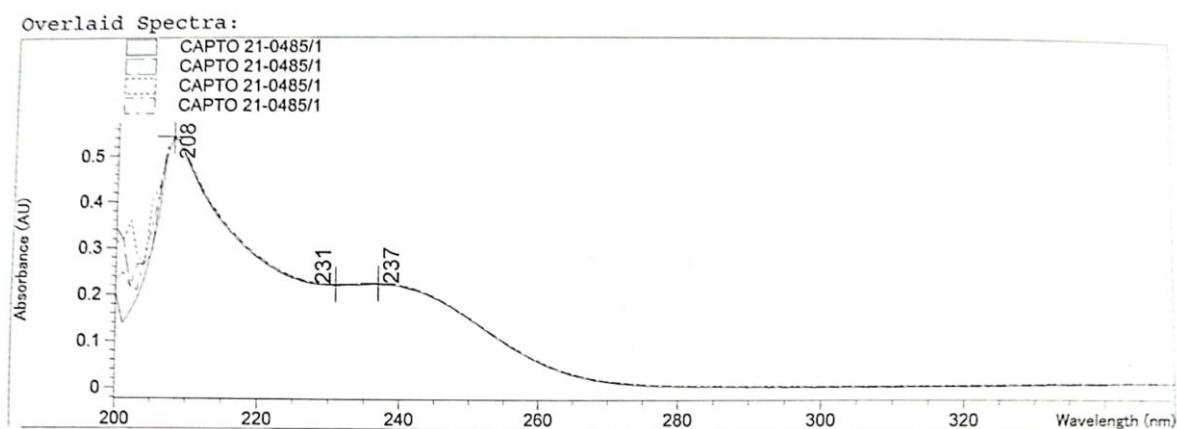
Tableau XIX: Répartition des résultats de l'identification des PA par spectrophotométrie UV en fonction des lots

N° de lot	Identification	Appréciations
CAP-1901	$\lambda \text{ max} = 238 \pm 2 \text{ nm}$	Conforme
T-23130		
T-12835	$\lambda \text{ max} = 271 \pm 2 \text{ nm}$	
181126		
202007111		
200947		
202007111		
202007111		
210301		
T-527		
210513	$\lambda \text{ max} = 279 \pm 2 \text{ nm}$	
T-16546		

Tous les échantillons identifiés par spectrophotométrie UV-Visible étaient conformes.

Voici ci-dessous des exemples de spectre UV du captopril, du furosémide et de la méthyldopa.

Exemple d'un lot de captopril :



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	CAPTO 21-0485/1	208.0	0.53737	201.0	0.13756
1		236.0	0.22428	231.0	0.22176
1		***	***	***	***
2	CAPTO 21-0485/1	208.0	0.54089	231.0	0.22105
2		237.0	0.22367	203.0	0.26479
2		***	***	***	***
3	CAPTO 21-0485/1	208.0	0.54513	231.0	0.22388
3		237.0	0.22653	***	***
3		***	***	***	***
4	CAPTO 21-0485/1	208.0	0.54246	231.0	0.22418
4		237.0	0.22644	***	***
4		***	***	***	***

Figure 21: Spectre d'identification et de dosage du captopril lot 210102

Le captopril absorbe à une longueur d'onde maximale de **238 nm ± 2** avec une absorbance **A = 0,235**. D'après le Clarke's Analysis of Drugs and Poisons le captopril doit-être compris entre 200-350 nm.

Le pic d'absorption permet l'identification du composé et l'absorbance nous permet de déterminer le dosage.

La préparation du captopril a été répétée au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption sort toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

Exemple d'un lot de furosémide:

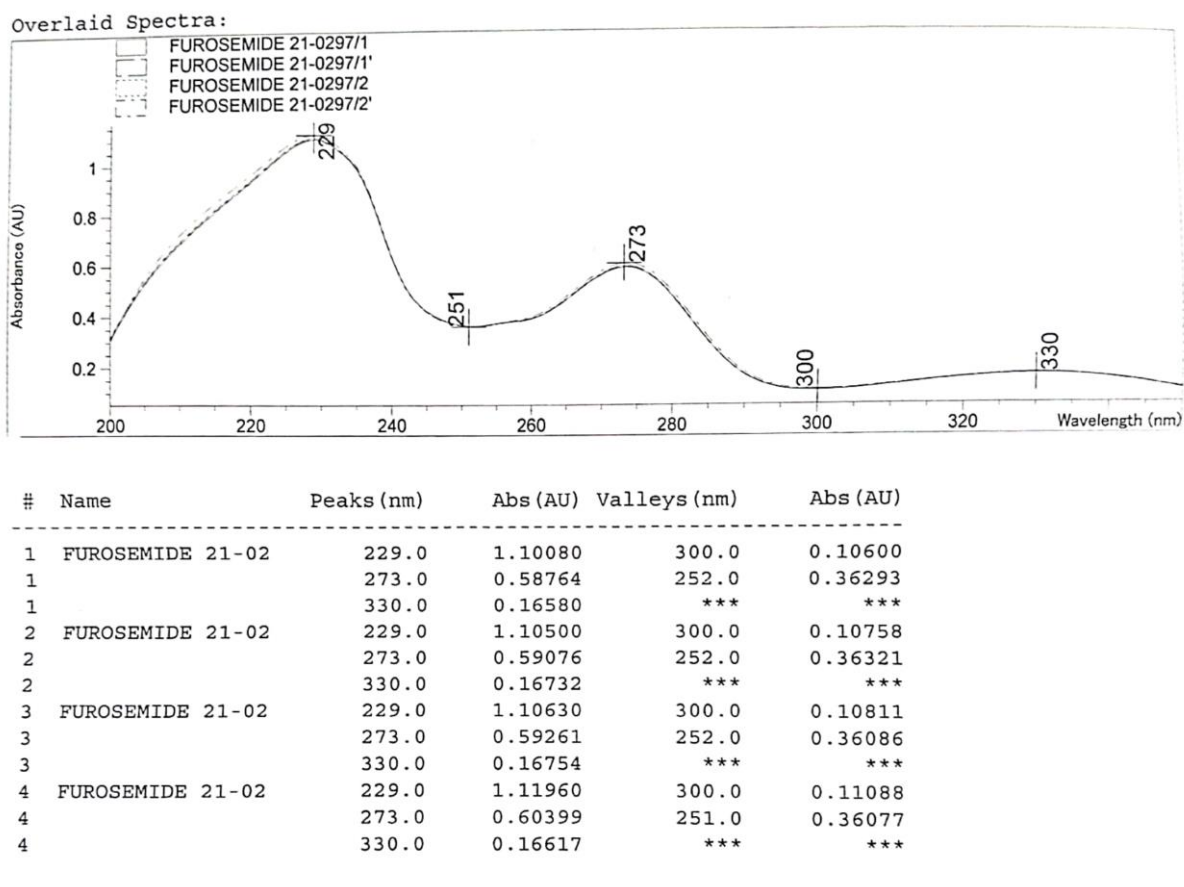
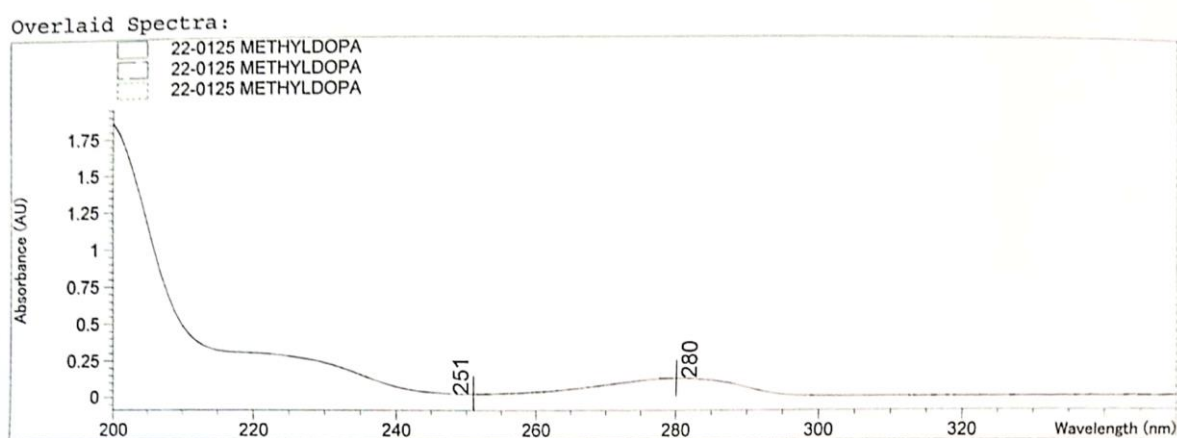


Figure 22: Spectre d'identification et de dosage du furosémide lot 200947

Le furosémide absorbe à une longueur d'onde maximale de **228 nm et de 271 nm ± 2** et présente une absorbance **A = 0,580** à 271 nm seulement. D'après la pharmacopée britannique, le furosémide doit être compris entre 220-320 nm.

Le pic d'absorption permet l'identification du composé et l'absorbance nous permet de déterminer le dosage. La préparation du captopril a été répétée au moins 4 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption sort toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

Exemple d'un lot de méthyl dopa :



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	22-0125 METHYLDO	280.0	0.13168	252.0	2.3898E-2
1		***	***	***	***
1		***	***	***	***
2	22-0125 METHYLDO	280.0	0.13182	251.0	2.4388E-2
2		***	***	***	***
2		***	***	***	***
3	22-0125 METHYLDO	280.0	0.13198	251.0	2.4572E-2
3		***	***	***	***
3		***	***	***	***

Figure 23: Spectre d'identification et de dosage de la méthyl dopa lot T-16546

La méthyl dopa absorbe à une longueur d'onde maximale de **279 nm ± 2** avec une absorbance **A = 0,130**. D'après le Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, la méthyl dopa doit-être comprise entre 200-350 nm.

La préparation de la méthyl dopa a été répétée 3 fois au spectrophotomètre UV et le spectre d'absorption sort toujours à la même longueur d'onde avec la même absorbance.

COMMENTAIRES
ET
DISCUSSION

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Cette étude a porté sur l'évaluation de la qualité physico-chimique des médicaments antihypertenseurs tels que le captopril, le furosémide et la méthildopa réceptionnés et analysés au LNS. Ces trois molécules ont été analysées selon les méthodes décrites dans les pharmacopées internationales, européennes, britanniques et américaines. Nous avons travaillé sur **21 lots** de médicaments répartis comme suit : 7 lots de captopril, 9 lots de furosémide et 5 lots de méthildopa. Les paramètres d'analyses étaient l'examen visuel, l'uniformité de masse et de contenu, le test de désagrégation, la détermination du pH, le test coloré et la spectroscopie UV-Visible.

1. Limites de l'étude

Pour atteindre nos objectifs, nous avons eu besoin de résultats archivés, de réceptionner et d'analyser de nouveaux échantillons et face à ceux-ci nous avons rencontré quelques difficultés :

- Nous étions confrontés au fait que les bulletins d'analyse ne comportaient pas toutes les informations nécessaires telles que : la date de fabrication, les conditions de prélèvement et de stockage ;
- Que certaines méthodes n'étaient pas effectuées dans certains cas ;

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, la détermination du pH.

a- L'examen visuel

A l'analyse, nous avons observé que **85,71%** des lots d'échantillons provenaient du secteur public plus précisément de la PPM qui est le principal fournisseur des différents hôpitaux du Mali.

Il est à noter que la plupart des lots échantillonnés étaient fabriqués en Asie plus précisément en Chine **47,61%** suivi de l'Inde **42,85%**. Nos résultats sont similaires à l'étude de KOUASSI au Mali en 2020 qui rapporte que la grande quantité des médicaments analysés au LNS provenait majoritairement de l'Inde **55,32%** et de la Chine **30,07%** (39) mais différents de celui de DIOP au Sénégal en 2010, qui rapporte que les différents lots d'échantillons de furosémide provenaient majoritairement de la France **50%** et de l'Inde **50%** (29).

Quant à la voie d'administration, la forme galénique la plus représentée était des comprimés soit **80,95%** et seul le furosémide présentait des échantillons sous forme liquide (injectable). Nos résultats sont superposables à ceux de l'étude de KOUASSI en 2020 où **50,39%** des médicaments analysés au LNS sont des comprimés (39).

Les informations exigées à l'examen visuel étaient fournies en respect des BPF avec un pourcentage de conformité de **90,48%**. Ces résultats sont différents de ceux de DIOP où **100%** des échantillons de furosémide analysés sont conformes.

La date de fabrication de 2 lots de captopril n'était pas mentionnée sur le rapport de fiche d'analyse.

En effet, la connaissance de la date de fabrication et de la date de péremption des produits pharmaceutiques est essentielle pour estimer la durée de vie des dits produits et juger de leur stabilité. C'est dans cette optique que l'OMS recommande aux fabricants de faire figurer sur l'étiquette des produits les informations relatives à leur période d'utilisation (date de fabrication et de péremption), aux conditions de stockage et de conservation (29).

b- Uniformité de masse et de contenu

Au cours de notre étude, nous avons observé que l'uniformité de masse et de contenu étaient à **100% conformes**. Car le poids moyen, le coefficient de variation et le volume moyen (cas des formes injectables de furosémide) restent dans les normes selon la pharmacopée européenne.

c- Détermination du temps de désagrégation

Pour le test de désagrégation, seuls les comprimés ont été analysés selon le protocole décrit dans la pharmacopée européenne. 16 lots d'échantillons sur les 17 lots de comprimés ont été analysés et tous étaient conformes aux normes. Nos résultats sont similaires, à l'étude de DIOP où **100%** des échantillons de furosémide analysés sont conformes après le test de désagrégation.

d- La détermination du pH

Seuls 2 lots sur 4 des échantillons de furosémide ont été analysés et les résultats ont donné **100%** de conformité. Le pH était respectivement de 8,2 et 8,4 donc était compris dans les normes (8-9,4) comme indiqué dans la pharmacopée britannique. Cette analyse n'a pas été réalisée par l'étude de DIOP car tous ses échantillons sont des comprimés.

3. Méthodes chimiques

Le test coloré et la spectrophotométrie UV-Visible étaient les deux techniques utilisées pour identifier et doser les médicaments.

a- Test coloré

L'identification des PA par le test coloré a été réalisée sur 19 lots d'échantillons. Les résultats obtenus ont montré que tous les échantillons identifiés par le test coloré sont conformes soit **100%**.

b- Spectrophotométrie UV-Visible

L'identification des PA peut-être également réalisée par spectrophotométrie UV.

12 lots d'échantillons sur les 21 ont été identifiés et tous étaient conformes.

Le dosage est déterminé par spectrophotométrie UV-Visible en le calculant grâce à l'absorbance obtenue par rapport à l'absorbance attendue.

L'identification et le dosage par UV a permis de montrer que les lots de captopril sortaient à 238 nm et l'absorbance était de 0,235. Les lots de furosémide sortaient à 228 et à 271 nm avec une $A = 0,580$ et les lots de méthildopa sortaient à 279 nm avec $A = 0,130$.

Pour le dosage, sur les 21 lots d'échantillons analysés 2 étaient non-conformes ce qui signifie un pourcentage de conformité de **90,48%**. Seuls les lots de captopril présentaient des échantillons non-conformes. Les lots de furosémide et de méthildopa étaient tous conformes aux normes, ce qui est confirmé par l'étude de DIOP où le dosage du furosémide est réalisé par CCM et les résultats sont **100%** conformes.

Les lots de captopril non-conformes étaient sous-dosés. Un dosage correct des médicaments est indispensable pour avoir l'effet thérapeutique escompté.

Les paramètres de non-conformité identifiés sont de deux types : l'absence de la date de fabrication sur le conditionnement et le sous-dosage du PA. Ces cas de non-conformité sont observés seulement chez le captopril avec dans chaque cas 2 lots non-conformes sur les 7 analysés.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1- CONCLUSION

La qualité des médicaments est un critère très important dans la prise en charge d'un patient car on est sûr d'obtenir l'effet thérapeutique attendu. C'est dans cet optique que ce travail a été initié avec pour objectif d'évaluer la qualité physico-chimique du captopril, du furosémide et de la méthildopa dans le traitement de l'hypertension artérielle aux moyens des tests physiques et chimiques.

Pour notre étude, les lots d'échantillons réceptionnés ont été analysés au niveau du LNS. Les comprimés étaient la forme la plus représentée. Des cas de non-conformité ont été observés à l'examen visuel chez les lots de captopril.

Les paramètres suivants : l'uniformité de masse et de contenu, le temps de désagrégation et le pH n'ont présenté aucun cas de non-conformité chez les échantillons analysés.

L'identification par test coloré et par spectrophotométrie UV-Visible étaient conformes pour les échantillons analysés.

Le dosage par spectroscopie UV-Visible a révélé des cas de sous-dosage sur les lots analysés. Seuls les lots de captopril présentaient des cas de non-conformité.

Ces résultats sont rassurants quand on connaît l'importance de ces molécules dans le traitement de l'HTA, une affection potentiellement handicapante voire mortelle.

2- RECOMMANDATIONS

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

- Analyser tous les produits pharmaceutiques qui rentrent sur le territoire malien ;
- Etendre cette étude à tous les médicaments antihypertenseurs vendus et utilisés au Mali ;
- Renforcer le contrôle qualité des médicaments avant leur utilisation.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kamaté M. Analyse pharmaceutique de la Prescription, de la Dispensation et de la Disponibilité des Médicaments Antihypertenseurs dans le Service de Pharmacie Hospitalière du CHU POINT G [Internet]. [Bamako]: USTTB; 2014. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1031/14P26.pdf>
2. OMS. Hypertension [Internet]. 2021 [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
3. Houehanou C, Amidou S, Preux PM, Houinato D, Lacroix P. Hypertension artérielle (HTA) en Afrique subsaharienne. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 1 mars 2018;43(2):87.
4. Goïta Y, de la Barca JMC, Keita A, Diarra MB, Dembélé KC, Dramé BSI, et al. Analyse biochimique multi-paramétrique révélant une augmentation de l'homocystéinémie et du NT-ProBNP chez les patients hypertendus à Bamako (Mali). *Pan African Medical Journal*. 13 janv 2020;35.
5. OMS. Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié [Internet]. 2017 [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>
6. Sambira J. Médicaments contrefaits: un problème de santé en Afrique | *Afrique Renouveau* [Internet]. 2013 [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.un.org/africarenewal/fr/magazine/mai-2013/médicaments-contrefaits-un-problème-de-santé-en-Afrique>
7. April A, Laporte C. Assurance qualité logicielle 1-concepts de base. Hermès-Lavoisier. 2011.
8. Salmi A, Yanina N. Validation d'une méthode de dosage du Furosémide dans les comprimés par HPLC en vue de l'application aux adaptations de doses. 31 oct 2020;136.
9. Nibouche D. L'hypertension artérielle, actualités 2020 [Internet]. Sante News. 2020 [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.santenews-dz.com/contributions/pr-djamaledine-nibouche-lhypertension-arterielle/>
10. Djellouli S. antihypertenseurs Dr Djellouli.S Maitre-assistant en pharmacologie - PDF Free Download. 2012.
11. Yacine A. Evaluation du système nerveux autonome dans l'hypertension artérielle essentielle. 3 déc 2009;
12. Ghediri. Neurophysiologie Régulation de la pression artérielle. 2022.
13. Lafont O. Implication du système rénine-angiotensine-aldostérone dans l'hypertension artérielle : intérêt des nouvelles thérapies, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. 2000.
14. Lamia B. Traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant. 2014.

15. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet London England*. 14 déc 2002;360(9349):1903-13.
16. OMS. World Health Statistics [Internet]. 2021 [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet London England*. 15 janv 2005;365(9455):217-23.
18. Daouadi L. Synthèse organique d'un dérivé du Captopril plus active - PDF Téléchargement Gratuit. 2018.
19. HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2016 [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte>
20. Cohen Y, Jacquot C. Abrégés de pharmacologie. Masson. 2008. 512 p. (Abrégés).
21. Zahzouh L, Bouhadjira S, Bouhedja M. Chiralité et activité antihypertensive [Thesis]. University of Jijel; 2020.
22. Donald F, Reinhold, Raymond A, Firestone, Walter A. Gaines, Meyer Sletzinge, et al. Synthesis of L-.alpha.-methyldopa from asymmetric intermediates | *The Journal of Organic Chemistry*. 1968.
23. Durand VD, Le Jeune. Dorosz, Guide pratique des médicaments. Maloine. Vol. 41. Paris, FRANCE; 2022.
24. Benzeggouta ZK, Ammari N, Makki H, Aldjia. Etude comparative dans le traitement de l'hypertension entre la médecine moderne et traditionnelle [Thèse]. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA; 2021.
25. De Vitis V, Dall'Oglio F, Pinto A, De Micheli C, Molinari F, Conti P, et al. Chemoenzymatic Synthesis in Flow Reactors: A Rapid and Convenient Preparation of Captopril. *ChemistryOpen*. 2017;6(5):668-73.
26. Amarti H. Modulation de l'activité antiradicalaire d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le captopril, par alkylation d'un groupement thiol- Evaluation par résonance magnétique électronique. 1995.
27. Veran N. Etude de stabilité de gélules de Captopril à usage pédiatrique. 2010;103.
28. Perry CW, Bader GJ, Liebman AA, Barner R, Wuersch J. Selective lithiation/carbonation of polyhalobenzenes: an improved synthesis of furosemide-7-14C [Internet]. ACS Publications. American Chemical Society; 2002 [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00416a038>

29. Diop EHD. Contrôle de qualité du furosémide utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle au Sénégal [Internet]. [Dakar]: UCAD; 2010 [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: [http://www. UCAD. Contrôle qualité des médicaments](http://www.UCAD. Contrôle qualité des médicaments).
30. Konate A. Contribution au Contrôle de Qualité des Médicaments au LNS: Analyse rétrospective de 1997 à 2011. [Bamako]: USTTB; 2011.
31. pharmacopée européenne. Pharmacopée européenne. 4ème. 2002. 186 p.
32. Pharmacopée européenne. Pharmacopée européenne. 6ème. Vol. 1. 2008.
33. Koné AC. Etude rétrospective du Contrôle de qualité des antirétroviraux au Laboratoire National de la Santé du Mali (LNS) de 2009 à 2012. [Bamako]: USTTB; 2013.
34. Rouessac F, Rouessac A, Cruche D, DUVERGER-ARFUSO C, Marcel A. Analyse chimique : Méthodes et techniques instrumentales. 7ème. DUNOD; 2009.
35. Lévy N. Introduction à la spectroscopie UV-Visible. Culture Sciences-Chimie. 2012.
36. Decaudin B. Travaux Pratiques Pharmacie Galénique - Essai de désagrégation. 2010.
37. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 2^e éd. Vol. 3. 2003. 745; 1068; 1252 p.
38. Pharmacopée britannique. Pharmacopée britannique. Vol. III. 2019. 672-673 p.
39. Kouassi GS. Etude rétrospective du contrôle qualité des médicaments au Laboratoire National de la Santé de 2012 à 2019 [Internet] [Thesis]. [Bamako]: USTTB; 2021. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4262>

ANNEXES

IX. 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 :
	Condition de Prélèvement :
Provenance :	

Adresse et visa du Client :

Visa du Directeur Général

Résultats

Paramètres testés	Spécifications	Références	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Caractères : <ul style="list-style-type: none"> ○ Conditionnement primaire - Aspect - Intégrité <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ○ Formulation galénique - Aspect, couleur, 	<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 - Conforme sur l'ensemble de l'échantillonnage 	<ul style="list-style-type: none"> Monographie Interne LNS 	<ul style="list-style-type: none"> - - - -
<ul style="list-style-type: none"> • Essais : <ul style="list-style-type: none"> ○ ○ ○ ○ 			<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"> - - -
<ul style="list-style-type: none"> • Dosage : <ul style="list-style-type: none"> ○ ○ ○ 			<ul style="list-style-type: none"> - - -

REMARQUE :

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

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 : **ECOUE**

Prénom : **Rebecca Vanessa Dédé**

Date de naissance : **21 Mai 1994**

Email : **ecounessa@gmail.com**

Tel : **(00223) 92352393**

Titre de thèse : **Evaluation de la qualité physico-chimiques de certains antihypertenseurs vendus au Mali : le captopril, le furosémide et la méthyldopa.**

Année universitaire : **2021-2022**

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 : L'hypertension artérielle (HTA) est une élévation pathologique de la tension artérielle. 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. C'est dans ce cadre que ce travail a été initié avec pour objectif principal d'évaluer la qualité physico-chimique du captopril, du furosémide et de la méthyldopa dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude analytique rétro-prospective de type qualitative et quantitative des échantillons d'antihypertenseurs reçus de janvier 2019 à juillet 2022 au niveau du LNS. Notre étude a porté sur tous les échantillons prélevés et réceptionnés au LNS durant ladite période. Les échantillons étaient au nombre de 21 dont 7 lots de captopril, 9 lots de furosémide et 5 lots de méthyldopa. Les méthodes d'analyses utilisées étaient d'ordre physique et chimiques telles que : l'examen visuel, l'uniformité de masse et de contenu, le test de désagrégation, la détermination du pH, le test coloré et la spectroscopie UV-Visible.

Résultats : l'échantillonnage a concerné 21 échantillons, 85,71% provenaient de la PPM, 47,61% étaient d'origine chinoise. L'examen visuel a présenté 90,48% de conformité aux

normes. Aucun cas de non-conformité n'a été décelé à l'uniformité de masse, au test de désintégration et à la détermination du pH pour les échantillons analysés. L'identification par test coloré et spectroscopie UV a donné 100% de conformité pour les échantillons analysés et le dosage a donné un pourcentage de 85,71% de cas conforme avec 3 lots de captopril non-conforme.

Conclusion : Les antihypertenseurs sont des médicaments très utilisés par la population et une mise en cause de sa qualité peut entraîner des risques de mortalité et de morbidité du fait de ses complications graves. Ainsi le contrôle qualité des antihypertenseurs permet l'amélioration de la prise en charge de l'HTA.

Mots clés : Antihypertenseurs, contrôle qualité, spectrophotométrie UV, Mali

DATA SHEET

Name: **ECOUE**

First Name: **Rebecca Vanessa Dédé**

Date of birth: **May 21, 1994**

Email: **ecounessa@gmail.com**

Phone: **(00223) 92352393**

Thesis title: **Evaluation of the physicochemical quality of certain antihypertensive sold in Mali: captopril, furosemide and methyldopa.**

Academic year: **2021-2022**

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.**

ABSTRACT:

Introduction: Arterial hypertension (HTA) is a pathological elevation of blood pressure. It represents a major public health problem because of its impact on population mortality and morbidity and in most cases requires drug treatment. It is in this context that this work was initiated with the main objective of evaluating the physicochemical quality of captopril, furosemide and methyldopa in the treatment of arterial hypertension.

Methodology: This was a qualitative and quantitative retro-prospective analytical study of samples of antihypertensive received from January 2019 to July 2022 at the LNS. Our study covered all the samples taken and received at the LNS during the said period. The samples were 21 in number: seven lots of captopril, nine lots of furosemide and five lots of methyldopa. The analysis methods used were physical and chemical such as visual inspection, uniformity of mass and content, disintegration test, pH determination, color test and UV-Vis spectroscopy.

Results: The sampling involved 21 samples; 85.71% came from the PPM; 47.61% were of Chinese origin. Visual examination showed 90.48% compliance with standards. No cases of non-compliance found for mass uniformity, disintegration test and pH determination for the

samples analyzed. Identification by color test and UV spectroscopy gave 100% compliance for the samples analyzed and the assay gave a percentage of 85.71% of compliant cases with three batches of non-compliant captopril.

Conclusion: Antihypertensive are drugs widely used by the population and questioning their quality can lead to risks of mortality and morbidity due to their serious complications. Thus, the quality control of antihypertensive allows the improvement of the management of hypertension

Keywords: Antihypertensive, quality control, UV spectrophotometry, Mali

SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 les actes criminels.

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

Que je sois couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !