

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Et de la Recherche Scientifique

République du MALI  
Un Peuple-Un But-Une Foi



**Faculté de Pharmacie**

**Année Universitaire : 2022-2023**

**Thèse N° : .....**

**TITRE**

**EVALUATION DE LA QUALITE DU DIAZEPAM INJECTABLE PRELEVE  
DANS LES CENTRES DE SANTE ET OFFICINES PRIVEES AU MALI EN  
2022**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 19/07/2023 devant la Faculté de Pharmacie par

**M Kossi Teiko Joachin Romain SIKA**

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

**MEMBRES DU JURY**

**PRESIDENT DU JURY : Pr Sékou BAH**

**MEMBRES DU JURY : Pr Tidiane DIALLO**

**MEMBRES DU JURY : Dr Dominique Patomo ARAMA**

**CO-DIRECTEUR : Dr Ousmane DEMBELE**

**DIRECTEUR : Pr Benoit Yaranga KOUMARE**



# FACULTE DE PHARMACIE

LISTE DES ENSEIGNATS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

## ADMINISTRATION :

**Doyen :** Boubacar TRAORE, Professeur.

**Vice-Doyen :** Sékou BAH, Professeur.

**Secrétaire Principal :** Seydou COULIBALY, Administrateur civil.

**Agent Comptable :** Ismaël CISSE, Contrôleur des finances.



## **PROFESSEURS HONORAIRES :**

N°	Prénoms	Nom	Spécialités
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie Thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
10	Alou A.	KEITA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

**A. DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

➤ **Professeurs / Directeurs de recherche :**

N°	Prénoms	Nom	Spécialités
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique / Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie
11	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé Environnement
12	Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique /Bio-Statistique

➤ **Maîtres de conférences / Maîtres de recherche**

N°	Prénoms	Nom	Spécialités
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Bourèma	KOURIBA	Immunologie CHEF DE DER
3	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
4	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique

➤ **Maîtres assistants / Chargés de recherche**

N°	Prénoms	Nom	Spécialités
1	Mohamed	AG BARAIKA	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	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
15	Birama apho	LY	Santé Publique
16	Almoustpha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé Communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

➤ **Assistants / Attachés de recherche**

N°	Prénoms	Nom	Spécialités
1	Djénéba	Coulibaly	Nutrition /Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen Dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEITA	Santé Publique/Santé Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

**DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

➤ **Professeurs / Directeurs de recherche**

N°	Prénoms	Nom	Spécialités
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie <b>CHEF DE DER</b>

➤ **Maîtres conférences / Maîtres de recherche**

N°	Prénoms	Nom	Spécialités
-	Néant	-	-

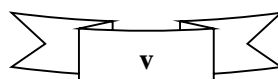
➤ **Maîtres assistants / Chargés de recherche**

N°	Prénoms	Nom	Spécialités
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	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

➤ **Assistants attachés de recherche**

N°	Prénoms	Nom	Spécialités
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	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
12	Aminata Tièba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

13	Mohamed Dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
----	---------------------	--------	------------------------



## **B. DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

### ➤ **Professeurs / Directeurs de recherche**

N°	Prénoms	Nom	Spécialités
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

### ➤ **Maîtres de conférences / Maîtres de recherche**

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Sékou	BAH	Pharmacologie <b>CHEF DE DER</b>

### ➤ **Maîtres assistants / Chargés de recherche**

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

### ➤ **Assistants / Attachés de recherche**

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOOU	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

## DER : SCIENCES FONDAMENTALES

### ➤ Professeurs / Directeurs de recherche

N <sup>o</sup>	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mouctar	DIALLO	Biologie <b>CHEF DE DER</b>
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

### ➤ Maîtres de conférences / Maîtres de recherche

N <sup>o</sup>	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliqué

### ➤ Maîtres assistants / Chargés de recherche

N <sup>o</sup>	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie Végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie Médicale

### ➤ Assistants / Attachés de recherche

N <sup>o</sup>	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

### ➤ Chargés de cours (vacataires)



<b>N°</b>	<b>Prénoms</b>	<b>Nom</b>	<b>Spécialité</b>
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit Commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I.	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie Organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie Organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
12	Fana	TANGARA	Mathématiques
13	Djénébou	TRAORE	Sémiologie Et Pathologie Médicale
14	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
15	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

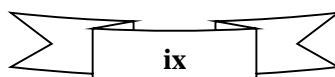
## **DEDICACES**

Quomodo retribuam Domino omne bonum, quod fecit mihi ?

Per omnipotentem Deum, je dédie cette thèse à ma famille, la famille SIKA.

## **REMERCIEMENTS**

**Kossi Teiko Joachin Romain SIKA**



**Thèse de Pharmacie 2023**

La valeur des choses n'est pas dans la durée, mais dans l'intensité avec laquelle elles arrivent. C'est pour cela qu'il existe des moments inoubliables, des choses inexplicables et des personnes incomparables. Fernando Pessoa *Le livre de l'intranquillité.*

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

❖ A mon feu **PAPA Léo Komlan N'tugan SIKA**

J'espère que depuis là-haut tu es fier de ton fils, merci pour tout ce que tu as fait pour nous. Nos prières t'accompagnent.

❖ A ma mère, **Vicky Akua ATITSOVI**

Ma reine, source de ma vie. Une vie que tu as su remplir d'amour, de joie mais aussi de valeurs et de principes. Tu avais de beaux rêves, mais tu les as souvent abandonnés pour me permettre de vivre les miens. Merci pour tous tes sacrifices, merci pour tes prières, merci de m'avoir appris à surmonter mes peurs, merci de m'avoir relevé chaque fois que je tombais, merci de m'avoir toujours défendue. Merci mère pour tout. Que Dieu t'accorde une longue vie afin que tu puisses jouir des fruits de tous ces efforts. Je t'aime maman.

❖ A la famille **SIKA**

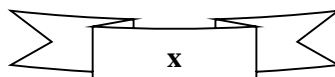
Parce qu'un enfant n'appartient pas seulement à ses parents biologiques, mais à toute la famille. Papa, maman, oncles, cousins, cousines, nièces et neveux les mots ne suffiront jamais assez pour vous témoigner toute ma gratitude. Au cours des années, vous avez été d'un soutien sans faille. Vous m'avez toujours porté dans vos prières, encouragé dans mes études. Vous avez rempli mon cœur d'amour par votre présence, vos conseils et votre générosité. Je n'oublie aucun de vos bienfaits à mon égard. Puisse Dieu vous combler de vos bienfaits.

❖ A Mes grands frères **Paul, Parfait, Jean Bertrand**

Je ne saurai jamais vous remercier assez pour vos conseils, soutiens et encouragements, malgré la distance vous m'avez témoigné votre proximité.

Daigne DIEU, le tout puissant vous bénir et combler vos attentes.

❖ A ma grande sœur **Agnès Dédé Essi Etonam**



Quel bonheur pour moi de t'avoir pour sœur, je te réitère ici ma profonde gratitude pour tout ce que tu fais pour moi. Merci.

❖ A mon grand frère **Sylvain GAMON**

Merci mon frère pour ton assistance aux heures de tempêtes et surtout pour la confiance que tu as en moi. Je te dis merci pour tout.

❖ A mon grand frère **Prudence Apélete Bessou KPEGLO**, son épouse **Fabienne YAUBOUET** et mes nièces **Zoé, Abi et neveu Luc.**

Depuis que nos chemins se sont croisés tu ne m'as jamais négligé en faisant de moi une priorité. Merci pour cette famille d'accueil que vous avez été pour moi. Je n'imagine pas tenir sans vous que DIEU vous bénisse abondamment.

❖ A mon Jumeau **Samuel MOGADZI** et sa femme **Odette**, à mes sœurs **Ornella, Odile** et à la princesse **Reyna Essi.**

Merci pour tout l'amour que vous me témoignez chaque jour, pour votre proximité. Que DIEU le tout puissant vous le rende au centuple.

❖ A Maman **Rachel Rebecca BECKY et William Fabien BECKY**

Depuis notre rencontre vous n'avez cessé de témoigner votre sympathie, encouragement à mon égard. Vous m'avez soutenue dans les moments difficiles, permettez que je vous réitère ma profonde gratitude.

❖ A Mes oncles : **Emmanuel, Elias, Mathias, tonton Bessou KPEGLO**

Veuillez trouver ici ma reconnaissance pour vos conseils et soutiens.

❖ A Mes tantes : **Lucia, Regina, Cécile, Marguerite,**

Merci pour votre affection, attachement et conseils à votre fils que je suis. Je ne vous remercierai jamais assez pour le bien que vous m'avez fait.

❖ A ma tante **Magui, son Mari et mes cousines Imelda, Emilie, Elvire.**

Merci pour les moments passés ensemble. Je donnerai tout pour vous revoir et me rappeler le bon vieux temps. Je suis reconnaissant envers chacun de vous parce que vous avez contribué à ce que je suis aujourd'hui.

❖ A Mes cousins : **grand frère Blaise, grand coco, Paul Odilon, Noel, Éric, Gérard.**

Aux émotions manquent les mots, je ne sais pas comment vous exprimer ma gratitude. Daigne le Seigneur combler les désirs de vos cœurs.

❖ A La grande sœur **Mariam Cécile TALL, son Mari et enfants**

Merci de m'avoir accepté comme votre propre frère, pour les conseils et les aides. Je vous dis merci infiniment. Que Dieu vous bénisse.

❖ A Docteur **Hamadoun GUINDO**, son épouse **Docteur Sabou DIAKITE** et enfants

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

❖ Au Personnel de la **Pharmacie KIDIN TANOU**

Je dis un sincère merci à vous Lacine, Amadou, Cécile et Assitan ; merci pour le temps passé ensemble. J'ai beaucoup appris à vos côtés. A chacun de vous, je dis merci. Que Dieu comble les désirs de votre cœur.

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

Merci du fond du cœur à tout le LNS, particulièrement le Service de Contrôle de Qualité des Médicaments. Vous m'avez accueilli dès le premier jour de mon stage. Tout le processus d'analyse de cette étude a été possible grâce à votre disponibilité et collaboration. Plus qu'un cadre de travail, vous m'avez assisté comme cela se doit dans une famille. Les mots me manquent pour vous témoigner ma profonde gratitude. Que Dieu vous récompense.

❖ Aux grands **frères, Amis, les Copains du Zougrou**

Les moments de détente passés ensemble m'ont permis de surmonter le stress et pression liés aux études. Merci de m'avoir accepté sans jugement. Pour le bien que vous m'avez fait, je vous dis merci infiniment.

❖ A La **Promotion 2005 PIE X**

Nous ne nous sommes pas choisis c'est Dieu qui a voulu que nos chemins se croisent. Je crois au lien fort qui nous unit ; merci pour les prières et les soutiens indéfectibles ; Si je vous oublie que ma main droite m'oublie.

❖ A La **Promotion Feu Drissa DIALLO**

Chers Condisciples, merci pour les moments de joie et difficultés partagés ensemble ; sur le chemin du savoir, nous avons fait route. Merci pour ce que nous avons pu construire ensemble. Je suis fier d'appartenir à cette promotion.

❖ A mon **Pre Rokia SOUMARE**

Merci d'avoir contribué à la réalisation de cette thèse je te suis reconnaissant pour la proximité et l'aide que tu m'as apporté.

❖ **Au Mali,**

Terre d'hospitalité, terre bénie, terre qui m'a accueillie et a fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Que l'Eternel bénisse tous les fils et filles du Mali. Je t'aime Maliba.

❖ **A l'UESTM, Aux Groupe PHARMACIST**

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

❖ **AU G5 POINT G et Aux NON MALIENS DE LA P14**

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

❖ **Au Délégué pays Mr David ATIGAN**

Votre dévouement, engagement pour la cause des Togolais résidant au MALI nous prouve à suffisance votre personnalité, votre charisme et leadership. Vous êtes pour nous un exemple à suivre, merci à vous. Que Dieu vous protège et vous garde.



❖ **A M Yawo Agbényégan MENSAH**

Je profite de cette occasion pour vous exprimer mes sincères remerciements pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que Dieu le tout puissant vous rende au centuple tous vos bienfaits.

❖ **A la grande sœur Myjo DOSSOU Epouse MENSAH**

Merci pour la confiance et la chance que vous m'avez offertes d'aller au bout de mes rêves, à travers ces mots recevez mes sincères remerciements et mon attachement fraternel.

❖ **A Mon grand frère Abdoulaye YAMBA**

Je tiens à vous dire un sincère merci pour votre accompagnement durant mon cursus universitaire et tout ce que vous faites pour les étudiants Togolais au Mali. Merci et que l'Eternel tourne vers toi son visage et t'accorde la paix et le bonheur.

❖ **A tous les amis, potes de parcours, merci à vous. Je vous porte dans mon cœur j'espère que notre amitié résistera aux temps et à la distance.**

Merci à ceux qui, de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail. Merci à tous ceux pour qui j'ai de la sympathie et que je n'ai pas pu citer, soyez rassurés de ma profonde gratitude.

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY :**

**Pr Sékou BAH**

- ❖ **Professeur Titulaire de Pharmacologie à la FMOS /FAPH ;**
- ❖ **Membre du comité technique de pharmacovigilance ;**
- ❖ **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**
- ❖ **Chef de Service de la pharmacie hospitalière au CHU du Point G ;**
- ❖ **Vice doyen de la faculté de Pharmacie (FAPH)**

**Honorable Maître,**

*C'est un grand honneur et un immense plaisir pour nous que vous ayez accepté de présider ce jury, malgré vos multiples sollicitations.*

*Votre simplicité, votre sagesse, votre disponibilité et votre faculté d'écoute et d'analyse, votre souci du travail bien fait et votre rigueur scientifique sont des qualités professionnelles qui ont suscité en nous admiration et confiance.*

*Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.*

**A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY**

**Professeur Tidiane DIALLO**

- **Maître de Conférences en Toxicologie à la faculté de pharmacie (FAPH) ;**
- **Chef de service Pharmacologie et de Toxicologie de l'Institut National de Santé Publique.**

**Cher Maître**

*Vous avez accepté volontiers de juger notre travail, cet honneur nous touche infiniment ; qu'il nous soit permis, cher maitre de vous exprimer notre gratitude, notre respect et notre estime. Puisse ce travail vous témoigner notre profond respect et notre grande reconnaissance.*



## **A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY**

### **Dr Dominique Patomo ARAMA**

- **Maitre-assistant à la Faculté de Pharmacie de l'USTTB ;**
- **Directeur Général Adjoint de la Pharmacie et du Médicament ;**
- **Membre du Comité d'experts de l'OOAS pour l'homologation des produits pharmaceutiques ;**
- **Certifié en connaissances pratiques et gestion des dispositifs médicaux ;**
- **Etoilé d'Argent du Mérite National avec Effigie Lion Débout.**

### **Cher Maitre**

*Vous avez accepté avec spontanéité et amabilité de juger notre travail, nous vous disons merci infiniment. Vos qualités scientifiques et humaines font de vous un encadreur modeste et exemplaire. En espérant que ce travail répondra à vos attentes, soyez rassuré cher Maître, de notre entière disponibilité et recevez l'expression de notre profonde reconnaissance.*

## **A NOTRE MAITRE ET CODIRECTEUR DE THESE**

**Dr Ousmane DEMBELE**

- **Maitre-assistant en chimie thérapeutique à la faculté de Pharmacie de l'USTTB ;**
- **Chef du service de Contrôle Qualité des médicaments au LNS ;**
- **Membre du Comité d'experts de l'OOAS pour contrôle qualité.**

**Cher Maître,**

*Vous nous avez rendu un énorme service en acceptant de diriger ce travail.*

*Votre disponibilité, votre gentillesse, votre patience, votre soif du travail bien fait ont su contenter notre admiration. Nous sommes fiers et honorés d'être comptés parmi vos disciples.*

*C'est un immense plaisir de vous manifester ici, solennellement notre profonde gratitude et nos sincères remerciements.*

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :**

**Professeur Benoît Yaranga KOUMARE**

- **Pharmacien, Professeur titulaire de chimie Analytique/Bromatologie  
À l'USTTB ;**
- **Directeur General 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 de l'ordre du Mérite de la Santé au Mali.**

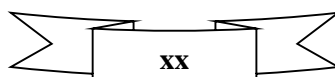
**Cher Maître**

*Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre investissement dans ce travail et pour la confiance que vous m'avez témoignée en me permettant de traiter ce sujet de thèse. Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence, votre pragmatisme et surtout vos qualités humaines m'ont beaucoup marqué. Nous sommes fiers d'avoir bénéficié de votre formation. Nous garderons de vous le souvenir d'un excellent maître, d'un professionnel digne de respect.*

## **TABLES DES MATIERES**

LISTE DES ABREVIATIONS .....	xxii
LISTE DES FIGURES .....	xxiv
LISTE DES TABLEAUX .....	xxv
INTRODUCTION .....	3-1
2. OBJECTIFS .....	3-3
2.1 Objectif général .....	3-3
2.2 Objectifs spécifiques .....	3-3
3. GENERALITES .....	3-4
3.1 Présentation du MALI .....	3-4
3.2 Présentation du Laboratoire National de Santé (LNS) .....	3-5
3.2.1 Historique .....	3-5
3.2.2 Organigramme .....	3-6
3.2.3 Les missions .....	3-6
3.3 Rappels sur les benzodiazépines .....	3-7
3.4 Les caractéristiques du médicament .....	3-11
3.4.1 Notions essentielles sur le médicament .....	3-11
3.4.2 Définition du médicament .....	3-11
3.4.3 Les éléments constitutifs du médicament .....	3-11
3.4.4 Lot et numéro de lot .....	3-12
3.4.5 Médicaments essentiels .....	3-12
3.4.6 Médicaments génériques .....	3-13
3.4.7 Notion de contrefaçon .....	3-13
3.4.8 Dénomination Commune Internationale (D. C. I) .....	3-13
3.4.9 Spécialité ou Marque .....	3-14
3.5 Assurance qualité .....	3-14

3.5.1	La Notion de qualité des médicaments.....	3-14
3.5.2	Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques.....	3-14
3.5.3	Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	3-15
3.5.4	Surveillance après commercialisation .....	3-15
3.5.5	Le contrôle de qualité des médicaments.....	3-16
3.6	Enquête sur la qualité .....	3-16
3.7	Échantillon .....	3-17
3.7.1	Plan d'échantillonnage .....	3-17
3.8	Techniques d'analyses des médicaments .....	3-17
3.8.1	Inspection visuelle et physique.....	3-17
3.8.2	Essais .....	3-19
3.8.3	Dosage des médicaments.....	3-20
3.8.4	Chromatographie sur Couche Mince (CCM) .....	3-20
3.8.5	Dosage par spectrophotométrie dans l'UV-visible.....	3-21
3.8.6	Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....	3-24
3.8.7	La Titrimétrie ou Titrage .....	3-27
4.	METHODOLOGIE.....	4-29
4.1	Cadre d'étude .....	4-29
4.2	Type d'étude et période d'étude.....	4-29
4.3	Critères d'inclusion .....	4-29
4.4	Critères de non inclusion.....	4-29
4.5	Méthode d'échantillonnage .....	4-29
4.6	Techniques d'analyse .....	4-30
4.7	Méthodes d'analyse utilisées.....	4-32
4.7.1	Examen visuel.....	4-32
4.7.2	Aspects physico-chimiques .....	4-32



4.7.2.1	Aspects organoleptiques .....	4-32
4.7.2.2	Détermination du volume moyen.....	4-32
4.7.2.3	Détermination du PH .....	4-32
4.7.3	Identification.....	4-32
4.7.4	Dosage .....	4-33
4.7.4.1	Spectrophotométrie UV-Visible .....	4-33
4.7.4.2	Chromatographie Liquide à Haute Performance .....	4-33
4.8	Outils de traitement et saisie des données .....	4-33
4.9	Considérations éthiques.....	4-33
5.	RESULTATS .....	5-35
6.	COMMENTAIRE ET DISCUSSION.....	6-44
6.1	Limites de l'étude.....	6-44
6.2	Assurance de la qualité des Données : .....	6-44
6.3	Interprétation des données :.....	6-44
6.4	Évaluation physique : analyse physico-chimique .....	6-45
6.5	Analyse de la qualité pharmaceutique.....	6-45
6.6	Origine et Conformité .....	6-45
7.	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....	7-47
12.1	CONCLUSION .....	12-47
12.2	RECOMMANDATIONS.....	12-49
	BIBLIOGRAPHIE .....	12-50

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**BP** : British Pharmacopeia

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**BZD** : Benzodiazépine

**CCM** : Chromatographie sur Couche Mince

**DCI** : Denomination Commune Internationale

**DPM** : Direction de la Pharmacie et du Médicament

**FAPH** : Faculté de Pharmacie

**GABA** : Acide gamma-aminobutyrique

**GABAA** : Acide gamma-aminobutyrique de type A

**GABAB** : Acide gamma-aminobutyrique de type B

**GPHF**: The Global Pharma Health Fund

**GTT** : Groupe Technique de Travail

**HPLC** : High Performance Liquid Chromatography

**INSP** : Institut National de Santé Publique

**LNS** : Laboratoire National de la Santé

**OMD** : Objectifs du Millénaire pour le Développement

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONU** : Organisation des Nations Unies

**OOS** : Out Of Specifications

**PDDSS** : Plan Décennal de Développement Sanitaire et Social

**PMS** : Post-marketing surveillance

**PQM**: Promoting the Quality of Medicines

**PRODESS** : Programme de Développement Sanitaire et Social

**UEMOA** : Union économique et Monétaire Ouest Africaine

**USAID** : United States Agency International Development

**USP** : United States Pharmacopeia

**USTTB** : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako



## **LISTE DES FIGURES**

<i>Figure 1 : Laboratoire National de la Santé (Laboratoire de contrôle qualité des médicaments).....</i>	<i>3-7</i>
<i>Figure 2 : Structure générale des Benzodiazépines 1,4.....</i>	<i>3-8</i>
<i>Figure 3: Mécanisme d'action des benzodiazépines.....</i>	<i>3-10</i>
<i>Figure 4: structure chimique du Diazépam .....</i>	<i>3-11</i>
<i>Figure 5: Quelques éléments de l'inspection visuelle.....</i>	<i>3-18</i>
<i>Figure 6 : Illustration du fonctionnement d'une CCM.....</i>	<i>3-21</i>
<i>Figure 7: Principe de fonctionnement d'un spectromètre UV-visible .....</i>	<i>3-24</i>
<i>Figure 8: Pouvoir d'éluion de la phase mobile en HPLC .....</i>	<i>3-26</i>
<i>Figure 9 : Schéma des composantes d'un HPLC .....</i>	<i>3-27</i>
<i>Figure 10: Illustration du titrage .....</i>	<i>3-28</i>
<i>Figure 11 Exemple d'échantillons du même lot mais de packaging différent. ....</i>	<i>5-36</i>
<i>Figure 12 : Répartitions des échantillons selon les pays fabricants.....</i>	<i>5-36</i>
<i>Figure 13: Répartitions des échantillons selon la conformité du pH. ....</i>	<i>5-37</i>
<i>Figure 14: Répartitions des échantillons selon la conformité à la CCM. ....</i>	<i>5-37</i>
<i>Figure 15: A CCM échantillon non conforme B- CCM d'un échantillon conforme.....</i>	<i>5-38</i>
<i>Figure 16: conformité des échantillons par secteur. ....</i>	<i>5-43</i>

## **LISTE DES TABLEAUX**

<i>Tableau I: Mode de fonctionnement du récepteur GABAA.....</i>	<i>3-9</i>
<i>Tableau II : Instruments, réactifs et appareillage.....</i>	<i>4-31</i>
<i>Tableau III: Diagramme de Gantt .....</i>	<i>4-34</i>
<i>Tableau IV : Répartitions des échantillons selon les régions de prélèvements .....</i>	<i>5-35</i>
<i>Tableau V: Répartitions des échantillons selon le nom de marque .....</i>	<i>5-35</i>
<i>Tableau VI: Répartitions des échantillons selon les secteurs de prélèvements .....</i>	<i>5-36</i>
<i>Tableau VII: Situation globale des échantillons selon l'analyse par spectro UV-Visible....</i>	<i>5-38</i>
<i>Tableau VIII: Situation globale des échantillons selon l'analyse par HPLC.....</i>	<i>5-39</i>
<i>Tableau IX : Temps de Rétention et Surfaces du pic du Diazépam. ....</i>	<i>5-41</i>
<i>Tableau X : Situation des produits non conformes par région. ....</i>	<i>5-42</i>
<i>Tableau XI : conformité des échantillons selon la provenance. ....</i>	<i>5-42</i>

## **INTRODUCTION**

Le médicament est porteur « d'ambivalences et d'oppositions duelles (drogue/poison, marchandise/bien public, nécessaire/superflu, pharmacologiquement actif/placebo, licite/illicite, sous AMM/hors AMM, sur prescription /en automédication) » (1).

Cette ambivalence et opposition duelle est beaucoup mise en évidence lorsque les médicaments sont de qualité inférieure en ce sens qu'au lieu d'être un remède le médicament devient un poison, au lieu d'être nécessaire il devient superflu, il devient illicite au lieu d'être licite.

Les médicaments de qualité inférieure sont constitués de médicaments falsifiés ou contrefaits et les médicaments sous-standards. Contrefaire : c'est reproduire frauduleusement quelque chose en le copiant ; tandis que falsifier, c'est altérer volontairement la substance d'un produit dans le but de tromper. Le médicament falsifié peut être contrefait, mais ne l'est pas forcément(2).

Les produits falsifiés : il s'agit de produits qui ont été sciemment falsifiés par le fabricant. Si l'emballage imite à la perfection celui du vrai médicament, le médicament contient en revanche des quantités trop faibles ou trop élevées de principe actif ou aucun principe actif (fréquemment remplacé par de l'amidon de maïs, de la fécule de pomme de terre, de la craie ou du sérum physiologique), voire même des substances toxiques pour la santé humaine (par exemple, de l'antigel a pu être retrouvé dans des médicaments falsifiés)(3).

Il existe également des médicaments dits « médicaments sous-standards » il s'agit de produits qui n'ont pas été fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication et qui ne satisfont pas aux normes de qualité. Les causes peuvent en être variables : stockage dans de mauvaises conditions (ex : paracétamol qui a pris l'humidité et dont les comprimés sont noircis) ou utilisation d'un mauvais principe actif par erreur (3) mais qui sont produits par des fabricants agréés officiellement par une autorité de réglementation pharmaceutique. Ces fabricants n'ont pas produit volontairement ces lots hors normes.

Selon l'OMS, les médicaments de qualité inférieure est un problème de santé surtout dans les pays en voie de développement où 01 médicament sur 10 est de qualité inférieure. Sur 1500 signalements de cas de produits de qualité inférieure, reçus par l'OMS en 2013, 42% proviennent de l'Afrique Subsaharienne (4).

Les faits de contrefaçon augmentent, et ce, quel qu'en soient l'origine, le lieu de commission de l'infraction, la nature des produits contrefaisants et leur qualité, la nationalité et le profil des auteurs. La contrefaçon augmente partout dans le monde(5).

Ces médicaments contrefaits représentent un danger pour la bonne santé des populations, dans la mesure où la grande majorité des médicaments contrefaits sont sans ou avec un principe actif, sous dosés ou toxiques et généralement inefficaces.

Aucune classe thérapeutique n'est à l'abri de ces contrefaçons que ce soit les antibiotiques, les antipaludiques, les benzodiazépines, etc.

Au Mali, une mission de Surveillance Post-marketing des médicaments réalisée au LNS en 2021 dans le cadre du **Programme PQM+** (Promoting the Quality of Medicines) a révélé que tous les échantillons de Diazépam prélevés étaient non enregistrés au Mali et parmi lesquels 27% étaient non conformes. Les produits non conformes étaient issus aussi bien du secteur public que privé(6).

C'est dans cette optique que nous avons initié notre étude sur l'évaluation de la qualité du Diazépam injectable afin de déterminer le taux des produits contrefaits et de qualité inférieure. Peut-on affirmer avec certitude que le Diazépam injectable disponible dans les centres de santé et officines privées au Mali est de bonne qualité ?

A travers cette étude nous voulons évaluer la conformité du Diazépam injectable qui circule sur le territoire malien. Il s'agit spécifiquement des échantillons prélevés sur le territoire national au cours de l'année 2022.

## **2. OBJECTIFS**

### **2.1 Objectif général**

Évaluer la qualité du Diazépam injectable prélevé dans certains centres de santé et officines privées au Mali en 2022.

### **2.2 Objectifs spécifiques**

- Déterminer le taux du Diazépam injectable de qualité inférieure en circulation dans des établissements de santé sélectionnés ;
- Identifier la présence du principe actif par la CCM et la spectrophotométrie UV.
- Doser le principe actif par la spectrophotométrie UV et l HPLC.
- Identifier les caractères organoleptiques des échantillons (ph, couleur et volume).

### **3. GENERALITES**

#### **3.1 Présentation du MALI**

Le Mali, est un pays avec 1 241 238 km<sup>2</sup>, est le plus vaste État de l'Afrique de l'Ouest après le Niger. Il est divisé actuellement en dix régions administratives en plus de la capitale Bamako (2 446 700 habitants), Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Gao, Tombouctou, Kidal, Ménaka et Taoudéni. Les pays limitrophes du Mali sont : la Mauritanie, l'Algérie, le Niger, le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, la Guinée Conakry et le Sénégal. Traversé par deux grands fleuves (le Sénégal et le Niger), le Mali possède 65 % de son territoire en région désertique ou semi désertique ; c'est un pays en développement. La densité de la population est 16,79 habitants/Km. La plus grande partie de la population habite en zone rurale. L'activité économique est surtout limitée aux régions fluviales irriguées par le fleuve Niger. Environ 10 % de la population est nomade et environ 80 % travaille dans l'agriculture ou la pêche. La langue officielle est le français. Les langues courantes sont le mandingue (bambara, malinké, dioula), tamasheq, poular, senoufo, bobo, songhaï. La Monnaie est le franc CFA, le Mali a accédé à son indépendance 22 septembre en 1960. La Population est estimée à 20 300 000 habitants (ONU 2020) ; la croissance démographique annuelle : 3 % (ONU 2020) et l'espérance de vie est de 58,7 ans (à la naissance, ONU 2020) (7).

Le Mali a adopté le 15 décembre 1990 sa déclaration de Politique sectorielle de santé et de population. Le Plan Décennal de Développement Sanitaire et Social (PDDSS) 1998-2007 a été mis en œuvre à travers deux programmes quinquennaux suivant l'approche sectorielle : le Programme de Développement Sanitaire et Social (PRODESS) I sur la période 1998-2002 et le PRODESS II, sur la période 2005- 2009. Le PRODESS II a été par la suite prolongé à 2011 pour l'aligner sur la période du Cadre Stratégique pour la Croissance et la Réduction de la Pauvreté (CSCR) 2007-2011 qui constitue le document de référence des politiques et programmes sectoriels dans le cadre de l'atteinte des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD). Le processus d'élaboration du PDDSS (2014-2023) et de sa première tranche quinquennale 2014-2018 a démarré en 2011 avec l'évaluation du PDDSS précédent et de ses phases quinquennales (PRODESS). Cette évaluation a fait ressortir les progrès importants réalisés dans le domaine socio sanitaire et les défis à relever suite aux engagements y afférents pour la disponibilité des services à la population.

Les principales orientations proposées concernent l'amélioration de la performance du système de santé pour qu'elle soit proche des populations, bien géré et fournissant des prestations de qualité et la responsabilisation des acteurs, ainsi que le renforcement de la solidarité avec la

maîtrise du développement du secteur. De façon ultime, le PDDSS (2014-2023) devrait donner une opportunité pour passer au palier supérieur, celui de l'accès universel aux soins de santé, de la qualité des prestations et de l'atteinte des résultats dans les domaines de la santé et de la solidarité et de la promotion de la famille.(8)

### **3.2 Présentation du Laboratoire National de Santé (LNS)**

Sis à Darsalam, intersection des Rues 569 et 618, Porte 442, le LNS a été créé conformément à l'article 2 de l'ordonnance N°00-040/P-RM du 20 Septembre 2000 portant création du LNS-EPST (Etablissement Public à Caractère Scientifique et Technologique).

#### **3.2.1 Historique**

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. Ce service a été conçu tout d'abord au sein de l'Office Malien de Pharmacie (OMP), suite à la disparition de ce dernier en 1986, à l'Inspection de la Santé (IS). En 1987, une résolution du parlement Européen relative à l'exportation des produits pharmaceutiques, conforme aux préoccupations de l'OMS et de la Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament (FIM) invite les pays du Tiers Monde à créer un service national de contrôle de qualité.

C'est dans cette optique que le Mali a sollicité la Communauté Economique Européenne (CEE) pour le financement d'un projet intitulé "Restructuration du Secteur Pharmaceutique". La convention de ce projet a été signée en mars 1987 et la réalisation d'un laboratoire de contrôle de qualité a été prise très largement en compte. 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.

### **3.2.2 Organigramme**

Le LNS est dirigé par un Directeur Général nommé par Décret pris en Conseil des Ministres sur proposition du Ministre en charge de la santé et de l'hygiène publique. Le Directeur est chargé sous l'autorité du Ministre chargé de la santé et de l'hygiène publique, de coordonner et de contrôler les activités du service défini ci-dessous. Le personnel est composé de pharmaciens, d'ingénieurs (agro-alimentaires et biologistes), de techniciens chimistes et de santé, de comptables, de secrétaires d'administration et de personnel de soutien. Le personnel du Laboratoire National de la Santé est constitué à 90% de personnel permanent (fonctionnaires) et de 10% de personnel non permanent (contractuels).

Les organes d'administration et de gestion du laboratoire national de la santé sont:

- Le Conseil d'Administration ;
- La Direction Générale ;
- Le Comité Scientifique et Technologique.

Le Laboratoire National de la Santé est composé de 3 services techniques qui sont :

- Le Service de Contrôle Qualité des Médicaments (SCQM), accrédité à ISO 17025 :2017
- Le Service de Contrôle Qualité des Aliments et Boissons (SCQAB)
- Le Service de Contrôle Qualité des Eaux (SCQE)

### **3.2.3 Les missions**

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 destinées 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 1 : Laboratoire National de la Santé (Laboratoire de contrôle qualité des médicaments).*

### **3.3 Rappels sur les benzodiazépines**

Les Benzodiazépines sont des médicaments du système nerveux central (SNC), ils sont psychotropes (substances capables de modifier l'activité mentale) précisément des psycholeptiques. La première molécule a été découverte par LEO STERNBACH en 1954, il s'agit du Chlordiazépoxyde (Librium®). Le diazépam, introduit en 1963 et beaucoup plus puissant que son prédécesseur, devint le médicament le plus prescrit aux États-Unis dans les années 1970 (Maletzky & Klotter, 1976). Leurs usages en médecine reposent sur 4 activités essentielles : Anxiolytiques, Hypno-sédative, Myorelaxante, anticonvulsivante. Les différentes molécules ont toutes les mêmes propriétés pharmacologiques. Elles se distinguent par leurs paramètres pharmacocinétiques sur lesquelles vont reposer certaines médications préférentielles en thérapeutique.

Selon la classification de Delay :

*Psycholeptiques* : diminuent l'activité mentale (analeptiques, hypnotiques, neuroleptiques).

*Psychoanaleptiques* : augmentent l'activité mentale (amphétamines, psychostimulants).

*Psychodysleptiques* : devient l'activité mentale (substances toxicomanogènes, hallucinogènes).

*Thymoanaleptiques* : stimulent l'humeur (Imipramine, Tofranil).

- **Structure** : Les benzodiazépines résultent de la fusion d'un cycle benzénique et d'un cycle hepta-atomique, porteur de 2 atomes d'azote d'où le nom Benzodiazépine.
  - **Un cycle benzène (benzo): cycle A.**
  - **Deux atomes d'azote (diaz) : cycle B.**
  - **Et un cycle azoté à 7 atomes (azépine) : cycle C.**

A partir de cette structure, on a les BDZ 1,4 ; les BDZ 1,5 et les BDZ 2,3

- **Les 1,4-BZD**, parmi lesquelles le chef de file historique, le Chlordiazépoxyde, mais aussi la molécule de référence, le Diazépam (Valium®) ;
- **Les 1,5-BZD**, par exemple le Clobazam (Urbanyl®) ;
- **Les 2,3-BZD**, par exemple le Tofisopam (Sériel®).

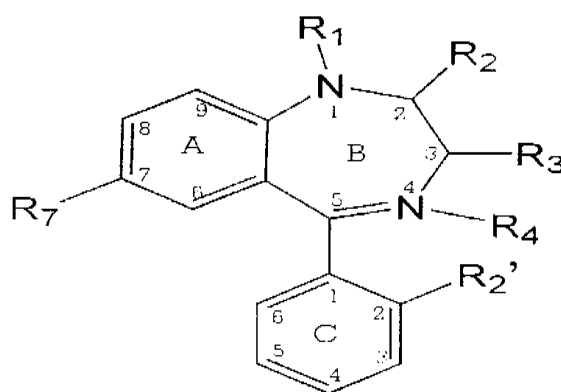


Figure 2 : Structure générale des Benzodiazépines 1,4.

#### ▪ Relation structure-activité des benzodiazépines

La nature et la position du substituant peuvent conditionner l'activité de la molécule.

##### Sur le cycle A :

Le radical en position 7 (R<sub>7</sub>) : le substituant est plus électronégatif, plus l'activité de la molécule est augmentée. Selon l'ordre croissant d'électronegativité on a : NO<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub> > Br > Cl > CH<sub>3</sub> > F > H.

- Si R<sub>7</sub> = Cl : activité anxiolytique (Diazépam).
- Si R<sub>7</sub> = NO<sub>2</sub>: Activité hypnotique (Flunitrazépam).

Activité antiépileptique (Clonazépam).

La substitution du cycle A par un groupement thiophène (clotiazépam) conserve l'activité anxiolytique.

##### Sur le cycle B :

- Si le radical substitué en 1 (R<sub>1</sub>) = méthyle (CH<sub>3</sub>), l'activité de la molécule augmente.

- Si le radical substitué en 3 ( $R_3$ ) = carboxyle (RCOOH), la molécule est une prodrogue et nécessite une activation pour donner un métabolite actif (Clorazépate).

#### Sur le cycle C :

- Le cycle C représente un groupement actif. Sa suppression induit une perte d'activité (*Flumazénil* : Anéxate®).
- Sa substitution par un halogène induit une augmentation de l'activité (F > Cl > H)

#### ▪ Mode d'action

L'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (ou GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il exerce ses effets par l'intermédiaire de deux types de récepteurs : le récepteur GABA-A et le récepteur GABA-B. Le récepteur GABA-A comporte plusieurs sites récepteurs capables de reconnaître des substances pharmacologiquement actives, dont les benzodiazépines (9). Le récepteur GABA-A est un canal perméable aux ions chlorure (Cl<sup>-</sup>). L'ouverture de ce récepteur-canal est commandée directement par le GABA. La fixation de deux molécules de GABA entraîne son ouverture, la pénétration des ions Cl<sup>-</sup>, une hyperpolarisation cellulaire et un effet inhibiteur (Tableau 1). Le récepteur GABA-A peut être modulé allostériquement par d'autres récepteurs situés auprès des sites de fixation du GABA. Ces récepteurs allostériques augmentent ou inhibent l'effet du GABA. (10)

Tableau I: Mode de fonctionnement du récepteur GABAA

Ouverture du récepteur GABAA ⇒ Entrée de Cl	Fermeture du récepteur GABAA ⇒ Inhibition d'entrée de Cl
Anxiolytique	Anxiogène
Hypnotique	Stimulant
Anticonvulsive	Pro convulsive
Amnésique	Promnésiant
Myorelaxante	

Les benzodiazépines ont une modulation allostérique positive sur le récepteur GABA-A et potentialisent son action, mais sont sans effet en absence de GABA et ne peuvent dès lors pas activer le récepteur directement, ce qui explique leur sécurité dans le cadre d'un surdosage. (11)

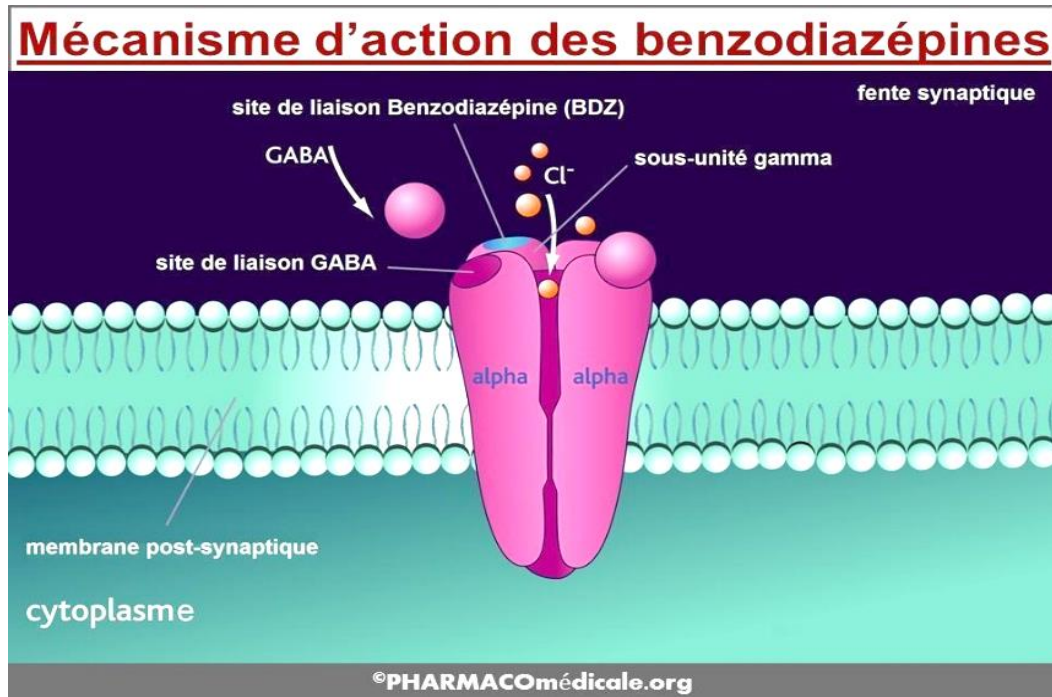


Figure 3: Mécanisme d'action des benzodiazépines

#### ▪ Indications

- Traitement de l'angoisse : médication de choix.
- Traitement des insomnies légères ou sévères : série du Nitrazépam (activité hypnotique prépondérante).
- L'épilepsie : Clonazépam qui semble actif sur toutes les formes d'épilepsie.
- Rhumatologie : contractures douloureuses, algies musculaires (effet myorelaxant : Tétrazépam).
- Neurologie : paralysies, hémiplésies, paraplégies, alcoolisme.
- Gynécologie : facilitation de l'accouchement, explorations gynécologiques, dysménorrhée.
- Pédiatrie : anticonvulsivant (Diazépam), terreurs nocturnes.

- Anesthésie : introduction ou potentialisation d'une anesthésie générale (Midazolam : HYPNOVEL®)

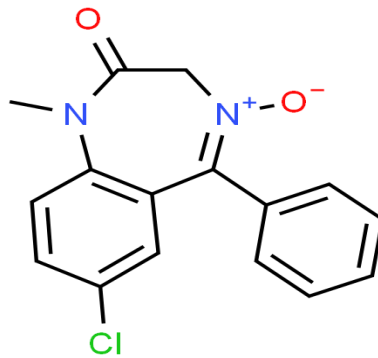


Figure 4: structure chimique du Diazépam

### 3.4 Les caractéristiques du médicament

#### 3.4.1 Notions essentielles sur le médicament

#### 3.4.2 Définition du médicament

Selon la définition du dictionnaire pharmaceutique de l'OMS un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».(12)

#### 3.4.3 Les éléments constitutifs du médicament

Un médicament est constitué généralement de deux parties et une forme :

- **Un principe actif** : il est l'élément porteur de la capacité de traitement ou de prévention recherchée. « Le principe actif est une substance d'origine chimique ou d'origine naturelle, caractérisée par un mécanisme d'action précis dans l'organisme. » Exemple : le paracétamol, le diazépam.
- **Les excipients** : Ceux-ci sont également des substances d'origine chimique ou naturelle mais qui, individuellement, ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. Ces éléments sont inertes mais néanmoins essentiels, car ils rendent possible l'utilisation du médicament. L'ensemble du principe actif et des excipients constitue la forme galénique ou appelée encore forme pharmaceutique, c'est à dire le médicament dans sa forme

destinée à être administrée à l'homme, comme par exemple le comprimé pour une administration par voie orale ou le soluté injectable pour une administration par voie parentérale. Exemple : solvant, diluant, liant (pour les comprimés).

▪ **Conditionnement ou emballage**

Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours ; on différencie le conditionnement en contact avec le médicament et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier(13).

Il en existe deux types :

- Le conditionnement primaire : c'est un élément important du médicament car il joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.
- Le conditionnement secondaire : il permet la manipulation et le transport du médicament (ex : boîte de blister, carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade. (14)

#### **3.4.4 Lot et numéro de lot**

**Lot :** le lot est la quantité d'un médicament qui est fabriquée au cours d'un cycle donné de fabrication ou de production. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

**Numéro de lot :** le numéro de lot est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui permet d'identifier le lot auquel appartient une boîte spécifique de médicament et c'est à partir de ce numéro que la traçabilité de production et de distribution peut être établie. Pour différentes raisons, un laboratoire peut être contraint de rappeler des médicaments et c'est grâce à ce numéro de lot que le rappel de lot peut être effectué.(13)

#### **3.4.5 Médicaments essentiels**

Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins sanitaires de la majorité de la population et répondant aux critères d'efficacité, de qualité prouvée, d'utilisation facile, de disponibilité permanente, d'un minimum d'effets indésirables et d'une bonne accessibilité géographique et financière.(15)

### 3.4.6 Médicaments génériques

Un médicament générique est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est désormais tombé dans le domaine public. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps et démontrer qu'il a la même efficacité thérapeutique (même biodisponibilité). Le médicament générique n'est pas nécessairement strictement identique au médicament original : il peut notamment contenir des excipients différents.(16)

### 3.4.7 Notion de contrefaçon

La contrefaçon peut viser une spécialité de référence (produit de marque) ou un médicament générique. Elle peut se manifester sous différentes formes : présentation et/ou composition identique ; composition différente (absence, sous-dosage ou surdosage de principe actif, présence d'ingrédients nocifs) ; conditionnement falsifié (emballage contrefait, permettant par exemple de « repousser » la date de péremption de médicaments périmés).

**Médicament falsifié** : un médicament falsifié est tout médicament comportant une fausse présentation d'au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;
- Sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;
- Son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.(17)

### 3.4.8 Dénomination Commune Internationale (D. C. I)

Les dénominations communes internationales (DCI) identifient les substances pharmaceutiques ou les principes actifs pharmaceutiques. Chaque DCI est une appellation unique reconnue au niveau mondial et qui relève du domaine public (18). C'est la carte d'identité officielle propre à chaque médicament. Ce nom chimique simplifié, basé sur la substance active, est commun à tous les pays et figure bien en vue sur les boîtes, quel que soit le nom commercial utilisé. Exemple : Acide acétylsalicylique (AAS), diazépam, lorazépam.

### **3.4.9 Spécialité ou Marque**

Tout médicament découvert ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique est la propriété de celui-ci. Cette propriété est protégée par un brevet qui confère le monopole d'exploitation pendant un certain nombre d'année.

Le laboratoire donne au médicament un nom de fantaisie ou nom commercial et son conditionnement est particulier. On parle alors de spécialité. (14).

### **3.5 Assurance qualité**

L'assurance qualité se définit comme un système intégré d'activités comportant la planification, le contrôle qualité, l'évaluation de la qualité, l'établissement de rapports et l'amélioration de la qualité pour s'assurer qu'un produit ou un service répond à des normes de qualité définies avec un niveau de confiance déclaré.

#### **3.5.1 La Notion de qualité des médicaments**

La désignation qualité appliquée à un médicament exige qu'il contienne la quantité de chaque principe actif inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables dans ses spécifications :

- Qu'il contienne cette quantité dans chaque zone unitaire ;
- Qu'il soit exempt de substances étrangères ;
- Qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à l'utilisation ;
- Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité.(19)

#### **3.5.2 Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques**

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés, selon les normes de qualité adaptées et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes ; des étapes de fabrication critiques validées ; des locaux, un stockage et un transport convenables ; un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié; des installations de laboratoire suffisantes ; des instructions et des modes opératoires écrits approuvés ; des dossiers montrant toutes les étapes des méthodes précises qui ont été appliquées ; la traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de



distribution des lots ; des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes. Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini. Par conséquent, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définitives, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué(20).

Les B.P.F garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon les normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché.

Les BPF visent principalement à diminuer les risques, inhérents à toute production pharmaceutique, qui ne peuvent être complètement éliminés par le contrôle des produits finis. Ces risques sont essentiellement de deux types :

- Contamination croisée (en particulier par des contaminants inattendus) ;
- Confusions dues à des erreurs d'étiquetage des récipients .(21)

### **3.5.3 Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Document officiel émis par l'autorité compétente destiné à autoriser la commercialisation et/ou la distribution gratuite d'un produit pharmaceutique, après évaluation de sa sécurité, de son efficacité et de sa qualité. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est aussi appelé certification d'homologation ou certificat d'enregistrement.(22) Ce document établit entre autres la composition détaillée et la formulation du produit pharmaceutique, ainsi que les exigences de qualité pour le produit en question et ses composants. On y trouve aussi des informations relatives au conditionnement, à l'étiquetage, aux conditions de conservation, à la durée de vie et aux conditions d'utilisation approuvées.(23)

### **3.5.4 Surveillance après commercialisation**

Les activités de surveillance qui se déroulent à la suite de l'approbation du marché d'un médicament ;sont importantes et comprennent: le maintien de l'autorisation de produit et/ou enregistrement des variations ou des renouvellements; inspections régulières chez les fabricants, grossistes, distributeurs et détaillants; tests de contrôle de la qualité; pharmacovigilance; contrôle de la promotion; déclaration publique de produits de mauvaise qualité; traitement des plaintes du marché ; enlèvement et élimination des produits non conformes. La surveillance après commercialisation ou post-marketing surveillance (PMS) est

généralement considérée comme une fonction réglementaire clé et fait référence à l'ensemble des activités complètes de surveillance de la qualité.

### **3.5.5 Le contrôle de qualité des médicaments**

Le contrôle de la qualité est la partie des BPF qui concerne l'échantillonnage, l'établissement des spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières ne sont pas libérées en vue de leur utilisation, ni les produits finis, en vue de la vente ou de la distribution avant que leur qualité ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de qualité est une activité de l'entreprise qui a pour mission d'accepter (ou refuser) un lot de médicaments en l'autorisant ainsi à quitter l'entreprise pour parvenir à ses différents utilisateurs.(24)

Il s'agit des tests en laboratoire d'échantillons de médicaments comparés à des références de qualité reconnue.(25) L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes.

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

- Valeur thérapeutique : Efficacité – Sécurité / Innocuité
- Qualité du produit (évaluée par rapport aux tests en laboratoire)
  - Identité de l'ingrédient pharmaceutique actif
  - Dosage (quantité d'ingrédient actif)
  - Excipients
  - Désintégration / Dissolution
  - Biodisponibilité / Pureté
  - Conditionnement et étiquetage.(25)

### **3.6 Enquête sur la qualité**

L'enquête sur la qualité des médicaments sert de source d'information sur la qualité des médicaments disponibles pour les patients à un moment donné. Toutefois, les enquêtes de qualité s'appuient sur des tests de laboratoire et ne peuvent offrir l'assurance complète que les médicaments sont sûrs et efficaces.

### **3.7 Échantillon**

Un échantillon est un produit en présentation donnée (identifié par son nom, le contenu du ou des ingrédients pharmaceutiques actifs [IPA], la forme pharmaceutique, le dosage, le numéro de lot et le fabricant) recueilli sur le site de collecte d'échantillons spécifique. Cela signifie que le même produit caractérisé par le même nom, le contenu des IPA, la forme pharmaceutique, le dosage et le lot du même fabricant recueilli dans deux sites différents représente deux échantillons. Chaque échantillon doit comprendre le nombre d'unités de dosage (comprimés, capsules, ampoules, flacons) requis par le plan d'échantillonnage.

#### **3.7.1 Plan d'échantillonnage**

Le plan d'échantillonnage contient une identification détaillée des sites où les échantillons seront collectés, des médicaments à échantillonner, du nombre minimum d'unités de dosage à collecter par échantillon, du nombre d'échantillons à collecter par médicament et du nombre total d'échantillons à collecter dans la zone pour laquelle le plan d'échantillonnage est préparé. Il contient également des instructions détaillées pour les collecteurs d'échantillons.

### **3.8 Techniques d'analyses des médicaments**

#### **3.8.1 Inspection visuelle et physique**

Une simple inspection visuelle peut permettre d'identifier des caractéristiques importantes liées à la qualité du produit (statut d'enregistrement, date d'expiration, emballage du produit, etc.) ou des problèmes liés aux caractéristiques physiques de la forme posologique (présentation, couleur, texture et viscosité, etc.) Les tests à ce niveau peuvent être principalement effectués sur le terrain au point d'échantillonnage et peuvent être utilisés pour identifier les médicaments falsifiés, de qualité inférieure, non enregistrés ou mal étiquetés.

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

- Le nom du médicament,
- Le dosage,
- La composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise et dans le récipient,
- La forme pharmaceutique,
- Les mises en garde spéciales,

- Le numéro de lot de fabrication,
- La date de péremption,
- Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. (26)
- Conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation ;

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

### QUE TROUVE-T-ON SUR UNE BOÎTE DE MÉDICAMENTS ?

Le schéma est donné à titre d'exemple : il montre les mentions les plus courantes figurant sur une boîte de médicaments

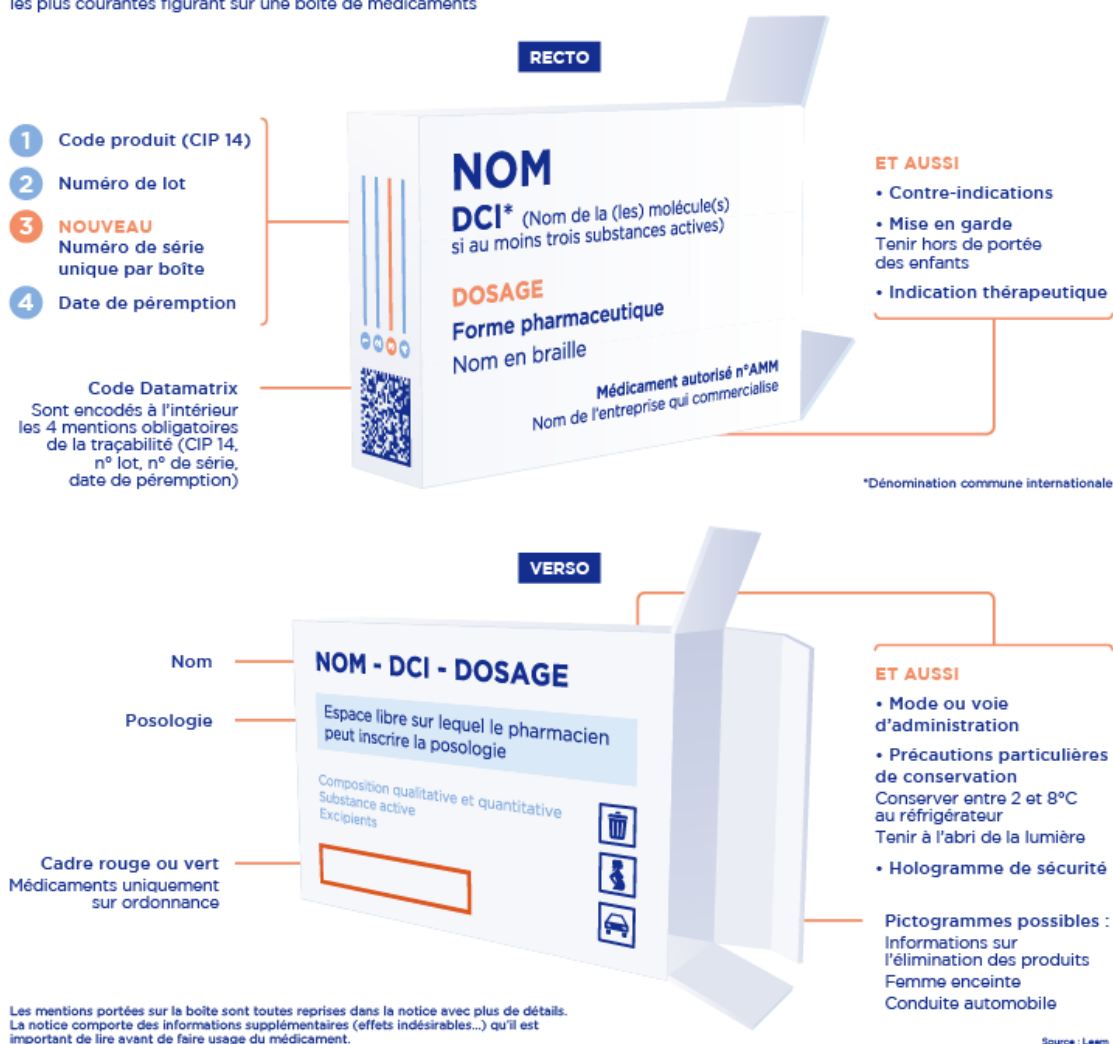


Figure 5: Quelques éléments de l'inspection visuelle.

### 3.8.2 Essais

- **Volume moyen :** cet essai s'applique aux préparations liquides (solutions, émulsions et suspensions) et semi-solides conditionnées.
- Préparations liquides  
Videz un récipient aussi complètement que possible et déterminez, selon le cas, la masse ou le volume de son contenu. Dans le cas des émulsions et des suspensions, agitez le récipient avant la détermination. Le résultat obtenu n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette.
- Préparations semi-solides  
Videz un récipient aussi complètement que possible et déterminez la masse ou le volume de son contenu. Le résultat obtenu n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette.
- **Détermination du pH**

Le pH est défini comme la valeur donnée par un capteur et un système de mesure potentiométrique approprié et correctement calibré. Il permet de déterminer l'acidité ou l'alcalinité d'une solution à l'aide d'un pH-mètre. Sauf indication contraire d'une monographie, la détermination du pH se fait à une température de  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ .

#### **Mode opératoire :**

- Préparer l'échantillon conformément à la monographie en utilisant de l'eau purifiée. Rincer l'électrode avec de l'eau purifiée puis ensuite avec une portion de l'échantillon à analyser.
- Immerger l'électrode dans l'échantillon et enregistrer la valeur du pH et la température.
- Etalonnage du pH-mètre :
  - L'étalonnage est effectué une fois par jour avant utilisation ;
  - Examiner l'électrode et le niveau de l'électrolyte. Si nécessaire ajuster le niveau avec l'électrolyte du fabricant (en général Chlorure de potassium 3M) ;
  - La vérification est faite en utilisant 2 tampons aux choix dont la fourchette inclue le pH désiré.
- Choisir deux tampons pour l'étalonnage et utiliser-les par ordre croissant (les tampons choisis ne dépasseront pas 04 points de pH en intervalle) ;
- Rincer l'électrode avec de l'eau purifiée puis essuyer l'électrode avec un kleenex type approprié. Immerger l'électrode dans le premier tampon et commencer la mesure. A la fin, rincer l'électrode avec de l'eau purifiée puis essuyer l'électrode avec un kleenex

type approprié. Immerger l'électrode dans le deuxième tampon et commencer la mesure. A la fin, rincer l'électrode avec de l'eau purifiée puis essuyer l'électrode avec un kleenex type approprié.

- A la fin, les critères d'acceptation sont de **90 à 105 %** pour la pente.
- Au cas où la vérification est acceptée, vérifier la performance du pH mètre avec un tampon qui se trouve dans la fourchette des tampons utilisées pour la vérification. Pour satisfaire la vérification, le pH obtenu doit se situer dans les limites théoriques marquées sur le flacon des tampons avec une tolérance acceptable de **0.05**.

### **3.8.3 Dosage des médicaments.**

### **3.8.4 Chromatographie sur Couche Mince (CCM)**

La chromatographie est une technique de séparation des constituants d'un mélange, basée sur leurs affinités respectives pour une phase stationnaire et une phase mobile. La Chromatographie sur Couche Mince (CCM) est l'une des chromatographies les plus faciles à mettre en œuvre. Elle est utilisée en général dans un but analytique qualitatif.(27)

La chromatographie sur couche mince s'effectue généralement sur une fine couche de silice, de l'oxyde d'aluminium ou de la cellulose (phase stationnaire) déposée sur un support. Le mélange à étudier est ensuite posé à l'aide d'un capillaire (pipette Pasteur par exemple ou micropipette) à environ 1 cm du bord puis placé dans une cuve contenant l'éluant. Le niveau de l'éluant devant être en dessous du produit déposé. La cuve de chromatographie est ensuite refermée par un couvercle.

L'éluant migre sur la plaque de silice par capillarité et entraîne les composés du mélange étudié. Si les vitesses de migration des composés sont différentes, ils seront séparés, Il y a plusieurs façons d'identifier les endroits où se trouvent les produits ainsi séparés : La plaque de chromatographie est lue directement si les composés sont visibles (colorés), ou placée sous une lumière UV s'ils sont fluorescents. Ils peuvent également être révélés en pulvérisant un révélateur qui réagira chimiquement avec les produits (en les détruisant) et dont le résultat sera coloré. (Ex : une solution d'acide sulfurique puis chauffé dans une étuve).

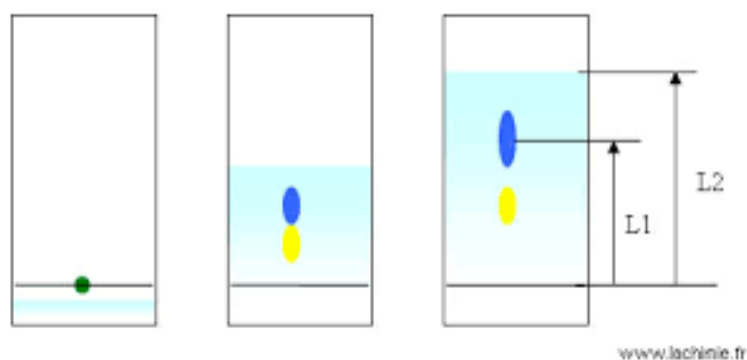


Figure 6 : Illustration du fonctionnement d'une CCM

Nous déterminerons ensuite, le rapport frontal  $R_f = L_1/L_2$ , ce dernier étant le rapport entre la distance parcourue par le soluté, divisé par la distance parcourue par le front du solvant. Ce paramètre, nous informera sur la bonne séparation des composés.(28)

### 3.8.5 Dosage par spectrophotométrie dans l'UV-visible

**Principe :** La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution. Plus cette espèce est concentrée, plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la loi de Beer-Lambert. L'absorbance est une valeur positive.

La relation de Beer-Lambert décrit que, à une longueur d'onde  $\lambda$  donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à la concentration des espèces de la solution et à la longueur du trajet optique (distance sur laquelle la lumière traverse la solution). Alors, pour une solution limpide contenant une seule espèce absorbante :

$$A(\lambda) = \varepsilon(\lambda) \cdot L \cdot C$$

- $A(\lambda)$ : est l'absorbance de la solution considérée pour une lumière monochromatique de longueur d'onde  $\lambda$ . C'est une grandeur positive, sans unité, prenant en général des valeurs comprises entre 0 (milieu totalement transparent) et quelques unités aux maximums.
- $\varepsilon(\lambda)$  (lettre grecque epsilon minuscule) : est le coefficient d'extinction molaire, il dépend de la longueur d'onde mais aussi du solvant, du soluté responsable de l'absorption, de la température et dans une moindre mesure de la pression. Son unité est le litre par mole et par centimètre ( $L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$ )

- **L** : est la longueur du trajet parcouru par le rayonnement dans la solution, ce qui correspond à l'une des dimensions du récipient. Son unité est le centimètre (cm)
- **C** : est la concentration de l'espèce chimique dissoute responsable de l'absorption du rayonnement, elle s'exprime en mole par litre ( $\text{mol.L}^{-1}$ )

La spectrophotométrie UV visible utilise des longueurs d'onde incluse dans le domaine ultra-violet et le domaine du visible. Les mesures sont réalisées dans :

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

On détermine la concentration d'une substance en mesurant l'absorption relative de la lumière par rapport à celle d'une substance de concentration connue. En analyse spectrophotométrique, on utilise une lumière monochromatique. (29)

Ces méthodes d'analyse sont intéressantes car elles permettent de travailler sur de faibles quantités de substances. Elles s'appliquent à un très grand nombre de dosages.

### **Mode opératoire :**

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



- **Sample Reads** : utilisé uniquement pour déterminer l'absorbance à une longueur d'onde fixée. Utilisé pour faire uniquement un dosage d'un échantillon ;
- **Advanced Reads** : utilisé uniquement pour déterminer l'absorbance à une longueur d'onde fixée. Utilisé pour faire un dosage de plusieurs échantillons ;
- Mettre les paramètres de méthode si nécessaire à l'aide de SETUP,
- Mettre la cuve contenant le blanc, faire le zéro et cliquer sur ok, puis mettre la cuve contenant l'échantillon. Lancer l'analyse en appuyant sur Start ou Read. Ecrire dans file Name le nom de la molécule, le numéro de l'échantillon puis cliquer sur save.
- Dans la fenêtre qui s'ouvre, renseigner sample name, le nom de la molécule, le numéro de l'échantillon puis cliquer sur ok puis finish.
- Le résultat des absorbances et des pics apparaisse à gauche de l'écran.
- Pour enregistrer les résultats, cliquer sur print qui se situe en bas et à gauche de la même fenêtre.
- Dans la nouvelle fenêtre qui s'ouvre cliquer sur ok et ensuite écrire le nom de la molécule et le numéro de l'échantillon dans la nouvelle fenêtre qui s'ouvre et enfin cliquer sur Save.
- A la fin les résultats apparaissent sur l'écran (L'absorbance idéale est entre 0,4 et 0,9. Faire des dilutions nécessaires et recalculer en tenant compte de la dilution) ;
- Renseigner le registre d'utilisation du spectrophotomètre UV-Visible ;
- Sauvegarder les résultats dans l'ordinateur et imprimer ;
- Pour fermer éteindre l'ordinateur puis le spectrophotomètre.

**Calcul de la teneur en principe actif : T** [18]  $T = \frac{P_s \times D_{oe} \times D_e}{D_s \times D_{os} \times P_e} \times PM$

Ps : prise d'essai du standard (mg) ;

Doe : densité optique moyenne de l'essai ;

Dos : densité optique du standard ;

De : dilution de l'essai ;

Pe : prise d'essai en mg ;

PM : poids moyen en mg de comprimé.

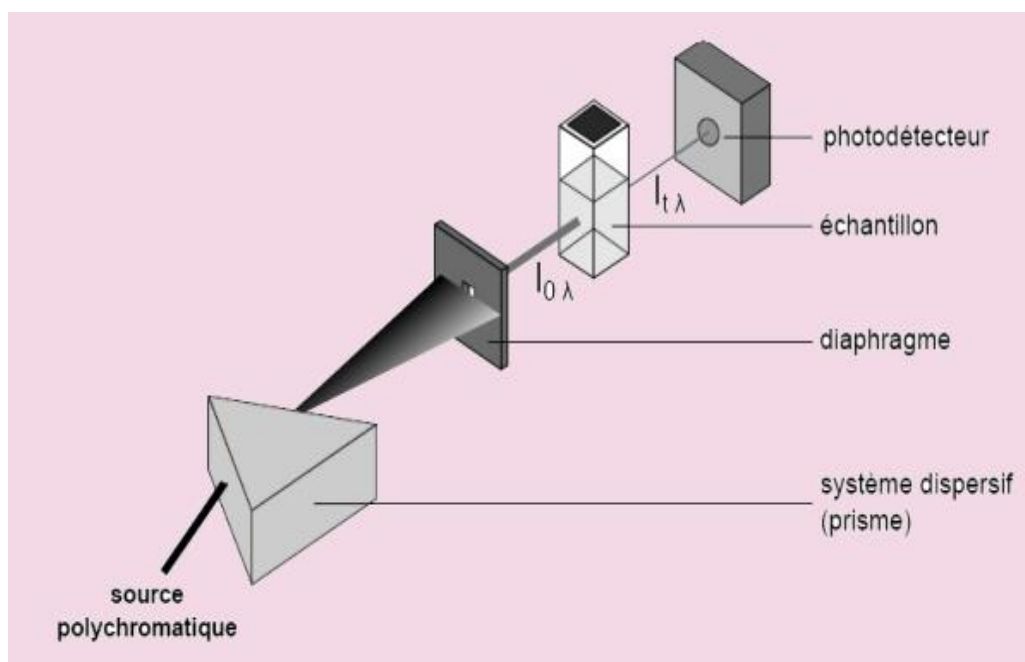


Figure 7: Principe de fonctionnement d'un spectromètre UV-visible (30)

### 3.8.6 Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une technique de séparation utilisée pour purifier, identifier et quantifier d'un ou de plusieurs composés d'un échantillon liquide, la grande précision de la chromatographie liquide permet le dosage de composés même à l'état de traces.

Cette technique est basée sur la migration progressive des composants dans une colonne analytique, supportant les hautes pressions, avec des vitesses moyennes différentes, créant ainsi une séparation de ces composants selon les affinités pour la phase stationnaire et la phase mobile.

Cette technique chromatographique est très utilisée dans plusieurs domaines : industriels, pharmaceutiques, vétérinaires, environnementale et dans la biologie.(31)

L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (appelée phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire de fine granulométrie (les "grains" sont de très petite taille). Le débit d'écoulement de la phase mobile est élevé ce qui entraîne une augmentation de la pression dans le système. Ce débit élevé diminue le temps nécessaire pour séparer les composants le long de la phase stationnaire. La fine granulométrie de la phase stationnaire permet une meilleure séparation des composants. En effet, pour un même volume de phase stationnaire, la surface d'échange augmente si les "grains" qui la composent sont de diamètre plus petit. Les pics obtenus sont plus étroits donc la résolution est améliorée (les pics sont bien

séparés, on peut donc bien les différencier), le seuil de détection est également plus bas (des pics étroits et hauts sont plus faciles à isoler du bruit de fond que des pics larges et bas). La combinaison de ces attributs - rapidité et résolution élevées - conduit à l'appellation « haute performance ».

Les solvants utilisés sont des combinaisons miscibles d'eau et de divers liquides organiques (alcools, acétonitrile, dichlorométhane, ...).

Souvent, la composition de la phase mobile est modifiée au cours de l'analyse, c'est le mode dit "gradient" ou "élution graduée" (en opposition au mode "isocratique", pour lequel la composition de la phase mobile reste la même tout au long de l'analyse). Par exemple, sur une colonne apolaire, en utilisant un mélange eau/méthanol comme phase mobile, les composants les plus hydrophobes sont élués avec une concentration élevée en méthanol alors que les composants plus hydrophiles sont élués préférentiellement avec une concentration faible en méthanol.(32)

La chromatographie liquide à haute performance a plusieurs avantages comme :

- Un meilleur échange entre les deux phases,
- Une meilleure séparation (meilleure efficacité)
- Une analyse rapide (quelques minutes < 1 heure)
- Simplification des manipulations en utilisant différents détecteurs en ligne

#### **Mode opératoire :**

##### **▪ Préparation de l'analyse**

- Préparations des solutions : Les solutions sont préparées conformément aux monographies. Les réactifs solides et liquides sont respectivement de grade analytique et HPLC. Les solutions sont filtrées si nécessaire par un filtre 0,45 µm.
- La phase mobile est correctement filtrée et dégazée au bain à ultrasons avant leur utilisation.
- L'eau utilisée pour l'HPLC doit être ultrapure de faible conductivité (Total Organique Carbone < 20 ppb or µg/L ; Résistivité >14 MΩ.cm megaOhm.cm).
- Les voies des phases mobiles sont purgées correctement afin d'éviter les bulles d'air dans le système.
- La colonne est suffisamment équilibrée avec la phase mobile jusqu'à ce que la ligne de base soit rectiligne et proche de zéro.
- La verrerie utilisée doit être propre et toujours rincée à l'eau ultrapure.

##### **▪ Exécution de l'analyse**

- L'analyse est exécutée conformément à la monographie. La monographie précise le débit, le volume d'injection, la longueur d'onde et si nécessaire la température des colonnes. Le temps d'analyse est donné ou déterminé par l'analyse.
- Sauf indication contraire le test de suitability du système à savoir la résolution, le Tailing factor (facteur d'étalement) et la Relative Standard déviation (Ecart-type relative), est pratiqué avant chaque analyse sur les solutions de référence. Lorsque le test de suitability échoue aucune analyse ne doit être effectuée sans démontrer la cause de l'échec.
- L'équipement HPLC est manipulé conformément à son mode opératoire approuvé.
- La séquence est programmée conformément au mode opératoire sauf indication contraire
- Pendant l'analyse, l'analyste inspecte la pression de la pompe, la ligne de base et d'éventuelles fuites et dépôts de sels.
- **Calcul de la teneur en principe actif**
- Le résultat définitif lorsqu'on effectue un dosage est exprimé en pourcentage sauf indication contraire et est obtenu en utilisant la formule suivante :

$$R (\%) = \frac{\text{Surface moyenne échantillon} \times \text{Concentration référence} \times 100}{\text{Surface moyenne référence} \times \text{Concentration échantillon}}$$

Lorsqu'on souhaite effectuer une identification, sauf indication contraire, le pic de l'échantillon ne s'écarte, de celui de la référence de  $\pm 0,5$  minutes (30 secondes). (33)

phase polaire normale	solvants classes par polarité croissante	phase à polarité inversée
	hexane toluène trichlorométhane dichlorométhane éther acétate d'éthyle acétonitrile méthanol eau	

Figure 8: Pouvoir d'élution de la phase mobile en HPLC (34)

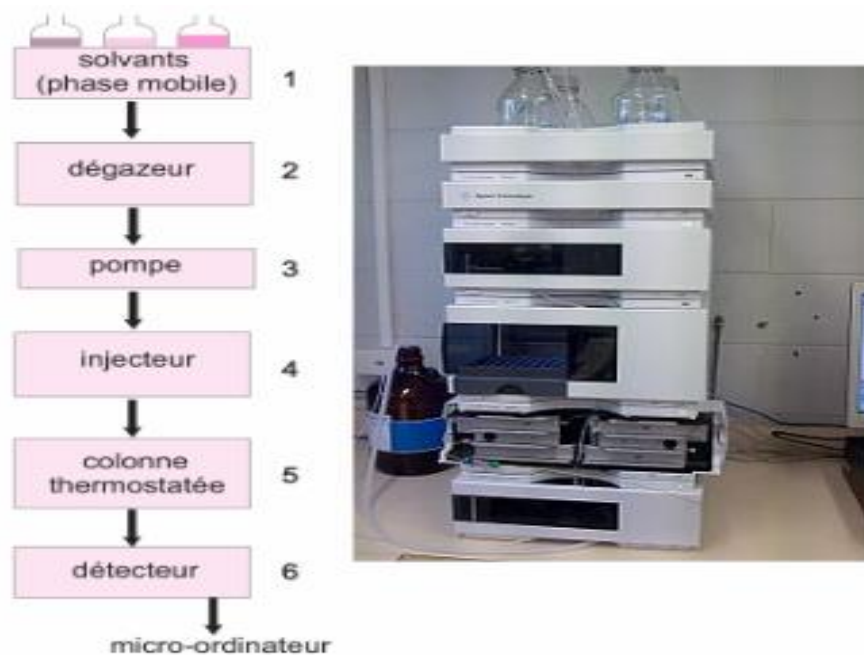


Figure 9 : Schéma des composants d'un HPLC (34)

### 3.8.7 La Titrimétrie ou Titrage

C'est une technique de dosage utilisée en chimie analytique pour déterminer la concentration d'une espèce chimique en solution. C'est une méthode de dosage destructive, dont le principe est de déterminer la concentration d'une espèce chimique *A* en solution en la consommant entièrement en versant progressivement une solution titrante *B*, de concentration connue, à l'aide d'une burette graduée.

La méthode de titrage la plus utilisée est la volumétrie ou titrage volumétrique. Elle consiste à utiliser une solution de concentration connue (Titrant) pour neutraliser une espèce contenue dans la solution inconnue (espèce titrée). Dans le cas des titrages acide-bases : on fait couler goutte à goutte un acide dans un volume déterminé de base. Ainsi les réactifs réagissent mol à mol. Le point de neutralisation est connu grâce à un indicateur coloré ajouté dans la solution inconnue. Cet indicateur change de couleur au moment de la neutralisation ou grâce à une variation de potentiel ou pH (mesuré au moyen d'une électrode trempant dans la solution inconnue ou espèce titrée). (35) Le titrage base-acide est possible aussi.

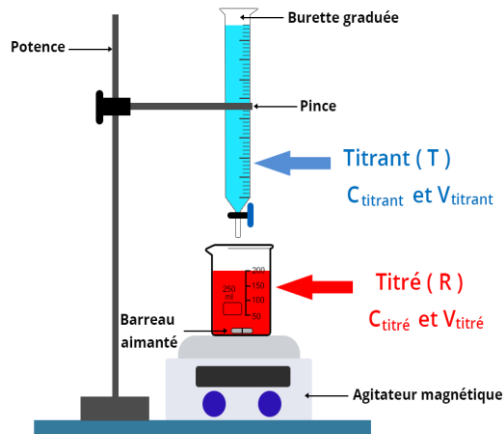


Figure 10: Illustration du titrage (36)

La réaction entre  $A$  et  $B$  est la réaction support du titrage  $a \times A + b \times B \rightarrow c \times C + d \times D$ .

Elle doit être rapide, totale et unique.

À l'équivalence, les deux espèces  $A$  et  $B$  ont été introduites en proportions stœchiométriques, et on écrit alors la relation à l'équivalence :

$$\frac{c_A \times V_A}{a} = \frac{c_B \times V_{B(eq)}}{b}$$

L'équivalence est détectable selon plusieurs méthodes (conductimétrique, pH-métrique, colorimétrique), dont le choix dépend du titrage effectué.

## **4. METHODOLOGIE**

### **4.1 Cadre d'étude**

Notre étude s'est déroulée au Laboratoire National de Santé (LNS) sis à Darsalam, intersection des Rues 569 et 618, porte 442. Le LNS a été créé conformément à l'article 2 de l'ordonnance N°00-040/P-RM du 20 septembre 2000 portant création du LNS-EPST (Etablissement Public à Caractère Scientifique et Technologique).

### **4.2 Type d'étude et période d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective analytique de la qualité du Diazépam injectable prélevé dans les centres de santé et officines privées au Mali. L'étude s'est déroulée d'Avril 2022 à Avril 2023.

### **4.3 Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude les différents lots du Diazépam injectable prélevé dans les centres de santé et Officines privées du Mali au cours de l'année 2022.

### **4.4 Critères de non inclusion**

Les lots de diazépam injectable périmés ainsi que les autres formes galéniques ne font pas parties de notre étude.

### **4.5 Méthode d'échantillonnage**

Notre échantillonnage est constitué de 109 échantillons. Il a porté sur les formes injectables du Diazépam disponibles dans les officines privées et établissements de santé lors des missions de prélèvements. Les prélèvements ont été effectués de manière aléatoire, essentiellement dans le district de Bamako, dans les régions de Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Ménaka, et Kidal. Tous les échantillons prélevés ont été étiquetés et codifiés selon le plan d'échantillonnage du LNS. Un formulaire de collecte d'échantillons a été renseigné pour chaque échantillon comprenant les informations suivantes :

- La date de prélèvement ;
- Le lieu de prélèvement ;
- La quantité prélevée ;
- La désignation du produit ;
- La forme galénique ;
- Le numéro de lot ;
- Le dosage en principe actif ;
- La date de fabrication ;

- La date de péremption ;
- Le laboratoire de fabrication ;
- Le statut règlementaire ;
- Et le pays d'origine du produit ;
- Conditions de stockage/climatiques sur le site/point d'échantillonnage (température et humidité, l'indication des conditions pendant la journée uniquement est acceptable, commentaires sur l'adéquation des locaux où les produits sont stockés sur le site particulier.

Les échantillons prélevés ont été emballés, transportés et stockés de manière à éviter toute détérioration ou contamination et transportés dans leur récipient d'origine et conformément aux instructions de stockage du produit concerné et cela, du site de collecte jusqu'au LNS

Ces échantillons ont été stockés dans l'échantillothèque du LNS à une température < 25°C, à l'abri de la lumière, puis testés dans les délais de péremption conformément aux Bonnes Pratiques de Stockage.

La réticence de certains agents de santé lors des prélèvements, les lourdeurs administratives pour avoir l'accord avant les prélèvements et la taille de l'échantillonnage sont les difficultés ou limites de notre étude.

#### **4.6 Techniques d'analyse**

Pour l'analyse des échantillons, les techniques de dosage utilisées sont celles reconnues par les Pharmacopées américaine et britannique.



Tableau II : Instruments, réactifs, appareillage et référence.

METHODES	INSTRUMENTS	REACTIFS	APPAREILS	REFERENCES
CCM	Bécher, fiole jaugée, Vial, erlenmeyer, pipette graduée, pipette jaugée, pro pipette, tube capillaire, pince, pissette, etc.	Ammonium, acétate d'éthyle, méthanol	Plaque CCM Lampe à rayonnement	Minilab® du GPHF
Spectrophotométrie UV		Chloroforme Sulfate de sodium anhydre 'acide sulfurique méthanolique	Spectrophotomètre ultraviolet (UV Agilent Cary 60)	Pharmacopée Britannique
HPLC		Tolualdehyde Débit 1,4 Colonne C18 Facteur <b>Tailing</b> <b>≤ 2,5</b> Résolution : 3,5	HPLC Agilent 1200	Pharmacopée Américaine
pH, couleur		Tampons 2,4,7	pH-mètre INOLAB	Pharmacopée Américaine

## **4.7 Méthodes d'analyse utilisées**

### **4.7.1 Examen visuel**

Les emballages primaires et secondaires des différentes marques ont soigneusement examiné pour vérifier les informations requises, telles que le nom du produit, l'adresse du fabricant, les dates de fabrication, les numéros de lot, la date de péremption, la quantité d'actifs de principe, le numéro d'enregistrement.

### **4.7.2 Aspects physico-chimiques**

#### **4.7.2.1 Aspects organoleptiques**

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

#### **4.7.2.2 Détermination du volume moyen**

La Pharmacopée Américaine (37) précise que le volume moyen est utilisé pour fournir l'assurance que les liquides oraux, lorsqu'ils sont transférés du contenant d'origine, fourniront le volume de forme posologique déclaré sur l'étiquette. Le volume moyen de liquide obtenu à partir des 10 contenants n'est pas inférieur à 100% et le volume de tout récipient est inférieur à 95% du volume déclaré dans l'étiquetage.

#### **4.7.2.3 Détermination du PH**

Le pH-mètre a été étalonné avec des solutions tampons étalons de pH 2,0, 4,0, 7,0. Le contenu de 5 ampoules a été vidé dans un bécher. Le pH a été mesuré en insérant l'électrode du pH-mètre dans la solution médicamenteuse et la lecture a été prise après stabilisation. Cela a été fait en double et la procédure a été répétée pour chaque échantillon. Le pH doit être compris entre 6,2 et 6,9. (38)

### **4.7.3 Identification**

Pour l'identification de principe actif, nous avons utilisé les kits Minilab® du GPHF. La tache obtenue à partir de la solution d'essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance à celle du chromatogramme obtenu avec la solution étalon selon la formule :  $\%Rf = (RfStd - RfEch) / RfStd * 100 \leq 5\%$ .(6)

#### 4.7.4 Dosage

##### 4.7.4.1 Spectrophotométrie UV-Visible

La teneur en principe actif de chaque échantillon a été déterminée à l'aide d'un spectrophotomètre ultraviolet (UV Agilent Cary 60), selon la méthode décrite par la Pharmacopée Britannique. (38) À un volume contenant 10 mg de diazépam, ajouter 20 mL de tampon phosphate mixte pH 7,0 et extraire avec quatre quantités de 20 mL de chloroforme, en faisant passer chaque extrait dans les mêmes 5 g de sulfate de sodium anhydre. Mélanger les extraits de chloroforme, diluer à 100 mL avec du chloroforme et mélanger. Évaporer 10 mL à sec dans un courant d'azote, dissoudre le résidu dans 25 mL d'acide sulfurique méthanolique 0,05M, mélanger et mesurer l'absorbance de la solution obtenue au maximum à 368 nm. Calculer la teneur en  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  en prenant 151 comme valeur de A (1%, 1 cm) au maximum à 368 nm.

##### 4.7.4.2 Chromatographie Liquide à Haute Performance

La teneur en principe actif des échantillons a été déterminée par Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC Agilent 1200), selon la méthode décrite par la Pharmacopée Américaine. (39)

**Procédure :** injectez séparément des volumes égaux (entre 10  $\mu$ L et 20  $\mu$ L) de la préparation standard et de la préparation du test dans le chromatographe, enregistrez les chromatogrammes et mesurez les réponses pour les pics principaux. Calculez la quantité, en mg, de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  dans chaque ml de l'injection prise par la formule :  $50(C/V)(RU/RS)$  dans laquelle C'est la concentration, en mg par ml, de diazépam USP RS dans la préparation standard, V est le volume, en ml, de l'injection prise, et RU et RS sont les rapports des réponses maximales du diazépam à celles de p -tolualdéhyde obtenu à partir de la préparation du test et de la préparation standard, respectivement.(37)

#### 4.8 Outils de traitement et saisie des données

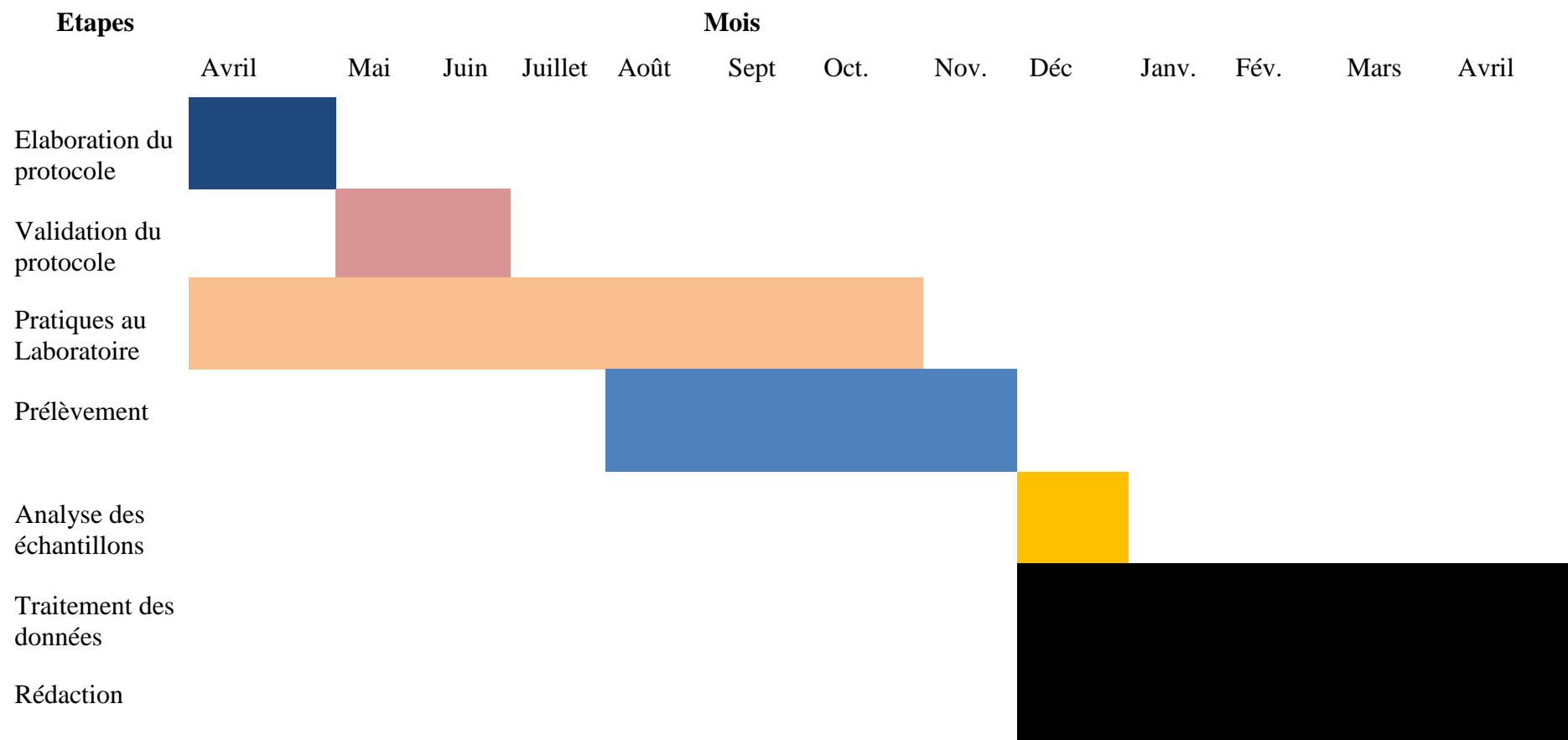
Les données ont été saisies dans un fichier Excel 2013 (base des données), puis exportées dans le logiciel SPSS version 2020 pour une analyse statistique.

#### 4.9 Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été conçu selon les règles de déontologie de la faculté de pharmacie du Point-G (FAPH/USTTB) et selon les bonnes pratiques de laboratoire en vigueur au LNS.

#### Chronogramme d'étude

Tableau III: Diagramme de Gantt



## 5. RESULTATS

Résultats selon l'échantillonnage :

Notre étude a porté sur 109 échantillons, prélevés de façon aléatoire et selon leur disponibilité lors de la collecte. Les tableaux ci-dessous illustrent les résultats obtenus.

Tableau IV : Répartitions des échantillons selon les régions de prélèvements

Au total 109 échantillons ont été prélevés dans 9 régions géographiques du Mali.

Régions	Effectif	Pourcentage
BAMAKO	46	42,2
SEGOU	16	14,7
MOPTI	14	12,8
SIKASSO	11	10,1
KAYES	8	7,3
KOULIKORO	8	7,3
TAOUDENIT	3	2,8
KIDAL	2	1,8
MENAKA	1	0,9
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100,0</b>

Bamako représente la région avec le plus grand taux de prélèvements soit 42,2%

Tableau V: Répartitions des échantillons selon le nom sur la boîte

Noms de médicaments	Fréquence	Pourcentage
DIAZEPAM	67	61,5
DIAZEPAM Renaudin	21	19,3
NOTIUM	18	16,5
MERFTZ	2	1,8
VALIUM ROCHE	1	0,9
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100%</b>

Diazépam représente 61,5% des noms de marque prélevés.



Figure 11 Exemple d'échantillons du même lot mais de packaging différent.

Tableau VI: Répartitions des échantillons selon les secteurs de prélèvements

Secteur	Effectif	Pourcentage
Centre de santé publique	47	43,1
Officines Privées	62	56,9
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100,0</b>

Les Officines privées représentent 56,9% des échantillons.

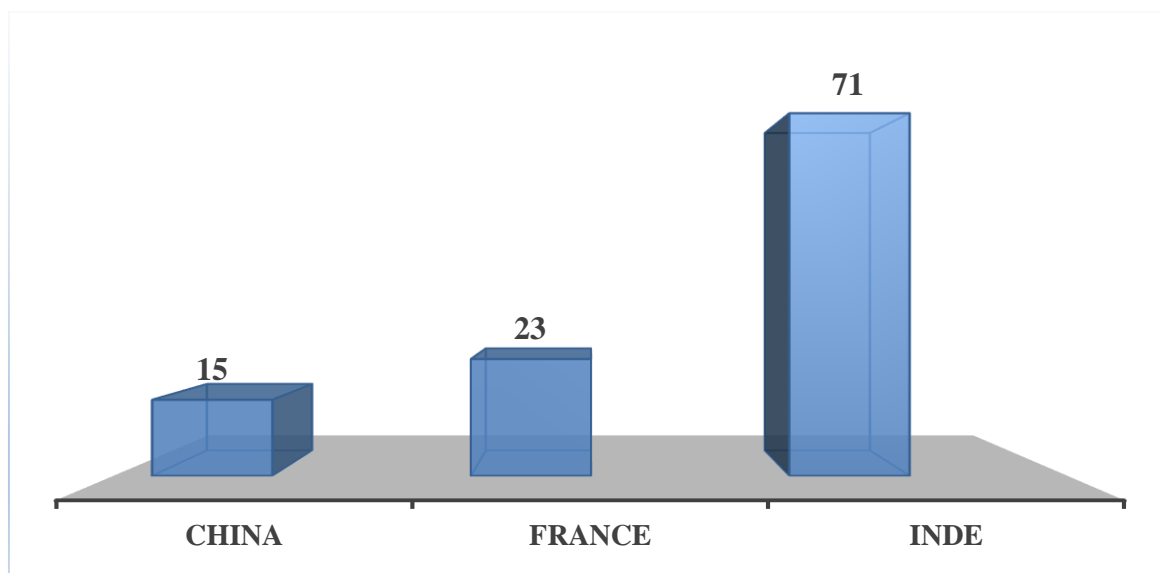


Figure 12 : Répartitions des échantillons selon les pays fabricants.

L'INDE est le pays fabricant le plus représenté avec 65,1% suivi de la FRANCE 21,1%

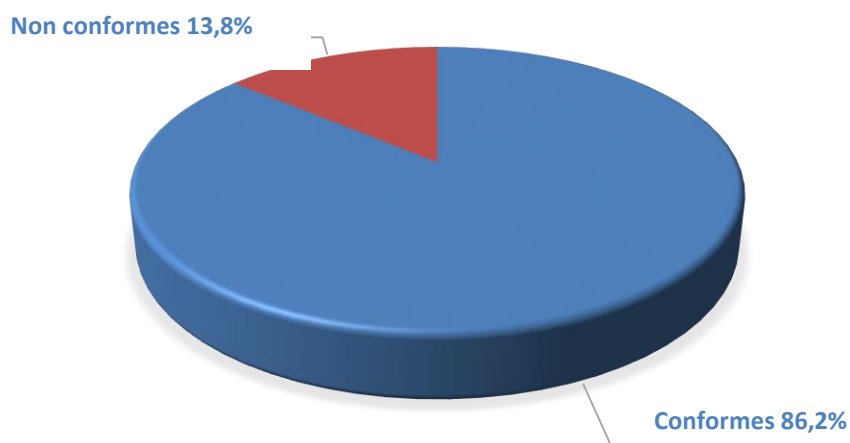


Figure 13: Répartitions des échantillons selon la conformité du pH.

Sur 109 échantillons 15 avaient un pH non conforme soit 13,8%

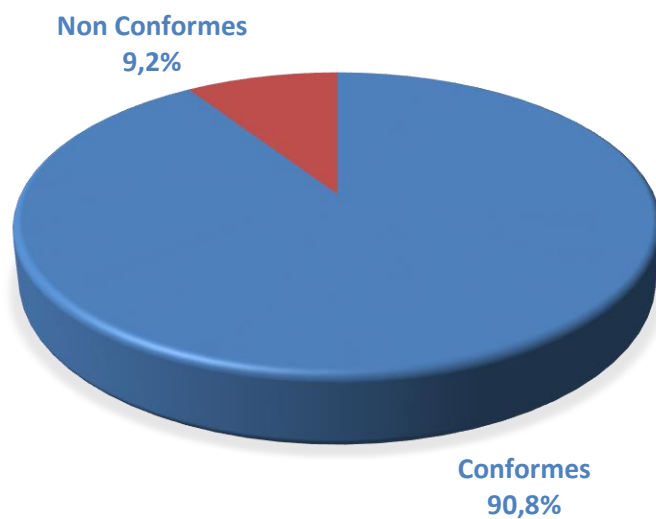


Figure 14: Répartitions des échantillons selon la conformité à la CCM.

Pour la CCM 10 échantillons étaient non conformes soit 9.2%

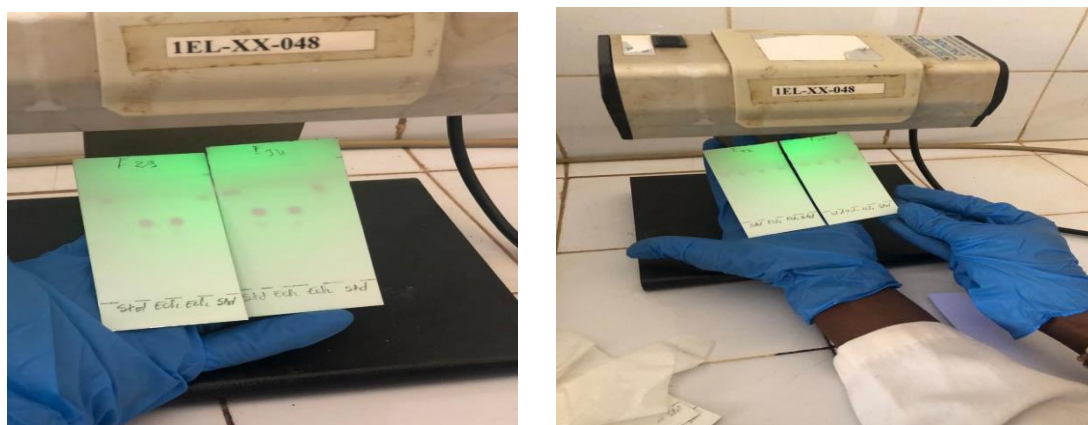


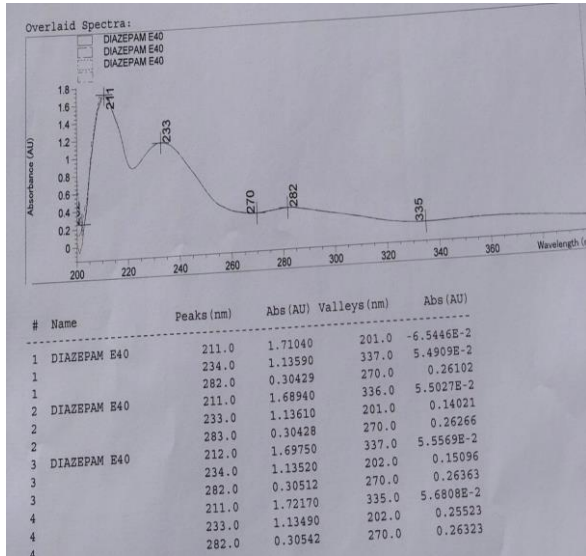
Figure 15: A CCM échantillon non conforme B- CCM d'un échantillon conforme

Tableau VII: Situation globale des échantillons selon l'analyse par spectro UV-Visible.

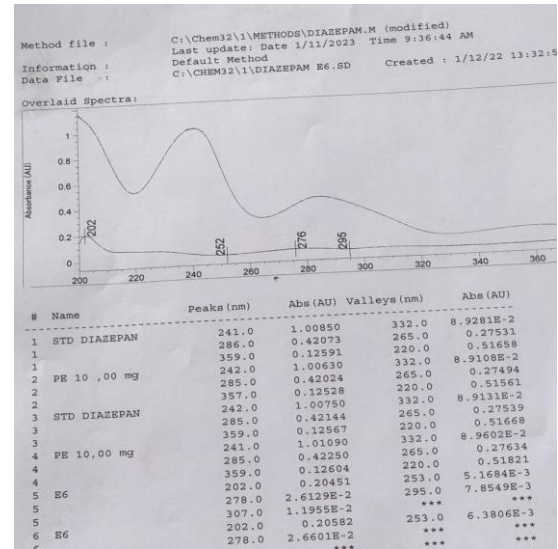
Résultat	Effectif	Pourcentage
Conformes	94	86,2
Non Conformes	15	13,8
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100,0</b>

Par la méthode spectro UV-Visible 15 échantillons soit 13,8% étaient non conformes.





**A- Spectre d'un échantillon conforme.**

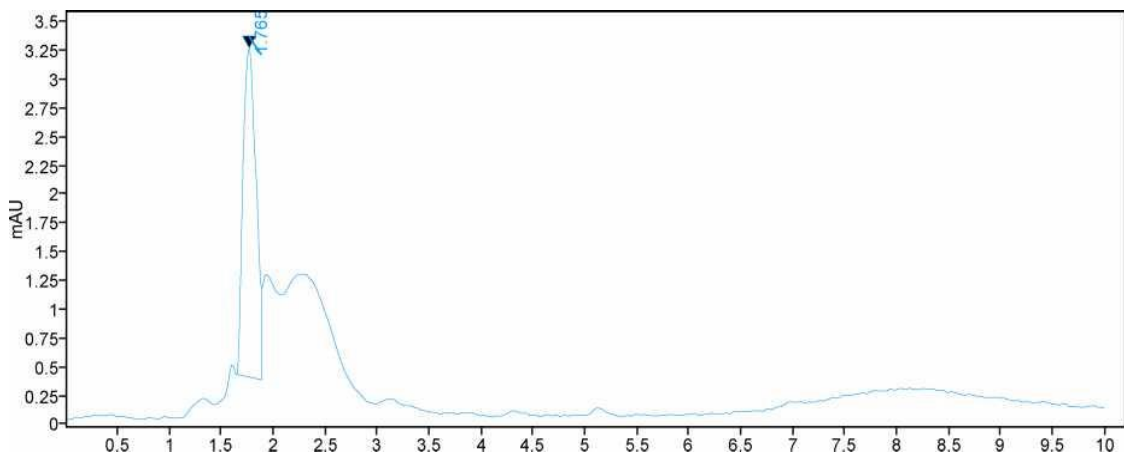


**B- Spectre d'un échantillon non conforme.**

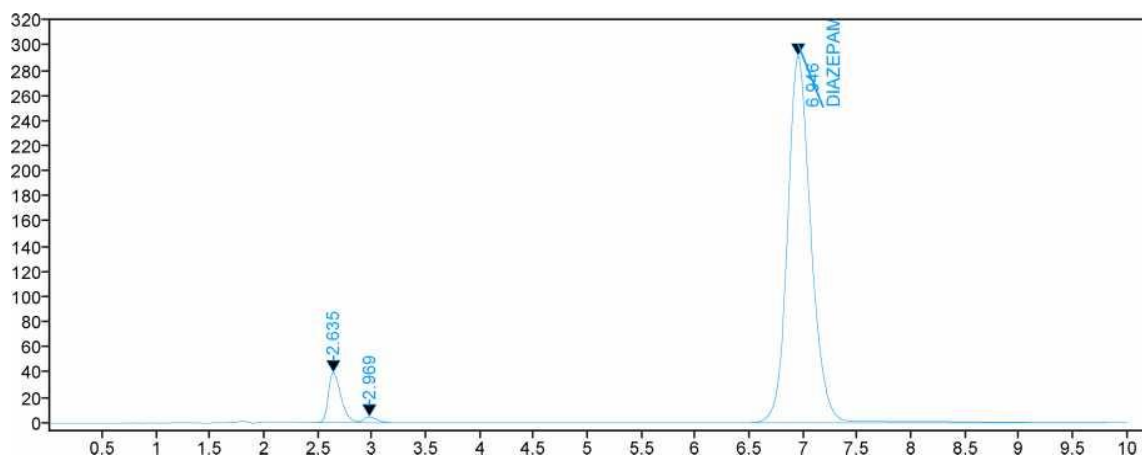
Tableau VIII: Situation globale des échantillons selon l'analyse par HPLC.

Résultat	Effectif	Pourcentage
Conforme	94	86,2
Non Conformes	15	13,8
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100,0</b>

La méthode HPLC a révélé que 15 échantillons étaient non conformes soit 13,8%



**A- Chromatogramme d'un échantillon non conforme (HPLC)**



**B- Chromatogramme d'un échantillon conforme**

Tableau IX : Temps de Rétention et Surfaces du pic du Diazépam.

<b>Injection</b>	<b>RT</b>	<b>Area</b>	<b>Tailing Factor</b>
1	6.946	4457.472	1.15
2	6.955	4343.599	1.14
Mean	6.950	4400.536	1.14
StdDev	0.006	80.520	0.01

Tableau X : Situation des produits non conformes par région.

Région	Non Conforme	Pourcentage
<b>BAMAKO</b>	8	53,34
<b>KAYES</b>	0	-
<b>KIDAL</b>	0	-
<b>KOULIKORO</b>	3	20
<b>MENAKA</b>	0	-
<b>SEGOU</b>	2	13,34
<b>MOPTI</b>	1	6,66
<b>SIKASSO</b>	1	6,66
<b>TAOUDENIT</b>	0	-
Total	<b>15</b>	<b>100%</b>

Bamako a le taux le plus élevé de non-conformité avec 53,34 % suivie de Koulikoro (20%) et Ségou (13,34%).

Tableau XI : conformité des échantillons selon la provenance.

Pays	Effectif	Conforme	Non Conforme
Inde	71	71	0
France	23	23	0
Chine	15	0	15
Total	<b>109</b>	<b>94</b>	<b>100,0</b>

Tous les échantillons provenant de la Chine étaient non conformes.

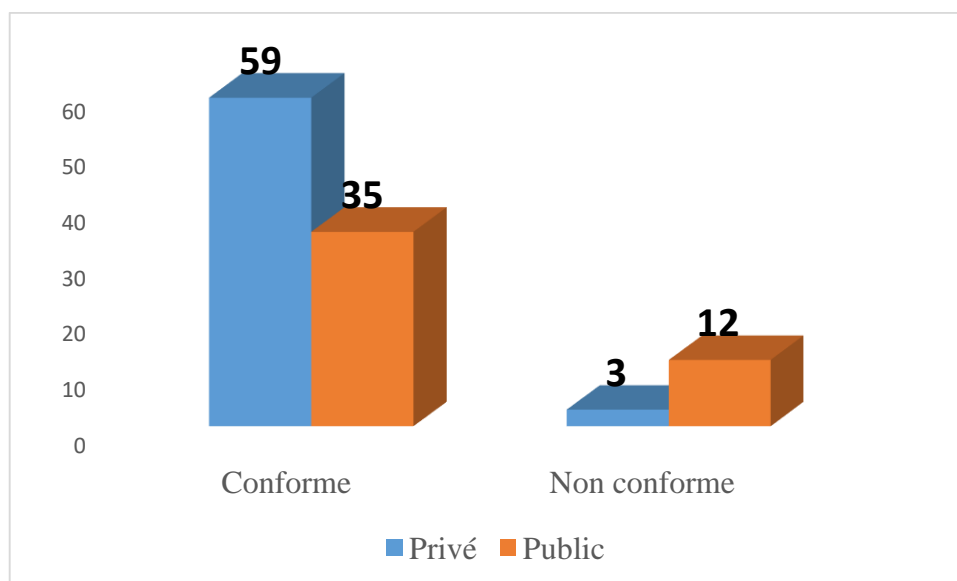


Figure 16: conformité des échantillons par secteur.

Le secteur public représente 80% des non conformités.

## **6. COMMENTAIRE ET DISCUSSION**

### **6.1 Limites de l'étude**

- La non-participation de Gao et Tombouctou ;
- L'indisponibilité du produit dans certains centres de santé ;
- Malgré l'approbation de l'étude par le conseil national de l'ordre des pharmaciens, certains ont catégoriquement refusé de participer à l'étude ;
- La réticence de certains médecins chefs malgré la lettre d'introduction.
- Les fournisseurs des lots de diazépam injectable sont non connus.

### **6.2 Assurance de la qualité des Données :**

La qualité des données a été assurée par la formation des personnes chargées de la collecte des échantillons, par l'utilisation d'un formulaire standard quotidien de collecte des échantillons et par la supervision de l'échantillon et du processus de collecte des données. Toutes les fiches de prélèvement et des résultats sont enregistrés et compilés sur MS Excel, pour l'analyse des données.

Les échantillons non conformes ont fait l'objet d'un traitement hors spécification (OOS) conformément à la procédure POS-014-01 dans son chapitre 6.2.1 qui décrit les résultats hors spécifications et INS-021-01 qui décrit la gestion des résultats hors spécifications. La procédure stipule que tout résultat OOS doit être signalé au responsable du laboratoire qui initie la procédure OOS en collaboration avec le responsable de l'assurance qualité. La procédure décrit les étapes de gestion de l'OOS jusqu'à la rédaction du rapport final confirmant le premier résultat. Toutes les données ont été soumises pour examen et approbation par les fonctions de contrôle qualité du laboratoire conformément à notre procédure POS-011-01, Procédure de contrôle des enregistrements techniques, qui décrit dans son chapitre 6.4 les dispositions spécifiques au certificat d'analyse et de contrôle requis avant l'approbation finale.

### **6.3 Interprétation des données :**

Les médicaments de qualité inférieure peuvent être falsifiés, ou ne répondent aux normes standards. Dans cette enquête, la définition de l'OMS a été utilisée pour classer les médicaments comme "médicaments de qualité inférieure ou falsifiés". Le statut réglementaire des produits a été évalué sur la base de la nomenclature nationale des médicaments en vigueur de la DPM édition 2021.

## 6.4 Évaluation physique : analyse physico-chimique

Lors de l'inspection de l'emballage et des étiquettes des emballages primaire et secondaire des différents échantillons utilisés pour l'analyse, tous les échantillons n'étaient pas conformes aux bonnes pratiques de fabrication. Les emballages d'un même lot et du même fabricant ne sont pas identiques. Tous les échantillons non conformes avaient une couleur blanche. Les résultats obtenus pour l'analyse physico-chimique, le pH et la CCM ont été analysés par rapport aux spécifications USP et BP.

Le pH du produit peut refléter le pH intrinsèque de l'ingrédient pharmaceutique actif. Dans cette étude, tous les échantillons dont le pH n'était pas conforme aux spécifications se sont révélés non conformes aux tests d'essai. La CCM des différents échantillons a montré que sur 109 échantillons, 15 n'étaient pas conformes. Les causes de non-conformité étaient dues à une absence totale de taches impliquant une absence de principe actif.

## 6.5 Analyse de la qualité pharmaceutique

Le volume moyen de tous les échantillons testés était conforme à la spécification de la Pharmacopée Américaine relative à l'uniformité volumique des préparations à dose unique. Ils se situaient entre 90 et 110 %.

La teneur en principe actif a montré que 94 échantillons étaient conformes aux spécifications requises selon la norme de la pharmacopée britannique avec une gamme de contenu médicamenteux allant de 90% à 110%.

## 6.6 Origine et Conformité

### Interprétation des résultats

Notre étude s'est déroulée dans 9 régions du Mali d'Avril 2022 à Avril 2023 dans le but d'évaluer la qualité du diazépam injectable qui circule sur le territoire national. Le financement de l'étude a été assuré par les structures parties prenantes du GTT-PMS et l'USAID/USP-PQM+.

La grande majorité des produits provenaient de l'Inde 65,1%, suivie de la France 21,1% et la Chine 13,8%. Ces résultats sont proches de ceux de Dembélé et *al* selon leur étude: Evaluation of the quality of the main antimicrobial drugs sold in pharmacies in Bamako Mali , qui ont trouvé 44,4%, 23,2% et 15,2% pour l'Inde, la France et la Chine respectivement.(40) Tous les échantillons provenant de la chine étaient non conformes.

Cette étude a révélé que tous les produits étaient non enregistrés. Cela explique le taux élevé de non-conformité obtenu qui est de 13,8%. Ce résultat est proche de celui de Dembélé et al qui ont trouvé un taux de non-conformité de 9%.(6)

Sur les 109 échantillons 56.9% proviennent du secteur privé contre 43,1% du secteur public. Le secteur public représente 80% des échantillons non conformes contre 20% du secteur privé. Cela s'explique par le non-respect du Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels et autres Produits de Santé (SDADME-PS). Le District de Bamako avait les chiffres les plus élevés de non-conformité avec 8 cas soit 53. 33% suivie des régions de Koulikoro avec 20% ; Ségou 13.33% des produits non conformes.

Ces résultats sont proches de ceux de Sidibé et al qui ont constaté que 87,7% provenaient du secteur public et 12,3% du secteur privé(41).

Certains échantillons sont du même lot mais de packaging différent ce qui n'est pas conforme aux bonnes pratiques de fabrication.

En outre tous les échantillons ayant un pH hors spécification avaient une CCM non conforme (sans tache) et un dosage non conforme (UV et HPLC). La sensibilité du spectro UV-Visible étant supérieure à celle de la chromatographie sur couche mince, le spectro UV-visible nous a révélé que certains échantillons conformes selon la CCM, étaient non conformes. L'HPLC a permis de confirmer ce résultat.

Les formes « comprimé » ou suppositoire du diazépam, les régions de Gao et Tombouctou ne sont pas concernés par notre étude.

Les causes de non-conformité étaient dues à une absence totale de principe actif et aux pH non conformes.



## 7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

### 12.1 CONCLUSION

Le diazépam est un puissant sédatif-hypnotique, et c'est l'un des médicaments les plus prescrits au monde. C'est aussi l'une des cinq benzodiazépines les plus utilisées, et une mauvaise utilisation peut entraîner à la fois une dépendance psychologique et / ou une dépendance physique. Son utilisation forte peut être source de falsification et de contrefaçon. Par conséquent, le suivi post-commercialisation est essentiel pour surveiller les changements probables qui peuvent affecter la performance du diazépam.

Selon l'OMS, les médicaments de qualité inférieure est un problème de santé surtout dans les pays en voie de développement où 01 médicament sur 10 est de qualité inférieure. Sur 1500 signalements de cas de produits de qualité inférieure, reçus par l'OMS en 2013, 42% proviennent de l'Afrique Subsaharienne (4). La majorité de ces pays n'ont pas de structures de contrôle qualité adéquate et le personnel qualifiés ce qui favorisent la prolifération des médicaments sous standards.

Les faits de contrefaçon augmentent, et ce, quel qu'en soient l'origine, le lieu de commission de l'infraction, la nature des produits contrefaisants et leur qualité, la nationalité et le profil des auteurs. La contrefaçon augmente partout dans le monde(5).

L'utilisation abusive peut être source de falsification et de contrefaçon. Par conséquent, le suivi post-commercialisation est essentiel pour surveiller les changements probables qui peuvent affecter la performance du diazépam.

Au Mali, une mission de Surveillance Post-marketing des médicaments réalisée au LNS en 2021 dans le cadre du **Programme PQM+** (Promoting the Quality of Medicines) a révélé que tous les échantillons de Diazépam prélevés étaient non enregistrés au Mali et parmi lesquels 27% étaient non conformes ; c'est dans ce sens que nous avons initié notre étude sur tout le territoire national afin d'avoir un échantillonnage plus grand.

Les prélèvements ont été effectués de manière aléatoire dans toutes les régions du Mali sauf Gao et Tombouctou, l'étude visait à évaluer la qualité du diazépam injectable disponible sur le marché. Le Laboratoire National de la Santé nous a servi de cadre pour réaliser cette étude.

Les tests d'assurance qualité ont été effectués sur les échantillons de Diazépam injectable prélevés dans les établissements de santé du Mali en 2022, afin de déterminer leur qualité ont révélé que sur 109 échantillons, 15 étaient non conformes correspondant à 13,8% des

échantillons. Nous pouvons affirmer que 86.2% du diazépam injectable qui circule sur le territoire national est de bonne qualité au regard de notre étude.

Les résultats soulèvent clairement la question de l'enregistrement systématique des médicaments avant leur mise sur le marché, le respect du Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels et autres Produits de Santé mais aussi l'importance du contrôle continu de la qualité et de l'analyse post-commercialisation des médicaments.

La qualité des médicaments est primordiale non seulement pour garantir une efficacité thérapeutique mais aussi pour ne pas créer d'autres dommages aux patients.

## **12.2 RECOMMANDATIONS**

### **❖ AUTORITES NATIONALES DE REGLEMENTATION PHARAMACEUTIQUE (DPM, LNS et IS)**

- Renforcer les activités de contrôle post-commercialisation

### **❖ AU MINISTERE DE LA SANTE**

- Renforcer les capacités des structures nationales de réglementation en ressources humaines qualifiées et matériels.


### **❖ STRUCTURES DE SANTE /ETABLISSEMENTS PHARAMACEUTIQUES.**

- Respecter le Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels et autres Produits de Santé

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Alice Desclaux, Mamadou Badji Marie Ahouanto, Charles Becker. CONCLUSION LE MÉDICAMENT, OBJET CENTRAL DANS L'ÉTHIQUE DES SOINS. 10 VDN Sicap Imitié 3 Lotiss Cité Police Dakar. 2015;12.
2. Palgo DH. L'harmonisation du droit pharmaceutique en Afrique de l'Ouest: le cas de l'UEMOA. 2018;526.
3. La falsification de médicaments [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-falsification-de-medicaments>
4. Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>
5. Duteil, Quentin Q. Les faux médicaments: de la définition à la répression. 22 nov 2022;399.
6. Ousmane DEMBELE, Mody Cissé, Bakary Moussa Cissé, Seydou Moussa Coulibaly, Jacques Dakouo, Patomo Dominique Arama, Benoît Yaranga Koumaré,. Pharmaceutical quality assurance of Diazepam injection at the National Health Laboratory of Mali. 2021 [Internet]. 10 PAGES. Disponible sur: [oxmodamocles@yahoo.fr](mailto:oxmodamocles@yahoo.fr)
7. ONU 2020 Mali [Internet]. UNFPA Mali. 2021 [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://mali.unfpa.org/fr/publications/rapport-annuel-2020-onu-mali>.
8. SISSOKO N. PLAN DECENNAL DE DEVELOPPEMENT SANITAIRE ET SOCIAL (PDDSS) 2014-2023 [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.sante.gov.ml/index.php/2014-11-10-17-29-36/documents-politiques22/item/2210-plan-decennal-de-developpement-sanitaire-et-social-pddss-2014-2023>
9. Bertilsson L. Mechanism of action of benzodiazepines—the GABA hypothesis. *Acta Psychiatr Scand.* 1978;58(S274):19-26.
10. Reynolds DS. The value of genetic and pharmacological approaches to understanding the complexities of GABA(A) receptor subtype functions: the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav.* juill 2008;90(1):37-42.
11. Roy-Byrne PP. The GABA-benzodiazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety. *J Clin Psychiatry.* 2005;66 Suppl 2:14-20.
12. WHO\_TRS\_681\_fre.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41064/WHO\\_TRS\\_681\\_fre.pdf;jsessionid=80A0290FC16E806684C73E9642D29994?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41064/WHO_TRS_681_fre.pdf;jsessionid=80A0290FC16E806684C73E9642D29994?sequence=1)
13. Begert L. Le conditionnement des médicaments: un élément essentiel de protection des patients. :127.
14. BOUROUBA. Généralités sur la Pharmacologie et notions de bases sur les médicaments. 2020.

15. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. L' utilisation des médicaments essentiels: neuvième rapport du comité OMS d'experts ; [le Comité OMS d'Experts de l'Utilisation des Médicaments Essentiels s'est réuni à Genève du 15 au 19 novembre 1999]. Genève: Organisation Mondiale de la Santé. 2000. 69 p. (OMS, série de rapports techniques).
16. Qu'est ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
17. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ordre des pharmaciens de France. Médicaments et contrefaçon /guide du pharmacien. In. (GUIDE DES PHARMACIENS). Disponible sur: [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) [www.ordre.pharmacien.fr](http://www.ordre.pharmacien.fr)
18. OMS (WHO). Les dénominations communes internationales (DCI) [Internet]. 2017 [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/teams/health-product-and-policy-standards/inn/guidance-on-inn>
19. Sylvain K GOH. Etude rétrospective du contrôle de qualité des médicaments au Laboratoire National de la Santé de 2012 à 2019 [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1866/12P02.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. ANSM. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
21. annexe\_dec\_08\_2010\_cm\_uemoa\_0.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: [http://www.uemoa.int/sites/default/files/annexe/annexe\\_dec\\_08\\_2010\\_cm\\_uemoa\\_0.pdf](http://www.uemoa.int/sites/default/files/annexe/annexe_dec_08_2010_cm_uemoa_0.pdf)
22. uemoa\_bulletin\_officiel\_de\_lunion\_ndeg107.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: [http://www.uemoa.int/sites/default/files/bibliotheque/uemoa\\_bulletin\\_officiel\\_de\\_lunion\\_ndeg107.pdf](http://www.uemoa.int/sites/default/files/bibliotheque/uemoa_bulletin_officiel_de_lunion_ndeg107.pdf)
23. Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutique [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: [https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/TRS957\\_annex1\\_FRENCH.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/TRS957_annex1_FRENCH.pdf)
24. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. CONTROLE DE LA QUALITE [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/chapitre\\_1frdefmnd.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/chapitre_1frdefmnd.pdf)
25. Assurance qualité des médicaments.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://apprendre.auf.org/wp-content/opera/13-BF-References-et-biblio-RPT-2014/Assurance%20qualit%C3%A9%20des%20m%C3%A9dicaments.pdf>
26. Etiquetage et informations sur le médicament (spécialité pharmaceutique) - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de->

- sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/etiquetage-et-informations-sur-le-medicament-specialite-pharmaceutique
27. Analyse d'un produit par C.C.M Chromatographie sur Couche Mince [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://dlecorgnechimie.fr/wp-content/uploads/2014/11/CCM.pdf>
  28. Differentes methodes de Chromatographie.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2019/Chromatographie.pdf>
  29. Meziti H cours spectroscopie L3 B.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/BIOCH/Dr%20Meziti%20H%20cours%20spectroscopie%20%20L3%20B.pdf>
  30. CultureSciences-Chimie [Internet]. [cité 29 août 2022]. Introduction à la spectroscopie UV-Visible. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-analytique/spectroscopies/introduction-a-la-spectroscopie-uv-visible>
  31. HPLC - Chromatographie liquide à haute performance [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/hplc-chromatographie-liquide-haute-performance.html>
  32. Techno-Science.net [Internet]. [cité 21 sept 2022].  Chromatographie en phase liquide à haute performance - Définition et Explications. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Chromatographie-en-phase-liquide-a-haute-performance.html>
  33. cours chromatographie liquide en haute performance.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: [https://www4.ac-nancy-metz.fr/physique/liens/Jumber/pdf\\_chimie/HPLC.pdf](https://www4.ac-nancy-metz.fr/physique/liens/Jumber/pdf_chimie/HPLC.pdf)
  34. ADMINISTRATEUR. Chromatographie Liquide Haute Performance HPLC [Internet]. Chimie Analytique. 2020 [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://chimieanalytique.com/chromatographie-liquide-haute-performance-hplc/>
  35. L. Lopes, «Réactions « totales » en solution aqueuse», dans Bulletin de l'union des physiciens, vol. 99, no 872 (1), Mars 2005, p. 385-396 [ texte intégral ]. La titrimétrie ou titrage est une technique de dosage utilisée en chimie analytique pour déterminer la concentration d'une espèce chimique en solution. Disponible sur: <http://www.chimie-analytique.wikibis.com/index.php>
  36. Chimactiv - Ressources pédagogiques numériques interactives dans l'analyse chimique de milieux complexes [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <http://chimactiv.agroparistech.fr/fr/bases/titrage/mode-operatoire>
  37. US Pharmacopeia (USP) [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.usp.org/>
  38. Home - British Pharmacopoeia [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacopoeia.com/>

39. USP-NF Diazepam Injection [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur:  
[https://online.uspnf.com/uspnf/document/1\\_GUID-00C17D36-8C6D-498A-8059-5AA02450E633\\_3\\_en-US?source=TOC](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-00C17D36-8C6D-498A-8059-5AA02450E633_3_en-US?source=TOC)
40. Dembélé O, Cissé B, Cissé M, Coulibaly S, Dakouo J, Cissé N, et al. Evaluation of the quality of the main antimicrobial drugs sold in pharmacies in Bamako (Mali) according to a risk-based sampling. *J Drug Deliv Ther.* 15 juin 2022;12:154-9.
41. Atemnkeng MA, De Cock K, Plaizier-Vercammen J. Quality control of active ingredients in artemisinin-derivative antimalarials within Kenya and DR Congo. *Trop Med Int Health TM IH.* janv 2007;12(1):68-74.

**IX. ANNEXES**

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

REMARQUE :

CONFORME	<input type="checkbox"/>	Date :	Date :
NON - CONFORME	<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** : SIKA

**PRENOM** : Kossi Teiko Joachin Romain

**EMAIL** sikaromain2015@gmail.com

### **Titre de thèse** :

**EVALUATION DE LA QUALITE DU DIAZEPAM INJECTABLE PRELEVE DANS LES CENTRES DE SANTE ET OFFICINES PRIVEES AU MALI EN 2022.**

**Pays d'origine** : Togo

**Ville d'origine** : Lomé

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie.

**Secteur d'intérêt** : Assurance qualité ; contrôle qualité des médicaments ; réglementation pharmaceutique.

### **Résumé de la thèse** :

Le diazépam est un médicament appartenant au groupe des benzodiazépines, connu pour son activité dépressive sur le système nerveux central avec des propriétés anti-convulsivantes, anxiolytiques, sédatives et myorelaxantes. Il est également utilisé dans le traitement du syndrome de sevrage alcoolique et dans le traitement de l'intoxication organophosphorée.

L'avènement de médicaments génériques multi sources, la propagation de médicaments contrefaits, de qualité inférieure et souvent sans principes actifs ou principes actifs falsifiés nécessite une plus vigilance plus accrue des autorités de réglementation pharmaceutique. La surveillance post-commercialisation des médicaments (PMS) joue donc un rôle important dans la détection des produits de mauvaise qualité sur le marché. Dans cette étude, nous avons prélevé et analysé 109 échantillons issus de différentes régions du Mali. Sur ces 109, échantillons 15 étaient non conformes soit 13,8% et provenaient essentiellement du secteur public (80%). La région de Bamako avait le plus grand nombre de non-conformité soit 53,3% suivi de Koulikoro 20 % et de Ségou 13,3%. Nous avons également constaté que tous les échantillons n'étaient pas enregistrés.

Les résultats soulèvent clairement la question de l'enregistrement systématique des médicaments avant leur mise sur marché et l'importance d'un contrôle continu de la qualité et de l'analyse post-commercialisation des médicaments pour assurer la santé et garantir l'accès à des médicaments de qualité pour la santé et le bien-être des populations.

**Mots clés** : contrôle qualité, diazépam, Mali.

## **Abstract**

Diazepam is a drug belonging to the benzodiazepine group, known for its depressant activity on the central nervous system with anti-convulsant, anxiolytic, sedative and muscle relaxant properties. It is also used in the treatment of alcohol withdrawal syndrome;

With the advent of multi-source generic drugs, the spread of counterfeit, substandard, and often non-active or adulterated drugs requires increased vigilance by pharmaceutical regulatory authorities. Post-marketing surveillance of drugs (PMS) therefore plays an important role in detecting poor quality products in the market. In this study we collected and analyzed 109 samples from different regions of Mali. Of these 109 samples, 15 were non-compliant (13.8%) and came mainly from the public sector (80%). The Bamako region had the highest number of non-compliances, 53.3%, followed by Koulikoro 20% and Ségou 13.3%. We also found that not all samples were registered.

The results clearly raise the issue of pre-market registration of drugs and the importance of continuous quality control and post-marketing analysis of drugs to ensure health and access to quality medicines for the health and well-being of populations.

**Key Words:** Quality control, Diazepan, 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 instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

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

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

Je le jure!