

UNIVERSITE DU MALI

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE: 2001 – 2002

N°...13...

**CONTROLE DE LA QUALITE DES FORMES GALENIQUES
SOLIDES DESTINEES A LA VOIE ORALE AU LABORATOIRE
NATIONAL DE LA SANTE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 19-10-2002 devant la faculté de Médecine, de
Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali

Par

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

Jury

Président: Professeur Gaoussou KANOUTE
Membres: Docteur Alou KEÏTA
Docteur Yaya COULIBALY

Directeur de thèse: Professeur Ousmane DOUMBIA

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2001 - 2002

ADMINISTRATION

DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR

1^{ER} ASSESSEUR : AROUNA KEITA † - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

2^{EME} ASSESSEUR : ALHOUSSEYNI AG MOHAMED - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : YEHIHA HIMINE MAIGA - CONTROLEUR DE TRESOR

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phthisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

— — — LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïssata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Mamadou L. DIOMBANA
Mr Sékou SIDIBE
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Tiéman COULIBALY
Mme TRAORE J. THOMAS
Mr Nouhoum ONGOIBA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Zimogo Zié SANOGO
Mr Adama SANGARE
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Issa DIARRA
Mr Ibrahim ALWATA

Ophthalmologie
Stomatologie
Orthopédie. Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
Orthopédie Traumatologie
Ophthalmologie
Anatomie & Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Orthopédie - Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
ORL
ORL
Ophthalmologie
Ophthalmologie
Gynéco-obstétrique
Orthopédie - Traumatologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Bréhima KOUMARE
Mr Siné BAYO
Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Yéya T. TOURE
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Chimie analytique
Biologie
Biologie **Chef de D.E.R.**
Chimie Organique
Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Amadou TOURE

Chimie Organique
Immunologie
Histoembryologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdrahamane S. MAIGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE

Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F.M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Benoît KOUMARE
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Amagana DOLO
Mr Kapourou DOUCOURE

Biologie
Entomologie médicale
Malacologie, Biologie Animale
Biochimie
Bactériologie - Virologie
Chimie Analytique
Biophysique
Parasitologie
Biologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie
Parasitologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA † Matière Médicale
Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique
Mr Flabou BOUGOUDOGO Bactériologie - Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA Législation
Mr Elimane MARIKO Pharmacologie, **Chef de D.E.R.**
Mr Massa SANOGO Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO Matières Médicales
Mr Alou KEITA Galénique
Mr Ababacar I. MAIGA Toxicologie
Mr Yaya KANE Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE Anthropologie
Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique
Mr Adama DIAWARA Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique
Mr Massambou SACKO Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Sidiki DIABATE	Bibliographie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Arouna COULIBALY	Mathématiques
Mr Mamadou Bocary DIARRA	Cardiologie
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie Médicale
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Saïbou MAIGA	Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. A.E. YAPO	BIOCHIMIE
Pr. M. L. SOW	MED. LEGALE
Pr. Doudou BA	BROMATOLOGIE
Pr. M. BADIANE	PHARMACIE CHIMIQUE
Pr. Babacar FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr. Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Pr. Mounirou CISS	HYDROLOGIE
Dr. G. FARNARIER	PHYSIOLOGIE
Pr. Amadou Papa DIOP	BIOCHIMIE

DEDICACES

Je dédie ce travail

- Au Tout Puissant **Allah**.

Gloire à Toi de nous avoir assisté de ta lumière.

- Au Prophète **Mouhammad**.

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

Nous te témoignons nos respects et notre gratitude.

- A la mémoire de mon grand père feu **Elhadji Dioncounda SOKONA**.

De ton vivant, tu as consenti d'énormes sacrifices pour faire de tes descendants des hommes.

Tu nous as appris le sens de l'honneur, de la dignité, de la justice, de la discipline et le respect de soi.

Tu nous a appris à aimer, à respecter l'homme et faire preuve de courage et d'endurance pour affronter la vie.

En cet instant mes pensées vont vers toi.

Que Dieu le Tout Puissant t'accueille dans sa miséricorde « Amen ».

- A ma grand – mère **Mariam DOUCOURE**.

Pour tous les sacrifices auxquels tu as consenti pour assurer mon avenir.

Que ce modeste travail soit le témoignage de ma profonde affection.

Puisse Allah le Tout Puissant te donner longue vie et bonne santé.

- A mon père **Hadiya TANDIA**.

Puisse ton courage et ton abnégation nous servir d'exemple.

Trouves dans ce travail mon amour profond et ma profonde gratitude.

Que notre Seigneur t'accorde une longue vie et une excellente santé.

- A ma mère **Siga SOKONA**.
Tu as guidé mes pas, veillé sur moi et tu m'as toujours entouré de cette tendresse que seules les mères sont capables d'offrir. Je te demande pardon et ta bénédiction nuit et jour.
Je ne trouverai pas ici de mot pour t'exprimer mes sentiments.
Que Dieu te donne longévité et santé.

 - A mes tantes **Fatou DIAGANA** , **Djénéba SOUMARE** et **Makoye SYLLA**.
Mes vives reconnaissances.
Ce travail est le vôtre.
Puisse Allah vous garder longtemps parmi nous.

 - A la mémoire de mon tonton feu Docteur **Souleymane SOW**.
Durant ta vie, tu as été un homme humble, fidèle à tes principes de bonté, de rigueur, de serviteur et de subtilité dans tes rapports avec tes semblables.
Reçois ici l'expression de toute ma reconnaissance et que ton âme repose en paix. « Amen ».

 - A toute ma famille (ascendants, descendants et collatéraux).
Votre sympathie et votre solidarité ne m'ont pas fait défaut.
Ce travail est aussi le vôtre.
Trouvez ici l'expression de mes sentiments les plus affectueux.

 - A mon frère **Boubacar TANDIA**.
Tu as été pour moi en plus d'un frère, un ami et un confident.
A toi mes sentiments les plus sincères et fraternels.
-

REMERCIEMENTS

- A tous mes ami (e) s et allié (e) s
Pour les conseils et les encouragements.
- Au personnel et au corps professoral de la FMPOS
Ce travail est le vôtre.
- A tous mes camarades de promotion.
Bonne chance pour le reste.
- A tous les étudiants de la FMPOS
Pour leur souhaiter courage.
- A tout le personnel du LNS pour leur sympathie et leur collaboration.
- A mes collègues du LNS en souvenir du temps passé ensemble.
- A tout le personnel de la pharmacie du Niger pour leur soutien,
particulièrement à sa gérante **Docteur Dienca DIALLO** ainsi qu'à son mari
Professeur **Mamadou Lamine TRAORE**.
- Au Docteur **Moussa Issa DIARRA**
Pour sa patience, sa disponibilité et la qualité de sa contribution à
l'élaboration de cette thèse.
- A tout le personnel de l'entreprise **EGENEB-TP**, particulièrement ma tante
Fatoumata SOKONA pour la saisie de cette thèse.

- Enfin à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail par leur soutien moral et matériel.



A NOTRE JURY

A notre maître et président du Jury : professeur Gaoussou KANOUTE.

Pharmacien

Professeur agrégé en chimie analytique

Enseignant de chimie analytique, d'électrochimie et d'analyse instrumentale à la
Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto – Stomatologie

Vice président du Forum Intergouvernemental sur la Sécurité Chimique (FISC).

Inspecteur de la Santé.

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury en dépit de vos multiples occupations.

Vos qualités humaines et votre rigueur scientifique font de vous un formateur apprécié de tous.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de nos sentiments les plus dévoués et de notre profond respect.

A notre maître et juge : Docteur Alou KEÏTA

Pharmacien

Docteur es sciences pharmaceutiques

Maître assistant de pharmacie galénique à la Faculté de Médecine de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie

Chef de la division technique à l'U.M.P.P.

Vos qualités humaines et intellectuelles font de vous un maître respecté et
écouté.

Nous sommes honorés par le fait que vous avez bien voulu accepter de
juger ce travail.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge : docteur Yaya COULIBALY

Pharmacien

Chargé de cours de législation à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto – Stomatologie

Conseiller technique au ministère de la Santé.

Votre abord facile, votre modestie et votre humanisme forcent notre
admiration.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury.

Veillez accepter cher maître, nos sentiments les plus respectueux.

A notre maître et directeur de thèse : Professeur Ousmane DOUMBIA

Pharmacien

Maître de conférence agrégé en chimie thérapeutique

Enseignant de chimie thérapeutique à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto – Stomatologie

Directeur du Laboratoire National de la Santé.

Cher maître, nous ne vous remercierons jamais assez d'avoir bien voulu nous confier ce travail et surtout de nous avoir aidé à le réaliser.

Homme de principe, la clarté de vos enseignements, votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait, nous ont beaucoup impressionnés au cours de notre formation.

Nous avons beaucoup appris à vos côtés.

Vos qualités humaines et intellectuelles attestent la grande audience que vous avez auprès de vos pairs et des étudiants.

Soyez assuré cher maître de notre immense gratitude, de notre grande admiration et de notre profond respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
A.O.	:	Appel d'Offres
BPF	:	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCM	:	Chromatographie sur couche mince
cm	:	Centimètre
C.S.	:	Centre de Santé
CSCOM	:	Centre de Santé Communautaire
°C	:	Degré Celsius
D.R.C.	:	Dépôt répartiteur de cercle.
D.V.C.S.	:	Dépôt vente du Centre de Santé
LNS	:	Laboratoire National de la Santé
mg	:	Milligramme.
nm	:	Nanomètre
%	:	Pourcentage
UV	:	Ultra-violet
Vis	:	Visible

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
GENERALITES	4
1- DEFINITIONS	5
1-1- Définitions des Termes	5
1-2- Formes galéniques solides destinées à la voie orale	7
2- GESTION DE LA QUALITE	15
3- METHODES GENERALES D'ANALYSES	19
TRAVAUX PERSONNELS	28
1- MATERIEL ET METHODES	29
1-1- Méthodologie	30
1-2- Méthodes d'analyses et appareillages	31
2- RESULTATS	33
3- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	91
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	101
1- CONCLUSION	102
2- RECOMMANDATIONS	103
BIBLIOGRAPHIE	104

INTRODUCTION

Pour une utilisation rationnelle des médicaments, le prix proposé n'est pas le seul critère dans leur choix, il y a aussi leur qualité qui est un facteur essentiel, étant donné que l'efficacité de ces produits est vitale pendant le traitement médical.

Les importations des médicaments restent la principale source d'approvisionnement en médicaments pour les pays en développement, en particulier l'Afrique (38).

Cependant, une difficulté souvent rencontrée au niveau de nos systèmes d'approvisionnement est la mauvaise qualité de certains produits ou principes actifs importés ou fabriqués dans les pays en développement. Les causes en sont multiples. Il peut s'agir par exemple de fabrications non conformes de la part de certains industriels peu scrupuleux : produits sous dosés, mal purifiés, périmés... il peut s'agir également des médicaments altérés par les conditions climatiques tropicales lors du transport ou lors du stockage dans les entrepôts portuaires ou dans les magasins pharmaceutiques. Enfin, il peut exister dans de nombreux pays, des circuits parallèles frauduleux d'approvisionnement en médicaments mis en vente sur le marché (15).

Ainsi des études relatives à la qualité des médicaments, ont été menées dans beaucoup de pays en développement, y compris le Mali :

- en Asie : au Cambodge (39),
- dans trois pays africains : Cameroun, Madagascar, Tchad (23),
- au Mali sur :
 - certains principes actifs tels que l'oxytétracycline (4), l'ibuprofène (6), le paracétamol (9), la doxycycline (10);
 - les médicaments essentiels génériques en dénomination commune internationale (42)...

Notre étude comme, les précédentes, s'inscrit dans le cadre du contrôle de la qualité des médicaments. Sa particularité est qu'elle a concerné uniquement les formes galéniques solides destinées à la voie orale, lesquelles formes constituent :

- plus de la moitié des formes galéniques disponibles (25),
-

- les plus utilisées en prescription médicale et surtout en automédication (37),
 - la presque totalité des médicaments vendus dans le secteur parallèle (7).
- Pour mener à bien notre étude nous nous sommes fixé les objectifs suivants :

- **Objectif général**

Contribuer à l'évaluation de la qualité des médicaments en général et des formes galéniques solides destinées à la voie orale en particulier.

- **Objectifs spécifiques** :

- Evaluer la qualité des formes galéniques solides destinées à la voie orale, en identifiant les produits non conformes aux normes de qualité qui les sont applicables, à partir d'échantillons analysés au Laboratoire National de la Santé entre Janvier 2000 et Juin 2001 au Mali.
 - Evaluer les circuits de distribution en procédant à l'analyse des échantillons choisis pour s'assurer que les produits ne subissent pas de dégradations inacceptables au cours du transport ou du stockage.
 - Proposer des mesures d'amélioration de la sécurité sanitaire en matière de produits pharmaceutiques au Mali.
 - Faire des recommandations
-

GENERALITES

1- DEFINITIONS

1-1 – Définitions des termes :

1-1-1 Médicament

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (33).

1-1-2 Principe actif :

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques (31).

1-1-3 Excipient :

Tout composant, autre que le (s) principe (s) actif (s) qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au (x) principe (s) actif (s) ou d'entrer dans la composition du véhicule, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil pharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication (31).

La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.

1-1-4 Base :

Dans les préparations solides et semi-solides, vecteur du (ou des) principe (s) actif (s), composé d'un ou plusieurs excipients (31).

1-1-5 Produit vrac :

Produit qui a subi toutes les étapes de la fabrication, à l'exclusion du conditionnement final (17).

1-1-6 Produit fini :

Produit qui a subi toutes les étapes de la production, y compris le conditionnement dans le récipient définitif et l'étiquetage (17).

1-1-7 Lot :

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. En cas de fabrication continue, le lot doit correspondre à une fabrication définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. Parfois, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot final homogène (17).

1-1-8 Numéro de lot :

Combinaison caractéristique de chiffres et ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot sur les étiquettes, les dossiers de lots, les certificats d'analyse, etc. (17).

1-1-9 Spécification :

Document décrivant en détail les caractéristiques auxquelles doivent répondre les matières premières, articles ou produits utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Les spécifications servent de base à l'évaluation de la qualité (17).

1-1-10 Voie orale :

Appelée également « Voie Buccale », elle consiste en l'administration du médicament par la bouche, médicament que le malade avale par un mouvement spécial de la langue. Empruntant l'œsophage, le médicament est conduit dans l'estomac où il va demeurer tant qu'un mouvement péristaltique spécial ne lui permettra pas de franchir le pylore. Ensuite, il ira jusqu'à l'intestin grêle où se

situent les zones d'absorption de la plus grande partie des principes actifs utilisés en thérapeutique (2).

1-1-11 – La biodisponibilité :

Le devenir du principe actif dans l'organisme représenté par le système L.A.D.M.E. condensé de Libération, Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion, conduit à un paramètre pharmaceutique particulier, pouvant caractériser une forme pharmaceutique et permettre la comparaison de deux ou plusieurs formes de principe actif administrées ou non par la même voie et contenant ou non la même dose. Ce paramètre est appelé la biodisponibilité et correspond à :

- la quantité de principe actif libérée à partir de la forme galénique qui est réellement absorbée, et qui se trouve dans la circulation générale,
- la vitesse à laquelle se produisent ces phénomènes (2).

1-2 - Les formes galéniques solides destinées à la voie orale :

Elles renferment plus de formes pharmaceutiques.

Ce sont les formes les plus économiques, même si elles posent des problèmes de formulation plus nombreux.

Dans le cadre de la voie orale la forme médicamenteuse et les excipients jouent un rôle important dans la libération du principe actif dans la lumière du tube digestif et sur sa vitesse de pénétration dans l'organisme.

Cependant elles ont des avantages et des inconvénients.

- Avantages :

Elles supportent mieux une longue conservation du fait de l'absence d'eau. Pour la même raison le problème des incompatibilités y est facilement résolu et les goûts désagréables plus aisément masqués.

- Inconvénients :

Leur mise en œuvre résulte de procédé technique parfois complexe et long. Il existe parfois des problèmes de biodisponibilité des principes actifs contenus dans la forme galénique.

On peut citer les formes solides sèches comme les poudres médicamenteuses et les formes dérivées des poudres telles que : paquets, sachets, pilules, granules, granulés, tablettes, pâtes officinales, pastilles, capsules molles ou dures, cachets et comprimés...

1-2-1 - Les poudres :

« Les Poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et ou plus ou moins fines" ».

Elles sont obtenues à partir de drogues végétales ou animales ou de substances chimiques naturelles ou synthétiques.

Une poudre est dite simple si elle n'est constituée que d'une seule substance et, composée si elle contient un mélange de plusieurs poudres simples qui peuvent être des substances auxiliaires, des colorants, des aromatisants (32).

1-2-2 - Les paquets :

Un paquet est constitué par une feuille de papier convenablement pliée, enveloppant une prise unitaire de poudre simple ou composée exactement pesée (de quelques decigrammes à une dizaine de gramme) (32).

1-2-3 - Les sachets :

Les sachets sont des petits sacs plats qui se ferment par un rabat, que l'on colle après remplissage et qui sont garnis à l'officine, d'un poids de poudre supérieur à celui des paquets (32).

1-2-4- Les pilules :

Les pilules sont des préparations de consistance solide, de forme habituellement sphérique et de masse généralement comprise entre 0,10 g et 0,50 g, contenant chacune une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs, qui peuvent être solides, liquides ou pâteux ou le plus souvent additionnés de substances auxiliaires choisies pour amener le mélange à la consistance voulue (32).

1-2-6 – Les granules :

Ce sont de petites pilules (préparées selon la même technique) dont le poids ne dépasse pas 0,05 à 0,06 g et renfermant des doses unitaires de substances très actives et toxiques (32).

1-2-7 – Les granulés :

Anciennement appelés les saccharures granulés, les granulés sont définis actuellement de la façon suivante :

les granulés sont des préparations constituées par des grains solides et secs, formant chacun un agglomérat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations.

Les granulés sont destinés à la voie orale. Certains granulés sont avalés tels quels, d'autres sont croqués ou dissous ou désagrégés dans de l'eau ou d'autres liquides appropriés avant l'administration ; les granulés contiennent un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non de substances auxiliaires et, si nécessaire, de matières colorantes autorisées et d'aromatisants.

Les granulés se présentent soit sous forme de préparations unidoses, soit sous forme de préparations multidoses. Les préparations multidoses nécessitent l'emploi d'une mesure permettant de délivrer la quantité prescrite. Chaque dose de granulés unidoses est présentée en récipient individuel, par exemple, un sachet, un paquet en papier ou un flacon (32).

1-2-8 – Les tablettes :

Les tablettes sont des saccharolés de consistance solide destinés à se désagréger lentement dans la cavité buccale. Elles se présentent le plus souvent sous forme de petits parallépipèdes pesant environ 1g.

Elles sont généralement composées de saccharose en forte proportion, d'une substance agglomérante telle que gomme arabique ou gomme adragante, d'un ou de plusieurs principes actifs, et éventuellement de substance auxiliaires (telles que colorants, aromatisants...) (32).

1-2-9 - Les pâtes officinales :

Les pâtes officinales sont généralement des saccharolés de consistance semi-molle. Elles sont le plus souvent composées de saccharose et de gomme arabique, dont on prépare une solution aqueuse concentrée qu'on additionne d'un ou de plusieurs principes actifs et éventuellement des substances auxiliaires (telles que colorants, aromatisants...) et que l'on coule dans des moules ou dans des empreintes faites dans de l'amidon (32).

1-2-10 - Les pastilles :

Les pastilles sont des saccharolés de consistance solide destinées à se désagréger lentement dans la Cavité Buccale. Elles se présentent le plus souvent sous une forme hémisphérique et pèsent généralement entre 1g et 3g.

Elles sont généralement composées de saccharose en forte proportion, d'une substance auxiliaire agglomérante telle que gomme arabique ou gomme adragante, d'un ou de plusieurs principes actifs et éventuellement, de substances auxiliaires (telles que colorants, aromatisants...) (32).

1-2-11 - Les capsules :

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Les capsules sont destinées à l'administration par voie orale (31).

Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées :

- les capsules à enveloppe dure ou gélules,
- les capsules à enveloppe molle,
- les capsules gastrorésistantes,
- les capsules à libération modifiée,
- les cachets.

• Les capsules à enveloppe dure ou gélules :

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique (31).

- **Les capsules à enveloppe molle :**

Les capsules à enveloppe molle comportent une enveloppe plus épaisse que celle des capsules à enveloppe dure. L'enveloppe ne comporte qu'une partie et présente des formes variées (31).

- **Les capsules à libération modifiée :**

Les capsules à libération modifiée sont des capsules à enveloppe dure ou molle, dont le contenu ou l'enveloppe sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du ou des principes actifs (31).

- **Les capsules gastrorésistantes :**

Les capsules gastrorésistantes sont des capsules à libération retardée destinées à résister au suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal. Elles sont généralement préparées en remplissant des capsules avec des granulés ou des particules déjà recouverts d'un enrobage gastrorésistant, ou dans certains cas en recouvrant des capsules dures ou molles d'une enveloppe gastrorésistante (capsules entériques) (31).

- **Les cachets :**

Les cachets sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. L'enveloppe est composée de 2 demi-cylindres préfabriqués et de forme aplatie, constitués de pain azyme généralement obtenu à partir de farine de riz. Avant administration, les cachets sont trempés dans l'eau pendant quelques secondes, placés sur la langue, puis avalés avec une gorgée d'eau (31).

1-2-12- Les comprimés :

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs. Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont

dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer le principe actif (31).

Les particules sont constituées d'un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagrégeants, glissants, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, colorants autorisés par l'autorité compétente, aromatisants.

NB : Cette définition ne s'applique pas aux préparations rectales, aux préparations vaginales et aux comprimés pour usage vétérinaire.

Plusieurs catégories de comprimés oraux peuvent être distinguées :

- les comprimés non enrobés,
- les comprimés enrobés
- les comprimés effervescents,
- les comprimés solubles
- les comprimés dispersibles,
- les comprimés gastrorésistants,
- les comprimés à libération modifiée,
- les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.

• **Comprimés non enrobés** :

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs (31).

• **Comprimés enrobés** :

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou

synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'autorité compétente et parfois aromatisants et principes actifs. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans les conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quant l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé (31).

Le revêtement des comprimés enrobés est lisse, souvent coloré, et il peut être poli.

- **Les comprimés effervescents**

Les comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau libérant du dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration (31).

- **Les comprimés solubles :**

Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés (31).

- **Les comprimés dispersibles**

Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant administration, en donnant une dispersion homogène (31).

- **Les comprimés à libération modifiée :**

Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers visant, séparément ou conjointement, à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du ou des principes actifs (31).

Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée, à libération séquentielle et à libération accélérée.

- **Les comprimés gastrorésistants**

Les comprimés gastrorésistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal. Ils sont généralement préparés à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastrorésistant, ou dans certains cas en recouvrant les comprimés d'une enveloppe gastrorésistante (comprimés entériques) (31).

Les comprimés recouverts d'un enrobage gastrorésistant répondent à la définition des comprimés enrobés.

- **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale :**

Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont le plus souvent des comprimés non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale du ou des principes actifs, ou la libération et l'absorption du ou des principes actifs dans une partie définie de la cavité buccale (31).

Certains comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont formulés comme :

- comprimés sublinguaux,
- comprimés buccaux,
- comprimés muco-adhésifs,
- comprimés à croquer,

Remarque : seules les formes comprimés, gélules, poudres pour suspensions orales et granulés (surtout poudres d'antibiotiques) ont été analysées au cours de notre étude.

2 – GESTION DE LA QUALITE :

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de bonnes pratiques de fabrication et donc de contrôle de la qualité et implique une participation active des responsables et du personnel des divers services (1).

2-1- Qualité : ISO 8402

(norme international standard organisation 8402)

La qualité est définie comme « l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ».

La bonne qualité est un équilibre entre quatre points de vue : technique, médicale, marketing et économique.

Cependant la qualité des produits importés ne peut être garantie que s'il existe une législation définissant avec précision les critères d'homologation, et une instance compétente qui évalue, enregistre et contrôle les médicaments.

Ces dernières années, la plupart des pays en développement ont réglementé l'homologation des médicaments, jetant ainsi les bases d'un système permettant de contrôler la distribution, et surtout l'importation des médicaments (13).

Les concepts d'assurance de la qualité, de bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de la qualité sont imbriqués.

2-2- Assurance de la qualité :

L'assurance de la qualité est un concept étendu couvrant tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer sur la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

L'assurance de la qualité comprend donc les BPF, mais aussi d'autres éléments qui sortent du cadre de notre étude, par exemple la conception et le développement des produits (17).

Il faut signaler au passage qu'assurance ne veut pas et ne peut pas dire certitude, mais plutôt probabilité élevée.

2-3- Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF) :

Les bonnes pratiques de fabrication sont un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles 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) et confusions dues à des erreurs d'étiquetage des récipients (17).

Elles ont plusieurs exigences de base parmi lesquelles on peut citer :

- les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF ;
- . un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- . des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- . du matériel et des services adéquats ;
- . des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- . des procédures et instructions approuvées ;
- . un stockage et des moyens de transport appropriés ;
- la distribution des médicaments qui doit porter le minimum de risques pour leur qualité... (1).

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

2-4- Contrôle de la qualité :

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 la qualité ne se limite pas aux examens de laboratoire, mais doit intervenir dans toutes les décisions concernant la qualité du produit (17).

Les médicaments doivent être de qualité fiable, efficaces et sûrs. Leur qualité doit être assurée, jusqu'au moment de leur administration, par des bonnes pratiques de fabrication et la surveillance des produits à tous les stades de la chaîne d'approvisionnement. Les pays qui ne sont pas dotés d'un laboratoire de contrôle de la qualité peuvent obtenir la garantie de la qualité des produits au moment de leur exportation, par le biais du système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international (9).

Système OMS de Certification :

Ce système est destiné à permettre aux pays importateurs d'obtenir des autorités compétentes des pays exportateurs confirmation officielle du fait que les produits pharmaceutiques importés avaient bien obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine. Ces autorités doivent aussi confirmer que les fabricants sont soumis à des contrôles réguliers et que les conditions de fabrication sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication recommandées par l'OMS (12).

2-5- Normes de qualité :

Ces spécifications comportent un ensemble de normes judicieusement choisies et assorties de méthodes d'analyse, pouvant être utilisées pour évaluer l'intégrité des médicaments ou formes pharmaceutiques et des matières premières. Pour s'assurer de l'uniformité de tous les lots d'un médicament présenté sous une ou plusieurs formes, il est nécessaire d'établir une norme appropriée pour l'identité, la pureté, la teneur, le comportement et d'autres

caractéristiques. C'est le strict respect de ces normes qui permet d'obtenir la qualité souhaitée (15).

Les normes de Qualité peuvent être soit publiées, soit confidentielles. Les normes publiées sont en général présentées sous forme d'une monographie de pharmacopée et sont énoncées en des termes permettant non seulement aux fabricants mais aussi aux autres parties intéressées de procéder à l'évaluation objective de la qualité du produit (1).

3- METHODES GENERALES D'ANALYSE :

3-1 Examen visuel :

Retirez au moins 20 comprimés ou 20 capsules de leur conditionnement et examinez – les visuellement. Ils ne doivent pas être endommagés ; la surface doit être lisse et généralement de couleur uniforme. Ceci est valable pour les poudres pour suspensions orales.

Une instabilité physique peut se manifester par les signes suivants :

- présence de quantités excessives de poudres et / ou de fragments de comprimés au fond du récipient (provenant de comprimés érodés, écrasés ou brisés) ;
- fissures, décalottage ou laminage de la surface ou de l'enrobage, gonflement, marbrures, coloration anormale, adhérence entre les comprimés ;
- présence de cristaux sur les parois.
- changements importants dans l'apparence physique ou la consistance des capsules (durcissement ou ramollissement, fissures, gonflement, marbrures ou de coloration anormale de l'enveloppe)
- la prise en masse des poudres pour suspension orale.

3-2- Etiquetage :

Toutes préparations pharmaceutiques doivent être conformes aux normes d'étiquetage spécifiées dans les bonnes pratiques de fabrication.

Vérifiez que les indications suivantes figurent sur l'étiquette du récipient :

- nom du médicament ;
 - nom du ou des principes actifs ; chaque fois que possible, on adoptera la dénomination commune internationale (DCI).
 - quantité du ou des principes actifs présente dans chaque comprimé, chaque capsule ou chaque conditionnement de poudre et le nombre de comprimés ou capsules dans le récipient ;
 - numéro de lot attribué par un fabricant ;
 - date de péremption
 - éventuellement, conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation.
-

- mode d'utilisation, avertissements et précautions d'emploi, le cas échéant ;
- nom et adresse du fabricant ou de la personne responsable de la mise sur le marché.

3-3- Essais

3-3-1 – Uniformité de masse :

Pesez individuellement 20 unités ou pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 1, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Dans le cas des capsules, on opère comme suit :

Pesez une capsule pleine. Sans perdre de fragments de l'enveloppe, ouvrez la capsule et videz-la aussi complètement que possible. Pesez l'enveloppe et calculez la masse du contenu par différence. Répétez l'opération sur 19 autres capsules (31).

NB : Cet essai est très important, car il détermine la prise d'essais. Une mesure imprécise influencerait les résultats obtenus.

Tableau : 1

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes Limites en pourcentage de la Masse Moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	05
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en unité de prise)	Moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

Lorsque la masse moyenne est égale ou inférieure à 40 mg ou lorsque les comprimés sont dragéifiés ou à libération retardée, ils ne sont pas soumis à l'essai d'uniformité de masse.

3-3-2- Désagrégation :

La partie principale de l'appareillage est constituée par un assemblage rigide supportant 6 tubes cylindriques de verres. Chacun de ces tubes est pourvu d'un disque cylindrique (20,7 plus ou moins 0,15 mm de diamètre). Chaque disque est percé de part en part de 5 trous de 2 mm de diamètre. Les tubes sont maintenus verticaux par 2 plaques, séparées et superposées, de matière plastique et transparente, de 90 mm de diamètre et de 6 mm d'épaisseur, percées chacune de 6 trous équidistants du centre de la plaque. Sous la plaque inférieure est fixée une toile métallique en fils d'acier inoxydable de 0,635 mm de diamètre et en mailles de 2,00 mm. Les plaques sont maintenues en place à une distance de 77,5 mm par des tiges métalliques verticales situées à la périphérie; la plaque supérieure porte également fixée en son centre, une tige métallique qui permet de relier cet assemblage à un dispositif mécanique destiné à assurer un mouvement vertical, alternatif et régulier.

L'appareil est placé de préférence dans un vase cylindrique d'un litre, ou dans tout autre récipient convenable. Un dispositif adéquat permettant de maintenir la température de l'ensemble de 36° C à 38° C.

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger, en milieu liquide, dans le temps prescrit. En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque :

- il n'y a plus de résidu sur la grille, ou
 - s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné, ou
 - sur la grille, il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque en cas d'utilisation de celui-ci (capsules) (31).
-

Mode opératoire :

Dans chacun des 6 tubes, introduisez un comprimé ou une capsule, puis un disque s'il est prescrit ; placez l'assemblage dans le vase cylindrique contenant le milieu liquide indiqué. Faites fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit. Ce temps écoulé, retirez l'assemblage et examiner l'état des comprimés ou des capsules. L'essai est satisfaisant si tous les échantillons sont désagrégés (31).

3-3-3- Essai de dissolution :

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs de formes solides telles que les comprimés ou les capsules.

Les informations suivantes sont données pour chaque préparation qui est soumise à l'essai :

- l'appareil à utiliser
- la composition et le volume du milieu de dissolution,
- la température est maintenue à 37° plus ou moins 0,5° C
- la vitesse de rotation ou le débit du milieu de dissolution,
- l'intervalle de temps, la méthode et le volume d'échantillonnage de la solution à examiner ou les conditions d'enregistrement continu,
- la méthode d'analyse,
- la ou les quantités de principes actifs qui doivent se dissoudre dans un intervalle de temps prescrit.

Le choix de l'appareillage est déterminé par les caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique.

- Toutes les parties de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'adsorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement.
 - Toutes les parties métalliques de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec la solution de dissolution doivent être en acier inoxydable approprié ou recouvertes d'un matériau approprié pour garantir que de telles parties ne causent pas de réaction et n'influencent pas l'échantillon ou la solution de dissolution.
-

- Aucun élément de l'appareil ni de l'assemblage dans lequel il est placé n'exerce de mouvement d'agitation ou de vibration important autre que celui de l'élément de rotation.
- Il est préférable d'utiliser un appareil qui permette l'observation de la préparation à examiner et de l'élément d'agitation pendant l'essai (31).

Mode opératoire : Introduisez dans le récipient, le volume indiqué du milieu de dissolution prescrit. Assemblez l'appareil. Chauffez le milieu de dissolution à 37°C plus ou moins 0,5°C et retirez le thermomètre.

Placez une unité de prise dans l'appareil. Dans le cas de l'appareil à palette, placez une unité de prise au fond du récipient avant que la palette ne soit mise en action. Si l'échantillon a tendance à flotter, utilisez un dispositif approprié tel qu'une hélice de verre ou une hélice constituée par un fil de métal, pour servir à fixer l'échantillon en position horizontale au fond du récipient.

Prenez soin d'éviter la formation de bulles à la surface de l'échantillon et mettez immédiatement l'appareil en marche à la vitesse indiquée qui est contrôlée avec une précision de plus ou moins 4 pour cent (31).

Echantillonnage et évaluation :

Au moment prescrit ou une fréquence déterminée ou de façon continue, effectuez les prélèvements du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette à 10 mm au moins de la paroi du récipient.

Filtrez les prélèvements et procédez à l'analyse selon les indications données. Le filtre, d'une porosité appropriée, est inerte, ne retient pas de manière significative le principe actif contenu dans la solution et ne contient aucune substance extractible par le milieu de dissolution qui influencerait les méthodes analytiques prescrites.

La quantité du principe actif dissous dans un temps prescrit est exprimée en pour cent de la teneur indiquée sur l'étiquette (31).

Les épreuves de dissolution sont utiles pour la mise au point des produits et pour vérifier l'uniformité du procédé de fabrication d'un lot à l'autre après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Elles servent aussi à vérifier

que la vitesse de libération du principe actif reste constante au cours du stockage.

Elles sont généralement utiles pour contrôler différentes caractéristiques de la préparation notamment :

- la distribution de la taille des particules, l'état d'hydratation, la forme cristalline et d'autres propriétés des principes actifs à l'état solide.
- les propriétés mécaniques de la préparation elle – même (teneur en eau, résistance à l'écrasement des comprimés, intégrité de l'enveloppe des gélules et de l'enrobage des comprimés) (15).

3-4- Identification :

3-4-1- Réactions colorées :

Il s'agit d'ajouter dans un tube à essai, à une quantité déterminée de poudre de la substance à analyser une quantité déterminée de réactif approprié. Instantanément ou au bout d'un certain temps il se produira une coloration caractéristique de la réaction entre l'élément ou le groupe fonctionnel actif du produit et le réactif utilisé.

3-4-2- Chromatographie sur couche mince (CCM) :

Elle utilise comme phase stationnaire une seule couche (0,2 mm en général), d'une substance séchée (Gel de Silice, Kieselgur, Alumine, Cellulose...) déposée sur un support (plaque de verre, d'aluminium...).

La phase mobile, elle, est constituée d'un solvant ou d'un mélange de solvant qui migrent le long de la plaque. Cette migration ou développement s'effectue dans une chambre à chromatographie qui est généralement en verre afin de permettre la visualisation de la progression du solvant.

Cette chromatographie est généralement conçue comme une méthode de séparation, il faut alors lui adjoindre une méthode de détection afin de permettre une identification des produits séparés.

La détection des tâches (spots) peut s'effectuer de différentes façons :

- . soit on pulvérise un réactif adéquat ;
 - . soit on utilise des plaques préimprégnées avec un indicateur de fluorescence.
-

L'observation sous lumière UV à 254 nm ou 365 nm permet de visualiser les tâches.

Il est pratique aussi de déterminer le rapport frontal (Rf) qui correspond au rapport de la distance parcourue par la substance à analyser sur la distance parcourue par la phase mobile.

3-4-3- Epreuves d'identification dans les domaines ultraviolet-visible (UV/Vis)

Ces épreuves spectrophotométriques qualitatives précisent la concentration de la solution et l'épaisseur de la couche.

Il est préférable pour ce genre d'épreuve d'utiliser un appareil enregistreur. Certaines épreuves spectrophotométriques d'identification nécessitent l'emploi d'une substance de référence, en général une substance chimique de référence. Dans ce cas, on devra préparer la substance de référence et prendre son spectre dans des conditions identiques en tous points à celles dans lesquelles s'effectuent les mesures sur la substance à examiner (26).

En plus de l'identification, l'appareil utilisé permet de faire le dosage du principe actif de la substance à examiner.

Cet appareil est constitué par un système optique susceptible de fournir de la lumière monochromatique dans la région de 200 à 800 nm.

* La source de radiation

- . pour le visible, c'est une lampe de tungstène
- . pour l'UV, c'est une lampe à décharge ou à deutérium

* Le système dispersif est composé de filtre monochromateur (des réseaux).

* Le détecteur de radiation est un photomultiplicateur.

• Des cuves d'absorption de 1 cm d'épaisseur:

- . pour le visible en verre ou en plastique,
- . pour l'UV en quartz (car le verre ou le plastique absorbe dans l'UV et le quartz n'absorbe pas).

3-5- Dosage :**- Loi de Beer Lambert :**

Quand un faisceau de lumière monochromatique d'intensité I_0 , traverse une solution, on observe un faisceau émergent d'intensité I inférieur à I_0 . Cette diminution d'énergie est due à une absorption d'énergie par les électrons participants aux liaisons intramoléculaires.

L'absorbance A de la solution considérée peut s'écrire alors :

$$A = \log (I_0/I)$$

A est également appelée densité optique. L'absorbance d'une substance donnée et à une longueur d'onde donnée est proportionnelle à la longueur parcourue par le faisceau à travers la solution appelée « trajet optique » ainsi qu'à la concentration de la solution.

$$A = DO = \epsilon \cdot C \cdot L.$$

Si C est de 1 g pour 100 ml et L est égale à 1 cm alors on a $E^{1\%}_{1cm}$ appelé coefficient d'extinction spécifique.

- Conditions de validité :

La loi de Beer Lambert est valable pour :

- une lumière monochromatique,
- une concentration de la solution faible, sinon $A = F(c)$ n'est plus respectée,
- une solution limpide,
- des molécules stables en solution.

3-5-1- Déterminations quantitatives dans les domaines ultraviolet – visible :

Les dosages spectrophotométriques comportent en général une comparaison entre la densité optique d'une solution de la substance à examiner, préparée selon les spécifications de la monographie, et la densité optique d'une solution de la substance de référence.

En pareil cas les mesures spectrophotométriques sont effectuées tout d'abord sur la solution préparée à partir de la substance de référence, puis sur la solution préparée à partir de la substance à examiner. La seconde mesure est

effectuée aussi rapidement que possible après la première et dans les conditions expérimentales identiques (26).

Les dosages spectrophotométriques sont généralement effectués en un point du spectre correspondant à un maximum d'absorption du composé en cause.

Les monographies donnent la longueur d'onde généralement admise des maxima d'absorption de la substance examinée.

Les résultats seront rapportés au poids exact de la prise d'essai, selon la formule.

$$\frac{100 \times AE \times Fd \cdot MM \text{ mg}}{100 \times A_{\lambda_{\max}}^n \times Qmg}$$

AE	= Absorbance moyenne de l'essai
Fd	= Facteur de dilution
Qmg	= Prise en mg de l'essai
MMmg	= Masse moyenne en mg d'un comprimé
$A_{\lambda_{\max}}^n$	= Densité optique au maximum d'absorption.

L'appareil utilisé est le même que celui utilisé pour les épreuves d'identification.

Domaine de l'ultraviolet = 190 – 380 nm

Domaine du visible = 380 – 780 nm

3-5-2- Dosage chimique : Titrimétrie .

Doser une solution de substance « A » par une solution de substance « B », c'est déterminer la quantité de « A » présente dans l'échantillon à l'aide de la solution de « B ».

Les monographies donnent les solutions à utiliser ainsi que les procédés.

Dans tous les cas, ces réactions doivent obéir à certains critères :

- * elles doivent être simples et pouvoir s'écrire par un équilibre chimique,
- * elles doivent être quasi-instantanées,
- * le terme de la réaction doit pouvoir être visualiser.

TRAVAUX PERSONNELS

1 – MATERIEL ET METHODES

1-1 - METHODOLOGIE

1-1-1 - Type d'Etude :

Une étude rétrospective et prospective qui s'est déroulée à Bamako sur une période allant de Janvier 2000 à Juin 2001.

- janvier 2000 à juillet 2000 pour l'étude rétrospective.
- Et août 2000 à juin 2001 pour l'étude prospective.

1-1-2 - Lieu d'étude :

L'étude s'est déroulée au Laboratoire National de la Santé à Bamako, au Mali.

1-1-3 - Echantillonnage :

- **Critères d'Inclusion**

Toutes les formes galéniques solides destinées à la voie orale analysées au Laboratoire National de la Santé durant la période de l'étude.

- **Critères d'Exclusion** :

Les autres formes solides qui ne sont pas destinées à la voie orale et les produits vétérinaires.

- **Technique d'échantillonnage** :

L'échantillonnage a consisté à des prélèvements conformément au programme d'activités du laboratoire national de la santé.

Les prélèvements ont été effectués :

- dans le District de Bamako
 - et dans quatre régions :
 - * Mopti,
 - * Koulikoro,
 - * Ségou,
 - * Sikasso
-

Les prélèvements ont eu lieu chez les grossistes importateurs de médicaments, dans les différents points de distribution et de vente, dans les formations sanitaires et sur le marché parallèle.

1-1-4 – Traitement des données :

Le traitement des résultats au tableur EXCEL nous a facilité l'exploitation des multiples données.

1-2 – Méthodes d'analyse et appareillages

1-2-1 - Examen visuel :

Par simple examen visuel, on vérifie l'homogénéité des caractères organoleptiques.

1-2-2- Etiquetage :

On vérifie sur les conditionnements si les normes d'étiquetage spécifiées dans les bonnes pratiques de fabrication sont respectées.

1-2-3 – Essais d'uniformité de masse :

Une balance de précision **METTLER TOLEDO**, PR 203 Max 210 g ; d = 0.001g PACT a été utilisée.

1-2-4 – Essais de désagrégation :

Le **PHARMA TEST PTZ-E** qui a 6 tubes cylindriques de verre, comme celui décrit dans la Pharmacopée Européenne **Addendum 2001 (31)** a été utilisé.

1-2-5 – Essais de Dissolution :

Le dissolutest à palette prolabo type E 64978, qui est autorisé par plusieurs pharmacopées, notamment la Pharmacopée Européenne **Addendum 2001 (31)** a été utilisé.

1-2-6- Identification :

Nous avons utilisé :

- des réactions colorées
- la chromatographie sur couche mince

Pour celle-ci une plaque d'aluminium ayant comme phase stationnaire 0,2 mm de gel de Silice préimprégnée d'un indicateur de fluorescence à 254 ou 365 nm a été utilisée.

- les épreuves d'identification dans les domaines ultraviolet – visible.

Nous avons utilisé un spectrophotomètre UV/visible 7800 modèle JASCO (Japan Scientific Corporation). Ce spectrophotomètre à double faisceaux est muni d'autres dispositifs, qui permettent de visualiser et d'enregistrer la courbe obtenue en fonction de l'absorbance et de la longueur d'onde.

1-2-7- Dosage :

- Pour le dosage au spectrophotomètre UV/visible , l'appareillage utilisé est le même que, celui utilisé pour l'identification ;
- le dosage chimique ou titrimétrie.

1-2-8- Normes de Conformité :

Les lots sont considérés comme conformes, lorsque toutes les déterminations du protocole analytique sont conformes aux normes données dans les pharmacopées. L'expression du taux de principe actif se rapportera au sel ou à la base.

2 - RESULTATS

2-1 – Classification des Echantillons

Les échantillons reçus ont été répartis suivant :

- la classe thérapeutique ;
- la présentation commerciale ;
- les pays de fabrication ;
- l'importation et la fabrication locale ;
- le lieu de prélèvement ;
- le secteur de prélèvement
- la forme galénique ;
- et le conditionnement.

2-1-1 Répartition par classe thérapeutique**. Antiparasitaires :**

Albendazole	Comprimé
Amodiaquine	Comprimé
Chloroquine	Comprimé, Gélule
Mébéndazole	Comprimé
Metronidazole	Comprimé
Niclosamide	Comprimé
Praziquantel	Comprimé
Quinine	Comprimé
Sulfadoxine/Pyriméthamine	Comprimé

. **Antibiotiques**

Acide Nalidixique	Comprimé
Amoxicilline	Comprimé, gélule, poudre pour suspension orale
Ampicilline	Gélule, poudre pour suspension orale
Cefadroxil	Comprimé
Cefixime	Comprimé
Chloramphénicol	Comprimé, gélule
Ciprofloxacine	Comprimé
Cloxacilline	Gélule
Cotrimoxazole	Comprimé, poudre pour suspension orale
Doxycycline	Comprimé, Gélule
Erythromycine	Comprimé
Ethambutol	Comprimé
Nitrofurantoiné	Comprimé
Oxacilline	Comprimé
Phenoxy-méthyl Pénicilline	Comprimé
Rifampicine + Ethambutol + isoniazide	Comprimé
Tétracycline	Comprimé, gélule

. **Antalgiques, anti-inflammatoire :**

Acide acétyl salicylique	Comprimé
Diclofénac	Comprimé
Ibuprofène	Comprimé
Indométacine	Comprimé
Paracétamol	Comprimé

. **Anti-acides, anti-ulcèreux :**

Cimétidine	Comprimé
Hydroxyde d'aluminium	Comprimé
Hydroxyde d'aluminium + trisilicate de magnésium	Comprimé
Oméprazole	Comprimé
Ranitidine	Comprimé

. **Antihypertenseurs :**

Atenolol	Comprimé
Captopril	Comprimé
Furosémide	Comprimé
Méthyl dopa	Comprimé
Nifédipine	Comprimé

. **Vitamines :**

Acide ascorbique (vitamine C)	Comprimé
Complexe B	Comprimé
Multivitamine	Comprimé

. **Cardiotonique:**

Digoxine	Comprimé
----------	----------

. **Anti – anémiques :**

Acide folique	Comprimé
Sel ferreux	Comprimé
Sel ferreux + acide folique	Comprimé

. **Anti – allergiques, anti – anaphylactiques :**

Chlorphéniramine	Comprimé
Loratadine	Comprimé
Prednisolone	Comprimé

. **Antifongiques, anti-infectieux :**

Griséofulvine	Comprimé
Kétokonazole	Gélule
Nystatine	Comprimé

. **Soluté de réhydratation et électrolyte :**

Sel de réhydratation oral (SRO)	Poudre pour solution buvable
---------------------------------	------------------------------

. **Anti-spasmodiques :**

Hyoscine butyl bromure	Comprimé
Parégorique	Comprimé
Scopolamine butylbromure	Comprimé

. Anti – asthmatiques :

Aminophylline	Comprimé
Salbutamol	Comprimé

. Divers :

Acyclovir comprimé (Cp)	Anti – herpétique
Allopurinol (Cp)	Inhibiteur de l'uricosynthèse
Aminotriptyline (Cp)	Sédatif
Charbon actif (Cp)	Adsorbant
Chlorpromazine (Cp)	Neuroleptique
Diazepam (Cp)	Anxiolytique
Lopéramide (Cp)	Anti – diarrhéique
Metformine (Cp)	Hypoglycémiant
Phénobarbital (Cp)	Anti – épileptique
Sulfamidine (Cp)	Anti-diarrhéique
Zidovudine (Cp)	Anti – retroviral

REMARQUE : Nous avons analysé au total 71 principes actifs et adopté leurs dénominations communes internationales pour faciliter leur classement, sinon les échantillons étaient présentés sous forme de générique ou de produit de marque.

Le tableau ci-dessous donne le récapitulatif de la répartition suivant la classe thérapeutique.

Tableau 2 : Récapitulatif de la Répartition suivant la classe thérapeutique

Classe thérapeutique	Nombre d'échantillons	Pourcentage
Antiparasitaires	224	32,60
Antibiotiques	183	26,60
Antalgiques, anti inflammatoires	113	16,50
Anti-fongiques, anti-infectieux	9	1,30
Antihypertenseurs	30	4,40
Solutés de réhydratation et électrolytes	9	1,30
Anti-asthmatiques	7	1,00
Anti-acides, anti-ulcéreux	41	6,00
Vitamines	16	2,30
Cardiotoniques	3	0,40
Anti-spasmodiques	9	1,30
Anti-anémiques	15	2,20
Anti-allergiques, anti anaphylactiques	11	1,60
Divers	17	2,50
TOTAL	687	100

Les antiparasitaires, les antibiotiques et les antalgiques, anti-inflammatoires représentent 520 échantillons sur 687 soit 75,70%.

Les antiparasitaires sont majoritairement composés de chloroquine avec 104 échantillons suivie de sulfadoxine / pyriméthamine avec 51 échantillons et de métronidazole avec 31 échantillons.

Quant aux antibiotiques, ils sont majoritairement composés d'amoxicilline avec 59 échantillons, suivi de cotrimoxazole avec 42 échantillons et d'erythromycine avec 20 échantillons.

Les antalgiques, anti-inflammatoires sont surtout représentés par le paracetamol avec 33 échantillons, l'aspirine avec 28 échantillons et le diclofénac avec 26 échantillons.

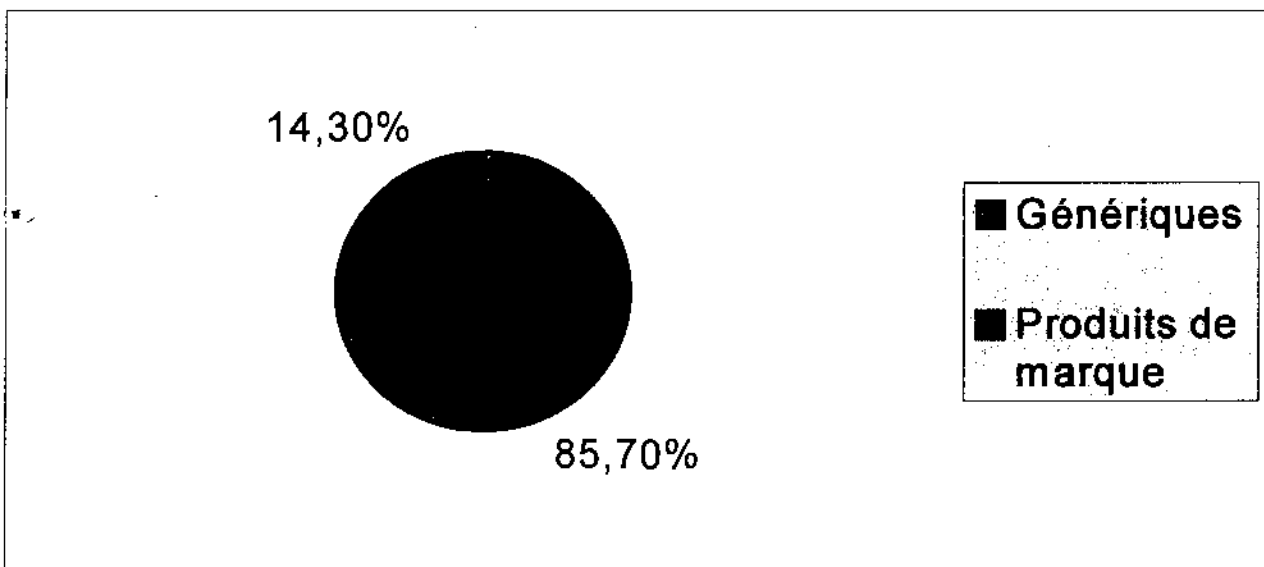
2-1-2- Répartition suivant la présentation commerciale

Le tableau ci-dessous donne la répartition suivant la présentation commerciale

Tableau 3 : Répartition suivant la présentation commerciale

Présentation commerciale	Nombres d'échantillons
Génériques	589
Produits de marque	98
TOTAL	687

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant la présentation commerciale.

**Figure 1 : Pourcentage des échantillons suivant la présentation commerciale**

2-1-3 – Répartition suivant les pays de fabrication :

Nous avons regroupé les pays en 4 groupes pour faciliter leur exploitation.

Groupe I : Asie :

Chine, Inde, Japon

Groupe II : Afrique :

Egypte, Ghana, Ile Maurice, Mali, Maroc, Niger, Nigeria, Sénégal.

Groupe III : Europe :

Allemagne, Angleterre, Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, France, Hollande, Malte, Portugal, Suisse

Groupe IV : Amérique :

Canada.

Le tableau ci-dessous donne la répartition suivant les pays de fabrication.

Tableau 4 : Répartition suivant les pays de fabrication

Pays de fabrication	Nombre d'échantillons
Groupe I : Asie	257
Groupe II : Afrique	224
Groupe III : Europe	184
Groupe IV : Amérique	22
Total	687

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant les pays de fabrication.

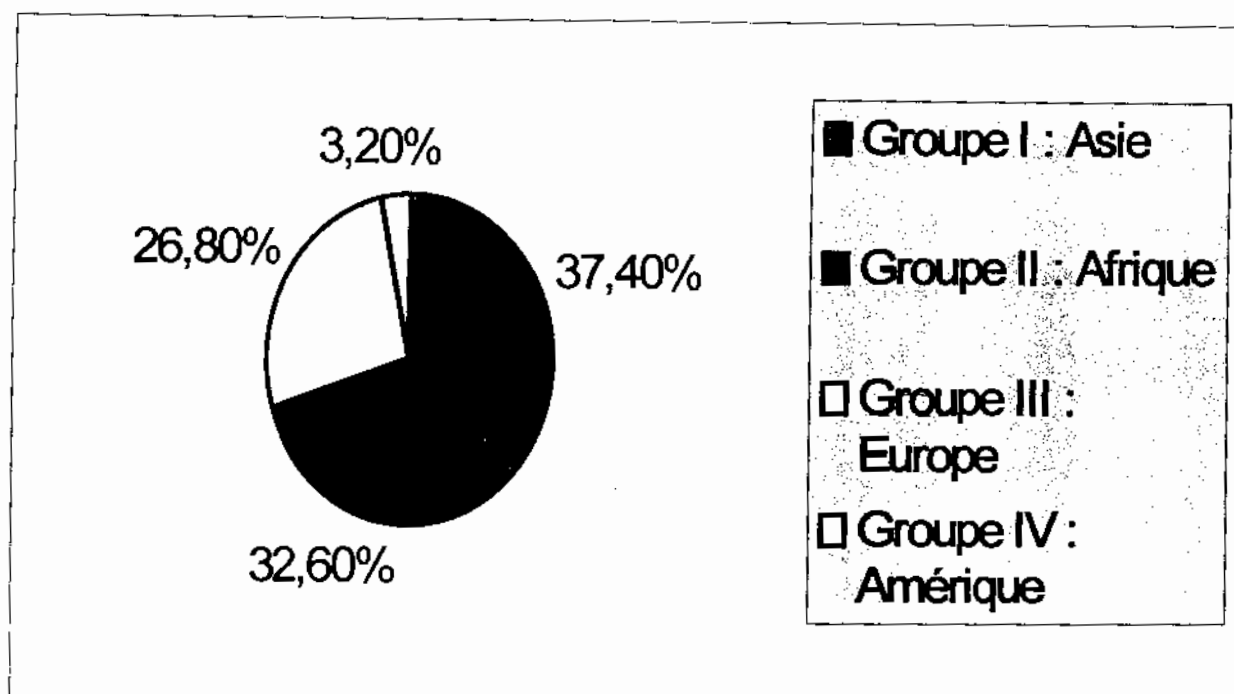


Figure 2 : Pourcentage des échantillons suivant les pays de fabrication

2-1-4 – Répartition suivant l'importation et la fabrication locale des produits

Nous avons réparti les échantillons en deux groupes :

Groupe A = Importation : Echantillons de tous les pays cités (2-1-3) sauf ceux du Mali

Groupe B = Fabrication locale du Mali.

Le tableau ci-dessous donne la répartition suivant l'importation et la fabrication locale.

Tableau 5 : Répartition suivant l'importation et la fabrication locale.

Pays de fabrication	Nombre d'échantillons
Groupe A = Importation	590
Groupe B = Fabrication locale	97
Total	687

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant l'importation et la fabrication locale.

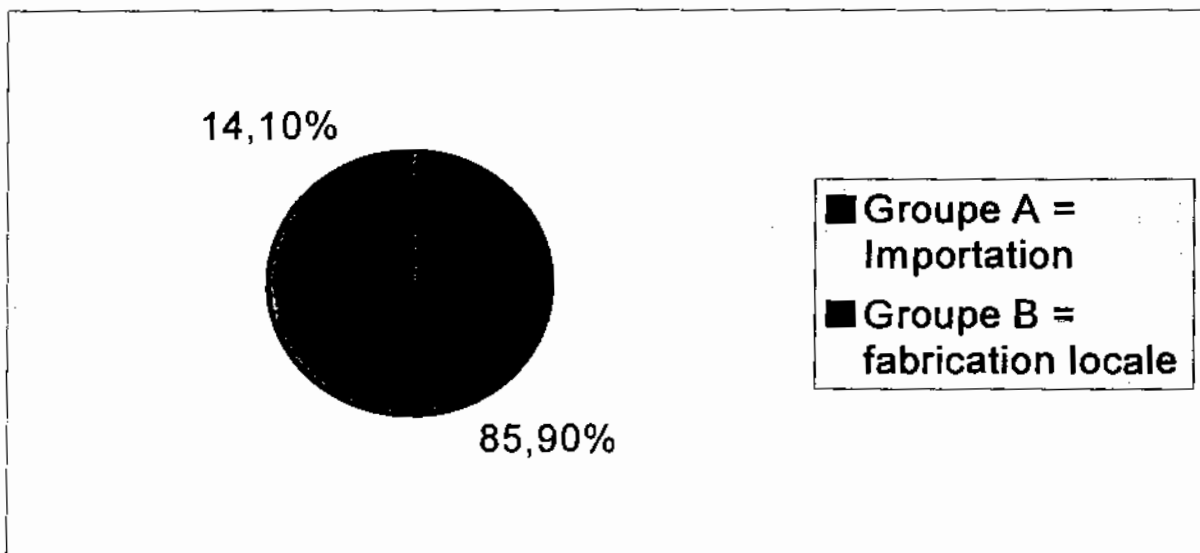


Figure 3 : Pourcentage des échantillons suivant l'importation et la fabrication locale.

2-1-5 – Répartition suivant le lieu du prélèvement

Les lieux de prélèvement sont les suivants :

- **District de Bamako :**
 - 7 grossistes
 - 35 Officines
 - Echantillons d'autorisation de mise sur le Marché

- Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques (UMPP).
- 2 Hôpitaux (Gabriel TOURE et Point G)
- 5 Centres de Santé Communautaire (CSCOM).
- Brigade des stupéfiants
- Marché « Dibida »

□ **Région de Koulikoro :**

* **Koulikoro Ville**

- Division laboratoire et Pharmacie (DLP)

* **Diola :**

- 2 Officines
- 2 Dépôts
- 1 Centre de Santé

* **Fana :**

- 1 Officine
- 1 Centre de Santé
- 2 Dépôts

□ **Région de Mopti :**

* **Mopti Ville :**

- 7 officines
 - Magasin Pharmacie Populaire du Mali (PPM).
 - 1 Hôpital (Hôpital Sominé Dolo)
 - 1 Centre de Santé
 - 1 Dépôt
 - 3 Vendeurs ambulants
 - 3 Boutiques
-

□ **Région de Ségou :**

* **Ségou Ville :**

- 10 Officines
- 1 Hôpital
- Magasin Pharmacie Populaire du Mali (PPM).
- 1 Centre de Santé
- 4 Dépôts
- Direction régionale
- 1 Vendeur ambulancier

* **Markala :**

- 3 Officines
- 1 Hôpital

* **Niono :**

- 3 Officines
- 1 Centre de Santé
- 1 Dépôt

* **San :**

- 2 Officines
- 1 Dispensaire privé
- 1 Centre de Santé
- 1 Hôpital secondaire
- 1 Dépôt

□ **Région de Sikasso :**

* **Sikasso Ville :**

- 8 Officines
- 1 Hôpital
- Magasin Pharmacie Populaire du Mali (PPM).
- Magasin laboratoire Mali – Sud

- 1 Centre de santé
- 1 Dépôt
- 1 Boutique

* **Bougouni** :

- 3 Officines
- 1 Centre de Santé
- 1 Dépôt
- 3 vendeurs ambulants

* **Koutiala**

- 7 Officines
 - 1 Centre de Santé
 - 1 Dépôt
 - 1 Maison
-

Le tableau ci-dessous donne le récapitulatif de la répartition suivant le lieu de prélèvement.

Tableau 6 : Récapitulatif de la Répartition suivant le lieu de prélèvement.

Lieu de prélèvement		Nombre d'échantillons
Bamako	District	359
Koulikoro	Koulikoro Ville	3
	Diola	15
	Fana	18
	Total	36
Mopti	Ville	53
Ségou	Ville	67
	Markala	13
	Niono	28
	TOTAL	141
Sikasso	Sikasso	53
	Bougouni	25
	Koutiala	20
	Total	98
TOTAL		687

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant le lieu de prélèvement.

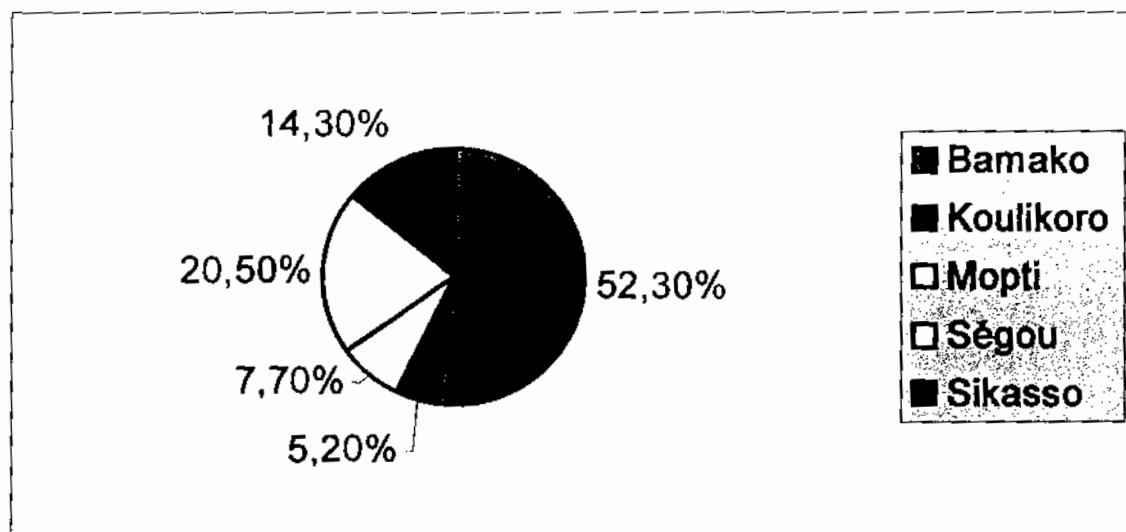


Figure 4 : Pourcentage des échantillons suivant le lieu de prélèvement.

2-1-6 – Répartition suivant le secteur de prélèvement :

Nous avons réparti les secteurs d'abord par région et enfin le récapitulatif

2-1-6-1 – Répartition suivant le secteur de prélèvement et par région :

□ District de Bamako

*** Secteur public**

- Deux appels d'offre (AO n° 04/99 – PPM et AO n° 05/99 – PPM)
- Demandes d'autorisation de mise sur le marché
- Deux hôpitaux (Hôpital Gabriel TOURE et Hôpital du Point G)

*** Secteur privé et para-public :**

- Une usine
- Sept grossistes
- Trente cinq officines

- Cinq Centres de Santé Communautaire (CSCOM).

* **Secteur parallèle :**

- Marché Dibida
- Saisie brigade des stupéfiants

Le tableau ci-dessous donne la répartition suivant le secteur de prélèvement à Bamako.

Tableau 7 : Répartition suivant le secteur de prélèvement à Bamako.

Secteur de prélèvement	Nombre d'échantillons
Secteur public	184
Secteur privé	152
Secteur parallèle	23
TOTAL	359

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Bamako.

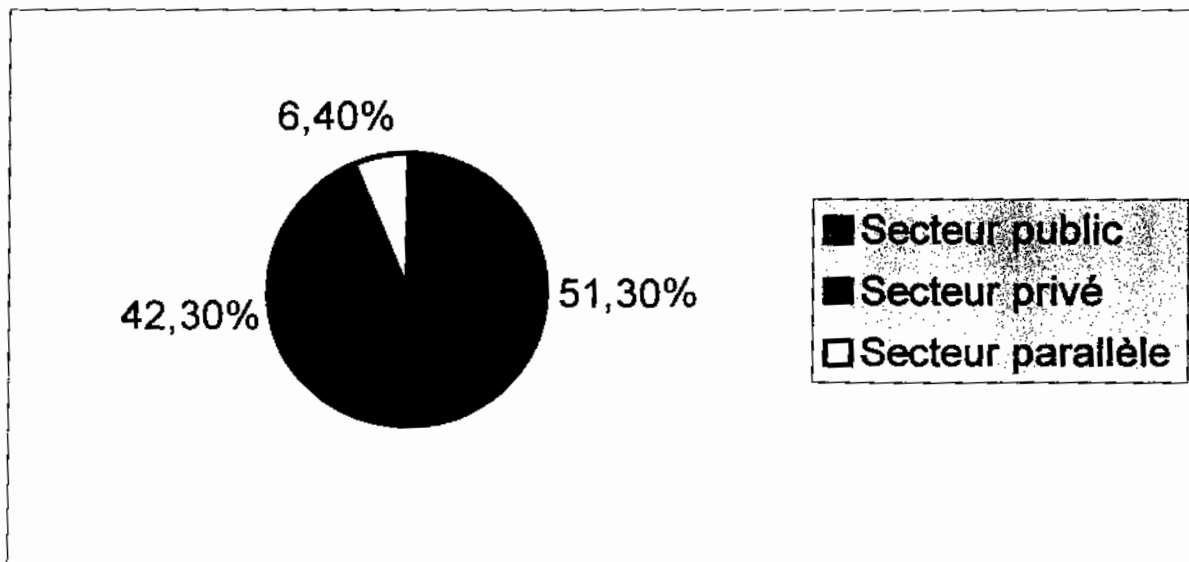


Figure 5 : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Bamako.

* Secteur public :

- Deux centres de santé (centre de santé de Fana, centre de santé de Diola)
- Deux dépôts (dépôt répartiteur de cercle Fana, dépôt répartiteur de cercle Diola).

* Secteur privé :

- Trois officines
- Trois dépôts (dépôt pharmacie Diola, dépôt Guindo Fana, dépôt de la poste Fana).

* Autre

Division Laboratoire Pharmacie (D.L.P.)

Le tableau ci-dessous donne la répartition suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro.

Tableau 8 : Répartition suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro.

Secteur de prélèvement	Nombre d'échantillons
Secteur public	13
Secteur privé	20
Autre	3
TOTAL	36

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro.

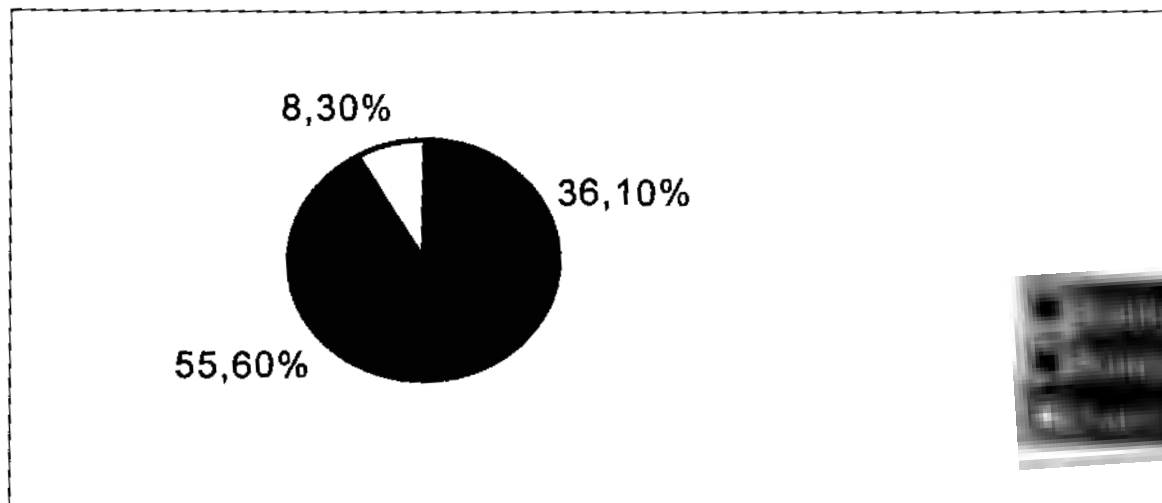


Figure 6 : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro.

□ **Région de Mopti :**

* **Secteur public**

- Un hôpital (Hôpital Sominé Dolo).
- Magasin PPM.
- Un centre de santé (centre de santé de cercle de Mopti).
- Un dépôt (dépôt répartiteur de cercle de Mopti).

* **Secteur privé :**

- Trois officines.

* **Secteur parallèle :**

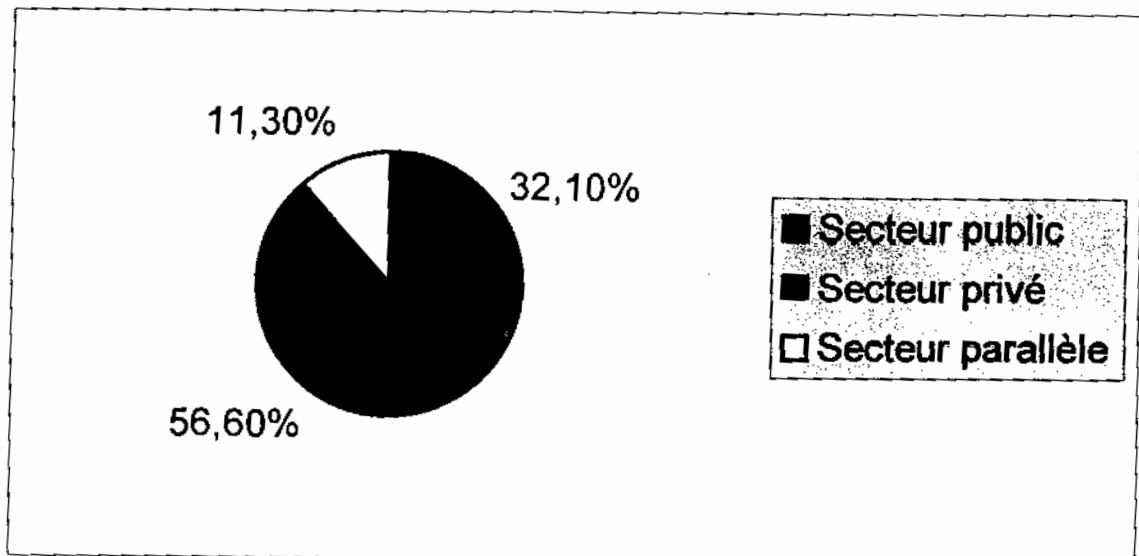
- Trois vendeurs.
- Trois boutiques.

Le tableau ci-dessous donne la répartition suivant le secteur de prélèvement à Mopti.

Tableau 9 : Répartition suivant le secteur de prélèvement à Mopti.

Secteur de prélèvement	Nombre d'échantillons
Secteur public	17
Secteur privé	30
Secteur parallèle	6
TOTAL	53

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Mopti.

**Figure 7 : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Mopti.**

□ **Région de ségou :**

* **Secteur public :**

- Trois hôpitaux (Hôpital régional de Ségou, Hôpital de Markala, Hôpital secondaire de San)
- Magasin PPM Ségou.
- Trois centres de santé (centre de santé Famory DOUMBIA, centre de santé, point de vente n° 1 et n° 2 Nionio, centre de santé de San).
- Trois dépôts (dépôt répartiteur de cercle Ségou, dépôt répartiteur de cercle Niono et dépôt répartiteur de cercle San).

* **Secteur privé :**

- Dix – huit officines
- Un dispensaire privé
- Deux dépôts (dépôt Benkady, dépôt Kantéla)

* **Secteur parallèle**

- Un vendeur ambulancier

* **Autre**

Direction régionale de la santé

Le tableau ci-dessous donne la répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Ségou.

Tableau 10 : Répartition suivant le secteur de prélèvement à Ségou.

Secteur de prélèvement	Nombre d'échantillons
Secteur public	63
Secteur privé	74
Secteur parallèle + autre	4
TOTAL	141

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Ségou.

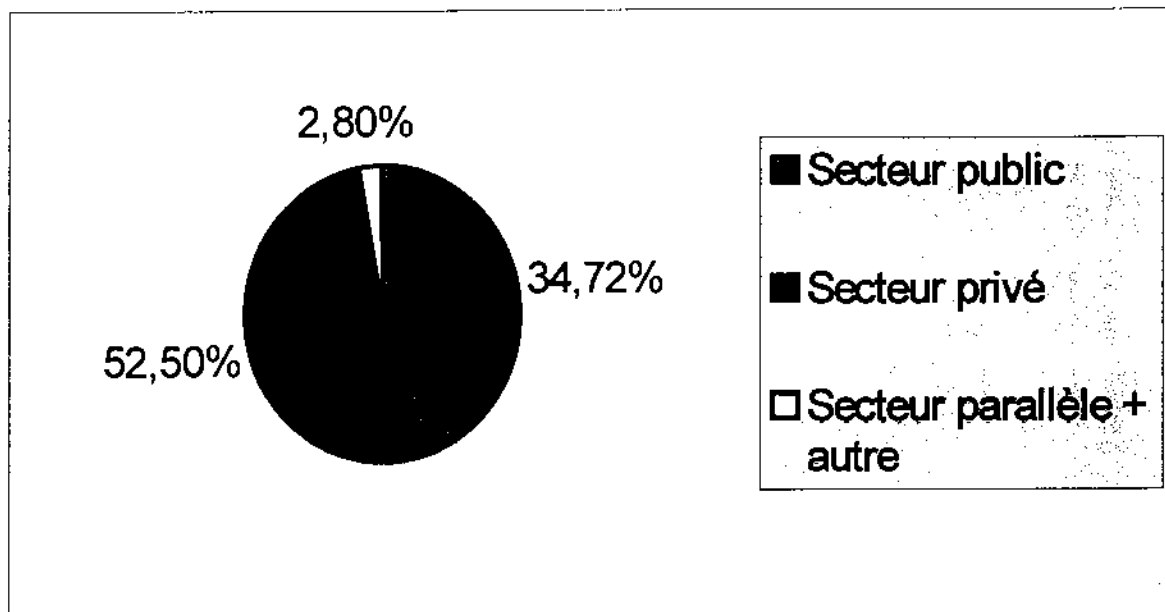


Figure 8 : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Ségou.

□ **Région de Sikasso**

* **Secteur public :**

- Un hôpital (Hôpital Régional de Sikasso)
- Magasin PPM
- Trois centres de santé (centre de santé de Sikasso, centre de santé de référence Koutiala, centre de santé de Bougouni).
- Deux dépôts (dépôt répartiteur de cercle Sikasso, dépôt répartiteur de cercle Bougouni).

* **Secteur privé :**

- Dix Huit officines
- Un dépôt (dépôt Lumumba)
- Magasin Laboratoire Mali Sud.

* **Secteur parallèle :**

- Une maison de particuliers
- Trois vendeurs ambulants
- Une boutique

Le tableau ci-dessous donne la répartition suivant le secteur de prélèvement à Sikasso.

Tableau 11 : Répartition suivant le secteur de prélèvement à Sikasso.

Secteur de prélèvement	Nombre d'échantillons
Secteur public	38
Secteur privé	55
Secteur parallèle	5
TOTAL	98

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Sikasso.

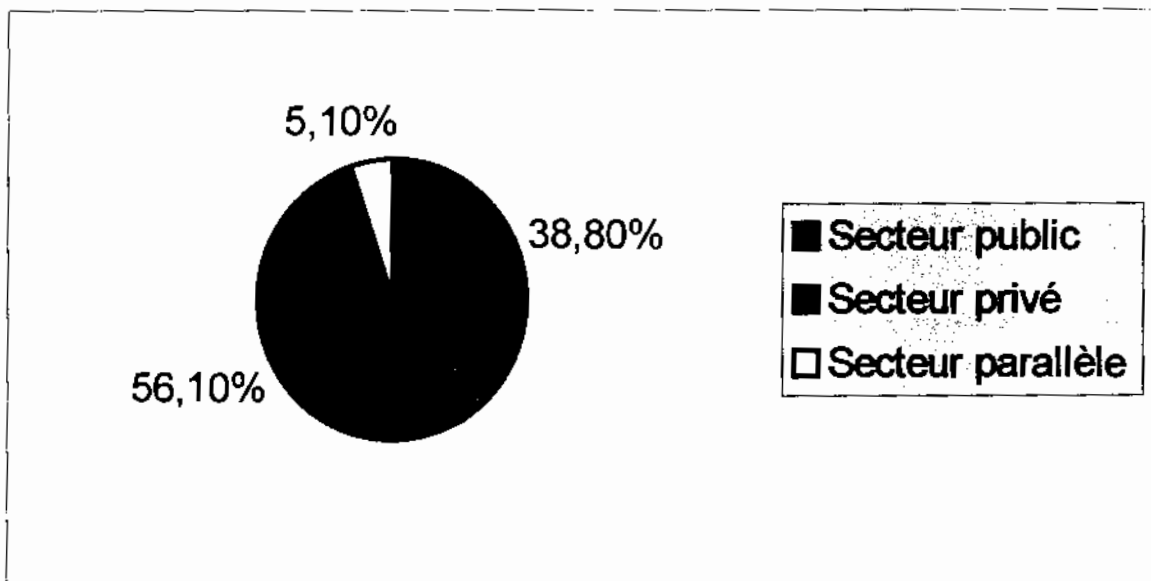


Figure 9 : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement à Sikasso.

Le tableau ci-dessous donne le récapitulatif de la répartition suivant le secteur et le lieu de prélèvement.

2-1-6-2 – Récapitulatif

Tableau 12 : Récapitulatif de la répartition suivant le secteur et le lieu de prélèvement.

Secteur de prélèvement	Région	Nombre d'échantillons	Pourcentage
Secteur public	Bamako	184	26,80
	Koulikoro	13	1,90
	Mopti	17	2,50
	Ségou	63	9,20
	Sikasso	38	5,50
	TOTAL	315	45,90
Secteur privé	Bamako	152	22,10
	Koulikoro	20	2,90
	Mopti	30	4,40
	Ségou	74	10,80
	Sikasso	55	8,00
	Total	331	48,20
Secteur parallèle + autre	Bamako	23	3,40
	Koulikoro	3	0,40
	Mopti	6	0,80
	Ségou	4	0,60
	Sikasso	5	0,70
	Total	41	5,90
TOTAL		687	100

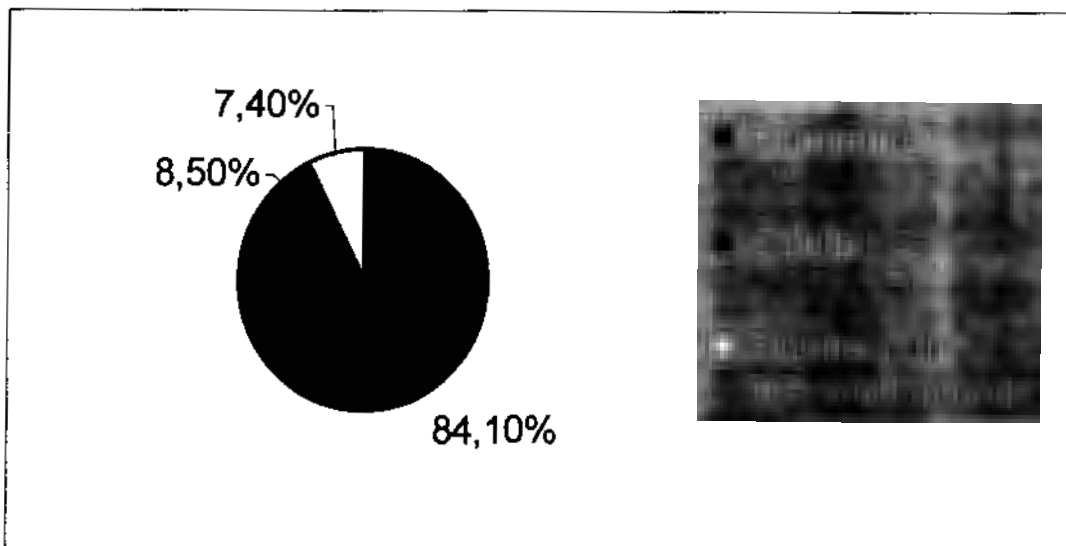
2-1-7 - Répartition suivant la forme galénique :

Le tableau ci-dessous donne la répartition suivant la forme galénique.

Tableau 13 : Répartition suivant la forme galénique.

Forme galénique	Nombre d'échantillons
Comprimé	578
Gélule	58
Poudre pour suspension orale	51
TOTAL	687

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant la forme galénique.

**Figure 10 : Pourcentage des échantillons suivant la forme galénique.**

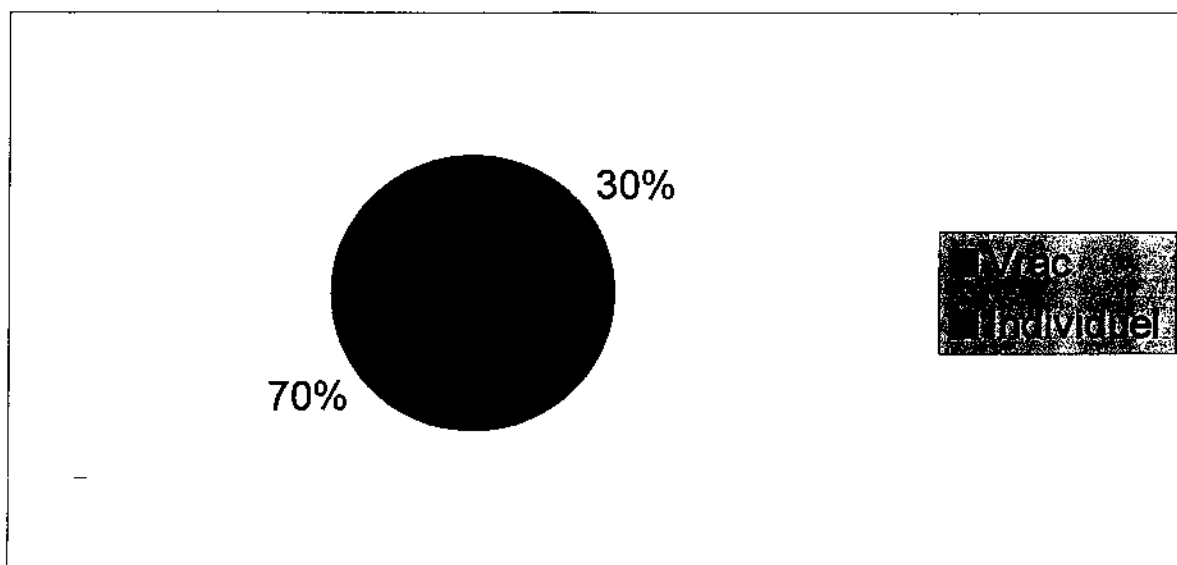
2-1-8 - Répartition suivant le conditionnement

Le tableau ci-dessous donne la répartition suivant le conditionnement

Tableau n° 14 : Répartition suivant le conditionnement

Forme galénique	Conditionnement		TOTAL
	Vrac	Individuel	
Comprimé	195	383	578
Gélule	11	47	58
Poudre pour suspension orale		51	51
TOTAL	206	481	687

La figure ci-dessous donne le pourcentage des échantillons suivant le conditionnement.

**Figure 11 : Pourcentage des échantillons suivant le conditionnement**

Remarque :

Ont été considérés :

- **individuels** : tous les médicaments conditionnés dans les emballages individuels.

exemple : plaquette, film, flacon ;

- **vrac** : Les médicaments conditionnés dans une même boîte en grande quantité

exemple : les boîtes de 100 et de 1000 unités.

2-2 – Classification des types de non conformité :

Les anomalies révélées au cours de l'étude ont été les suivantes :

- sous dosage
- sous dosage + absence de numéro de lot
- produit non identifié
- défaut d'étiquetage
- caractères organoleptiques altérés
- absence de spécifications, telles que la date limite d'utilisation et le numéro de lot du produit.

Nous avons regroupé ces anomalies en deux classes ci-dessous :

Classe 1 : sous dosage, sous dosage + absence de numéro de lot, produit non identifié.

Classe 2 : défaut d'étiquetage, absence de spécifications telles que la date limite d'utilisation et le numéro de lot du produit, caractères organoleptiques altérés.

2-3 – Analyse des résultats :

Sur les 687 médicaments (dont 589 génériques et 98 spécialités en forme galénique solide destinée à la voie orale) analysés :

- 667 étaient conformes soit 97% ;
- 20 étaient non conformes soit 3%.

Ces résultats ont été classés afin de faciliter leur exploitation.

2-3-1 – Répartition suivant la conformité**2-3-1-1 Conformité suivant la classe thérapeutique**

Le tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats de la conformité suivant la classe thérapeutique.

Tableau 15 : Conformité suivant la classe thérapeutique

Classe thérapeutique	Conforme		Non conforme		Total
	Nombre	%	Nombre	%	
1 – Antiparasitaires	211	94,20	13	5,80	224
2 – Antibiotiques	182	99,45	1	0,55	183
3 – Antalgiques, anti-inflammatoires	111	98,20	2	1,80	113
4 – Anti-acides, anti-ulcéreux	41	100	0	0	41
5 – Antihypertenseurs	30	100	0	0	30
6 – Vitamines	15	93,75	1	6,25	16
7 – Anti-anémiques	15	100	0	0	15
8 – Anti – allergiques, Anti-anaphylactiques	11	100	0	0	11
9 – Anti-fongiques, anti-infectieux	9	100	0	0	9
10- Soluté de réhydratation et électrolytes	7	77,80	2	22,90	9
11 – Anti-spasmodiques	9	100	0	0	9
12 – Anti-asthmatiques	7	100	0	0	7
13 – Cardiotoniques	3	100	0	0	3
14 – Divers	16	94,10	1	5,90	17
TOTAL	667	97,00	20	3,00	687

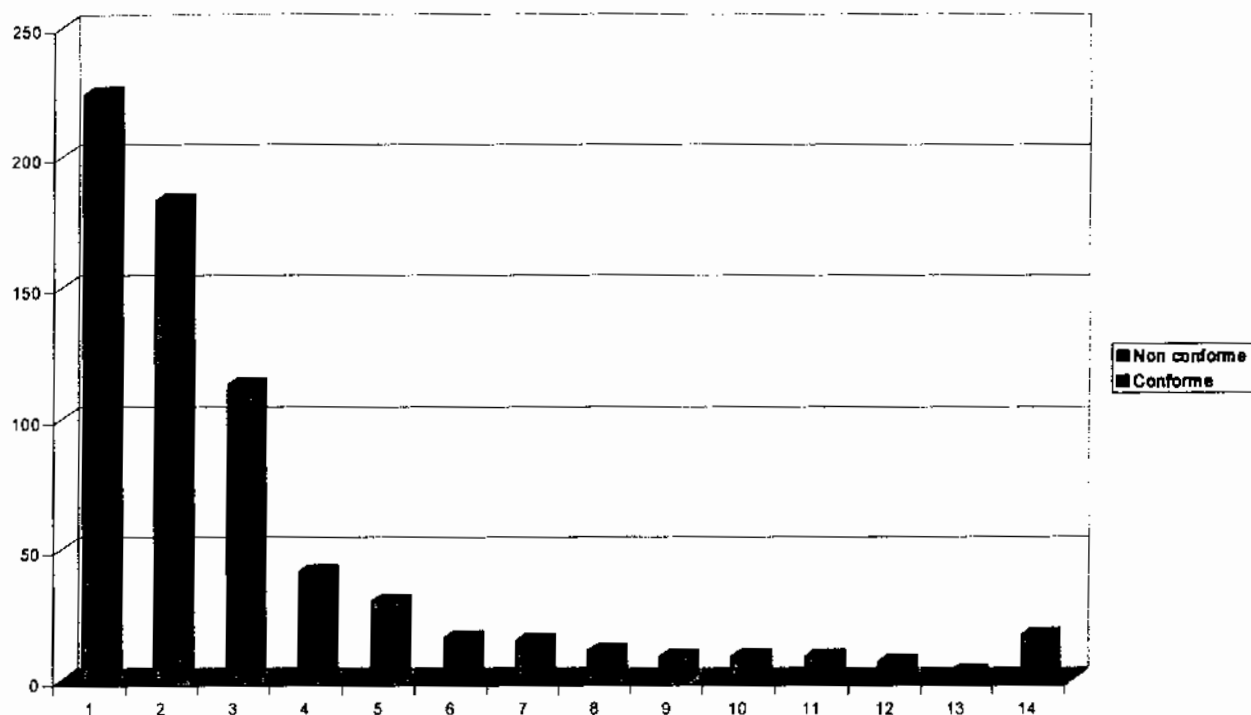


Figure 12 : Conformité suivant la classe thérapeutique

Les trois classes les plus représentées ont été :

- les antiparasitaires avec 224 échantillons, soit 32,60% du total. Dans cette classe : 94,20% des échantillons étaient conformes ; 5,80% étaient non conformes.
- les antibiotiques avec 183 échantillons, soit 26,60% du total. Dans cette classe 99,45% étaient conformes ; 0,55% étaient non conformes.
- les antalgiques, anti-inflammations avec 113 échantillons, soit 16,50% du total. Dans cette classe 1,80% étaient non conformes.

La classe la moins représentée a été les cardiotoniques avec 3 échantillons, tous étaient conformes.

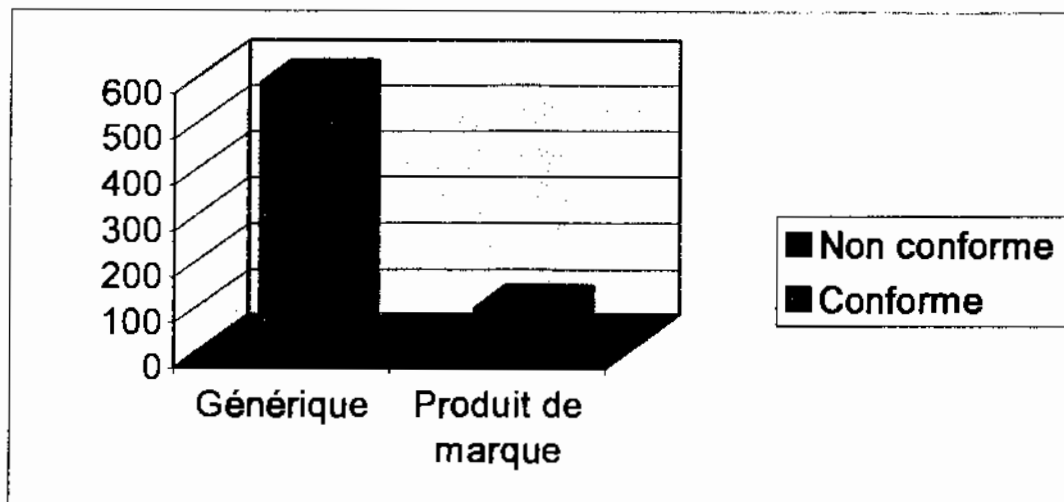
2-3-1-2 - Conformité suivant la présentation commerciale

Le tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats.

Tableau 16 : Conformité suivant la présentation commerciale

Présentation commerciale	Conforme		Non conforme		TOTAL	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Générique	569	96,60	20	3,40	589	85,70
Produit de marque	98	100	0	0	98	14,30
TOTAL	667	97,00	20	3,00	687	100

Les génériques avec 589 échantillons soit 85,70% du total analysé ont été les plus représentés et les seuls à présenter des échantillons non conformes (20 sur 589 soit 3,40%).

**Figure 13 : Conformité suivant la présentation commerciale**

2-3-1-3 – Conformité suivant les pays de fabrication :

Le tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats.

Tableau 17 : Conformité suivant les pays de fabrication

Pays de fabrication	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Groupe I = Asie	253	98,40	4	1,60,	257	37,40
Groupe II = Afrique	211	94,20	13	5,80	224	32,60
Groupe III = Europe	181	98,40	3	1,60	184	26,80
Groupe IV = Amérique	22	100	0	0	22	3,20
TOTAL	667	97,00	20	3,00	687	100

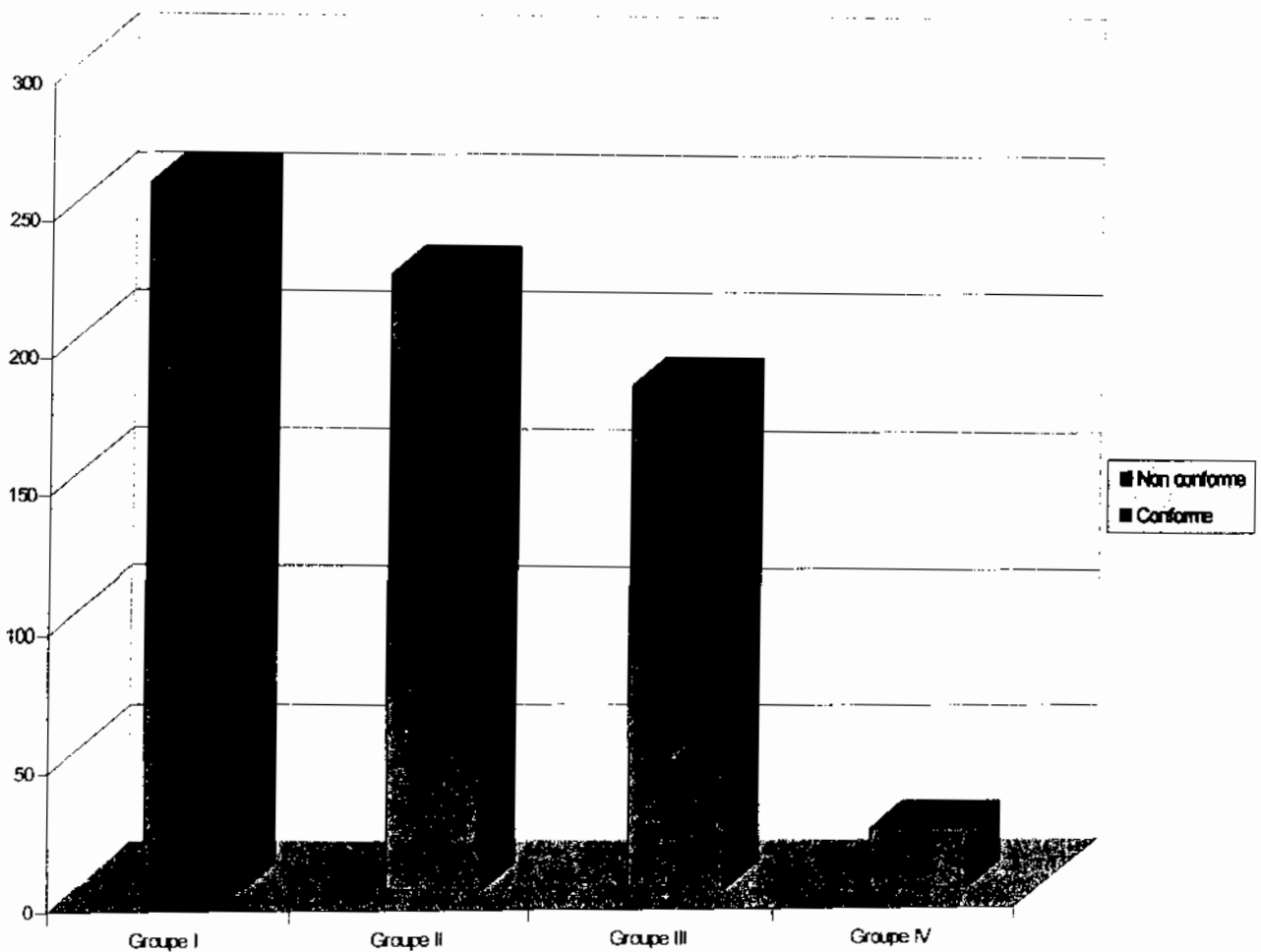


Figure 14 : Conformité suivant les pays de fabrication

L'Asie a représenté 257 échantillons soit 37,40% du total. Dans ce groupe

- 98,40% étaient conformes
- 1,60% étaient non conformes

L'Afrique avec 224 échantillons soit 32,60% du total. Dans ce groupe

- 94,20 étaient conformes
- 5,80% étaient non conformes

L'Europe avec 184 échantillons soit 26,80% du total. Dans ce groupe

- 98,40% étaient conformes
- 1,60% étaient non conformes

L'Amérique avec un seul pays, le Canada qui a représenté 22 échantillons, soit 3,20% du total. Dans ce groupe, tous étaient conformes.

2-3-1-4 – Conformité suivant l'importation et la fabrication locale

Le Tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats

Tableau 18 : Conformité suivant l'importation et la fabrication locale

Groupe de pays de fabricant	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Groupe A = Importation	581	98,50	9	1,50	590	85,90
Groupe B = Fabrication locale	86	88,70	11	11,30	97	14,10
TOTAL	667	97,00	20	3,00	687	100

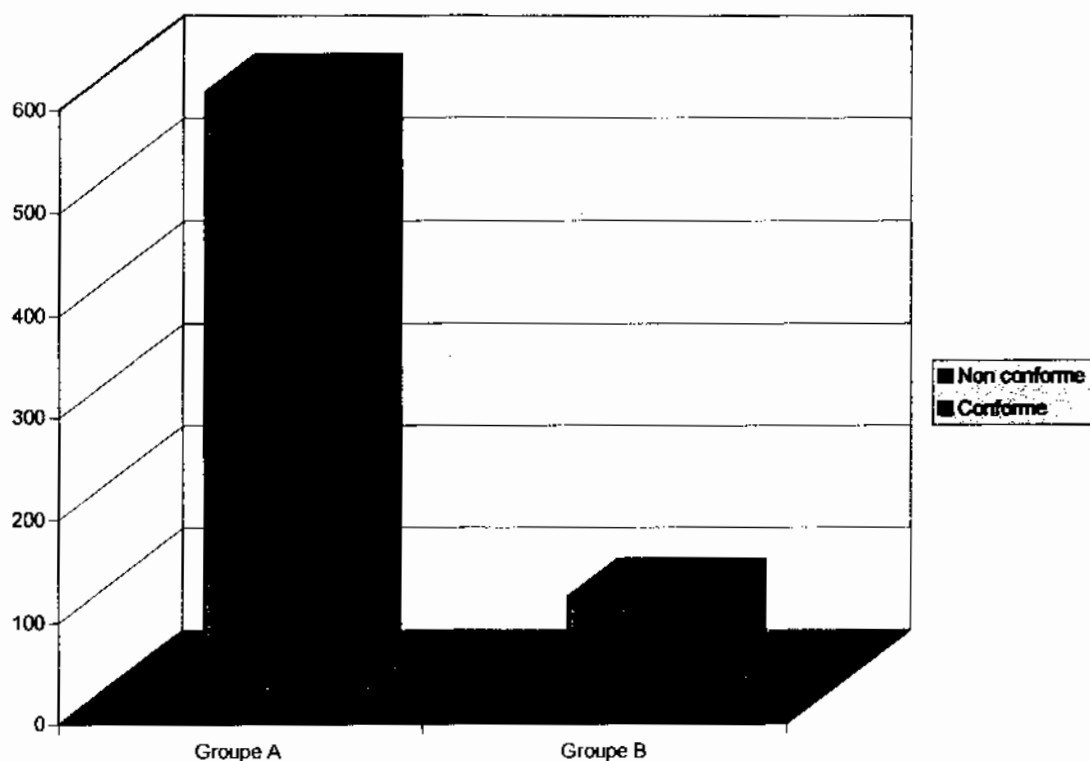


Figure 15 : Conformité suivant l'importation et la fabrication locale

L'Importation a représenté 590 échantillons soit 85,90% du total. Dans ce groupe :

- 98,50% étaient conformes
- 1,50% étaient non conformes.

La fabrication locale a représenté 97 échantillons soit 14,10% du total. Dans ce groupe :

- 88,70% étaient conformes
- 11,30% étaient non conformes.

2-3-1-5 – Conformité suivant le lieu de prélèvement :

Le tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats

Tableau 19 : Conformité suivant le lieu de prélèvement

Lieu de prélèvement		Conforme		Non conforme		Total	
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Bamako	District	346	96,40	13	3,60	359	52,30
Koulikoro	Koulikoro Ville	2	66,70	1	33,30	3	0,40
	Diola	15	100	0	0	15	2,20
	Fana	18	100	0	0	18	2,60
	TOTAL	35	97,20	1	2,80	36	5,20
Mopti	Mopti Ville	52	98,10	1	1,90	53	7,70
Ségou	Ségou Ville	65	97,00	2	3,00	67	9,70
	Markala	13	100	0	00	13	1,90
	Niono	28	100	0	0	28	4,10
	San	32	97,00	1	3,00	33	4,80
	Total	138	97,90	3	2,10	141	20,50
Sikasso	Sikasso Ville	52	98,10	1	1,90	53	7,70
	Bougouni	24	96,00	1	4,00	25	3,64
	Koutiala	20	100	0	0	20	2,91
	TOTAL	96	98,00	2	2,00	98	14,30
TOTAL		667	97,00	20	3,00	687	100

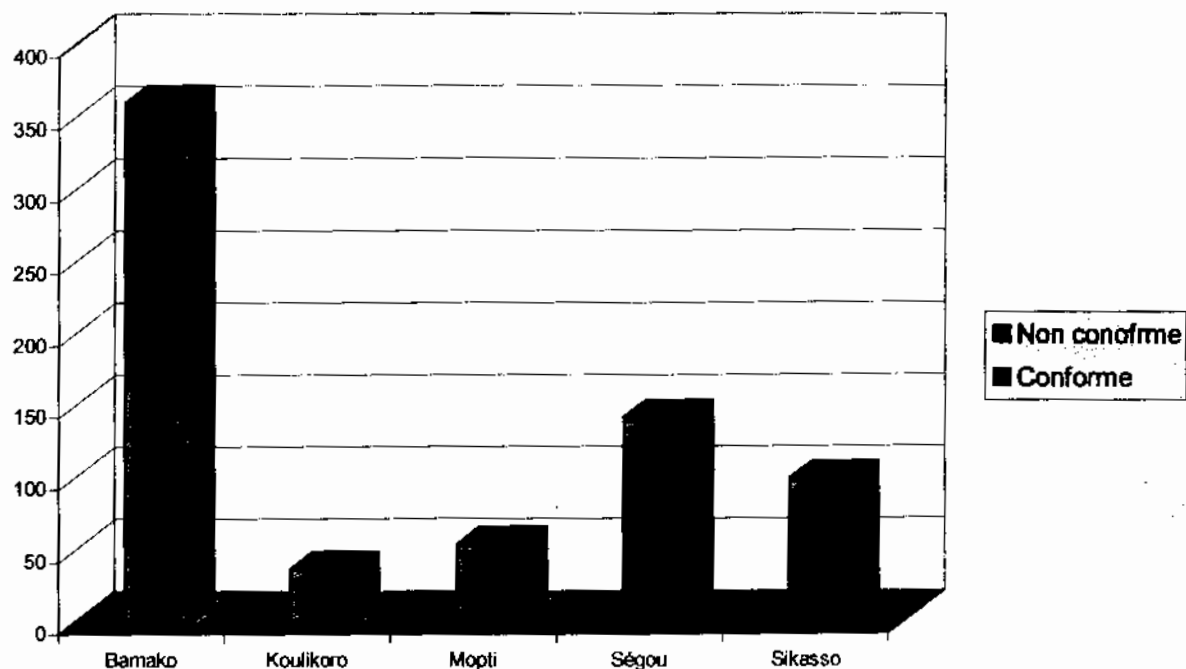


Figure 16 : Conformité suivant le lieu de prélèvement

Les échantillons prélevés à Bamako étaient les plus nombreux et représentaient 52,30% du total.

- 96,40% étaient conformes
- 3,60% étaient non conformes.

Ensuite ceux de Ségou avec 20,50% du total.

- 97,90% étaient conformes
- 2,10% étaient non conformes.

Puis ceux de Sikasso avec 14,30% du total

- 98,00% étaient conformes
- 2,00% étaient non conformes.

Enfin ceux de Mopti et de Koulikoro respectivement avec 7,70% du total (98,10% conformes et 1,90% non conformes) et 5,20% (97,20% conformes et 2,80 non conformes)

2-3-1-6 – Conformité suivant le secteur de prélèvement

- Bamako :

Le tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats.

Tableau 20 : Conformité suivant le secteur de prélèvement à Bamako.

Secteur de prélèvement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	181	98,40	3	1,60	184	51,30
Secteur privé	144	94,70	8	5,30	152	42,30
Secteur parallèle	21	91,30	2	8,70	23	6,40
TOTAL	346	96,40	13	3,60	359	100

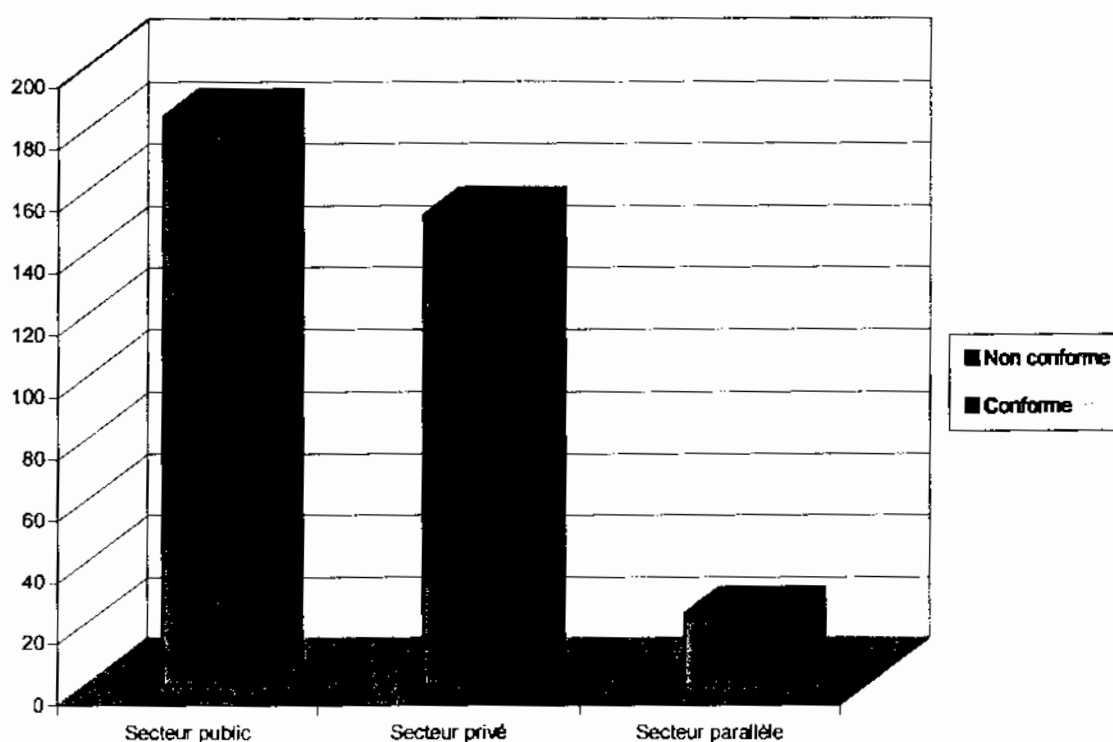


Figure 17 : Conformité suivant le secteur de prélèvement à Bamako.

Il apparaît que le secteur public représentant les structures étatiques avait le plus grand nombre d'échantillons soit 51,30% des échantillons analysés avec 1,60% de non conformes.

Le secteur parallèle regroupant les prélèvements dans le marché de Dibida et les saisies de la brigade des stupéfiants, avait le plus grand pourcentage d'échantillons non conformes.

2 sur les 23 échantillons analysés, soit 8,70% étaient non conformes.

- **Koulikoro :**

Le tableau et la figure ci-dessus donnent les résultats.

Tableau 21 : Conformité suivant le secteur de prélèvement à koulikoro.

Secteur de prélèvement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	13	100	0	0	13	36,10
Secteur privé	20	100	0	0	20	55,60
Autre	2	66,70	1	33,30	3	8,30
TOTAL	35	97,20	1	2,80	36	100

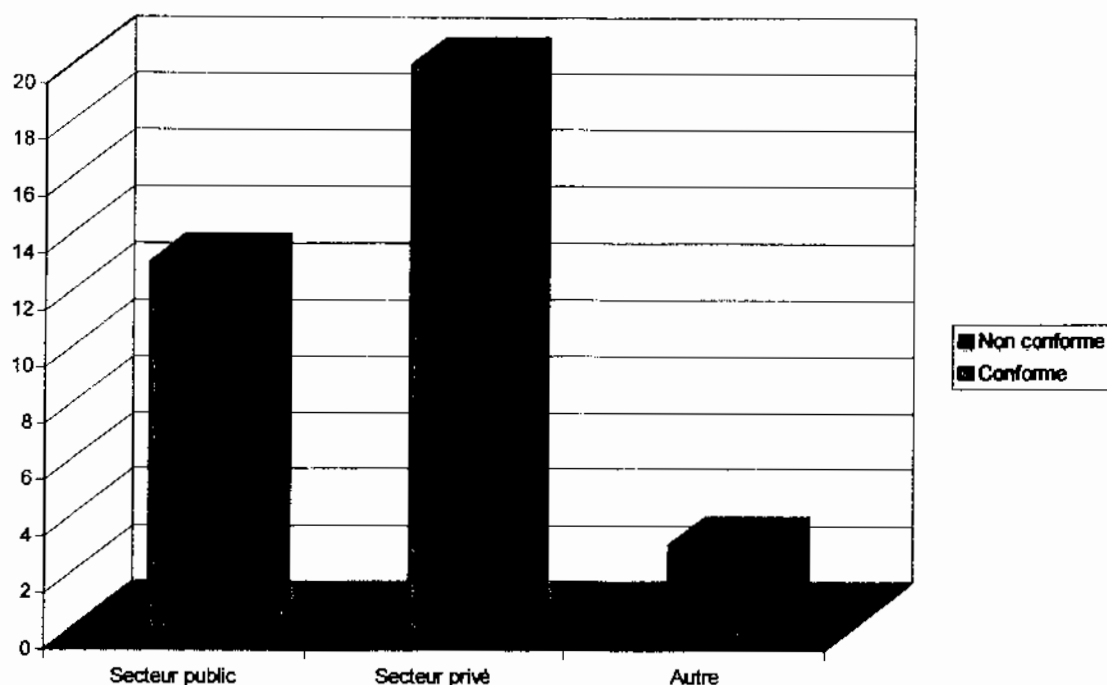


Figure 18 : Conformité suivant le secteur de prélèvement à Koulikoro.

Il apparaît que « Autre » représentant les échantillons provenant de la DLP avait 1 échantillon non conforme soit 33,30% sur les 3 analysés.

Le Secteur public et le secteur privé respectivement 13 échantillons (36,10% du total) et 20 échantillons (55,60% du total), avaient des échantillons tous conformes.

- Mopti :

Le tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats.

Tableau 22 : Conformité suivant le secteur de prélèvement à Mopti.

Secteur de prélèvement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur Public	17	100	0	0	17	32,10
Secteur Privé	30	100	0	0	30	56,60
Secteur Parallèle	5	83,30	1	16,70	6	11,30
TOTAL	52	98,10	1	1,90	53	100

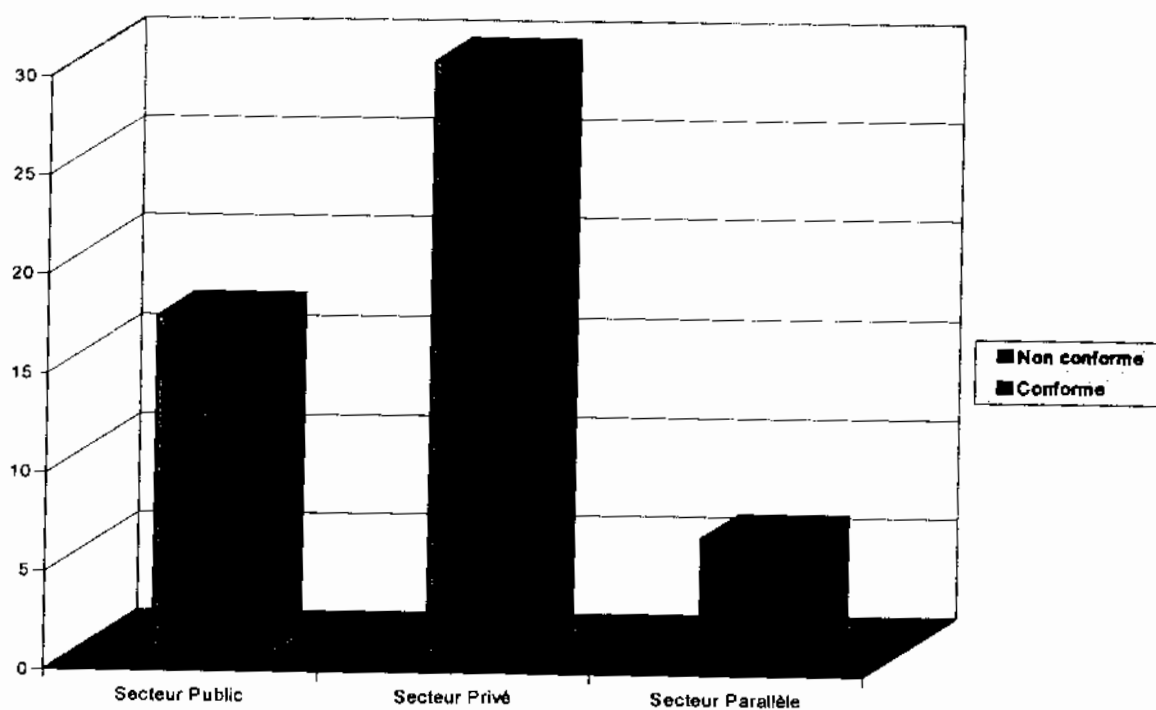


Figure 19 : Conformité suivant le secteur de prélèvement à Mopti.

Le secteur parallèle a représenté 11,30% des échantillons analysés. 1 échantillon sur les 6 prélèvements était non conforme soit 16,70%

- Ségou :

Le Tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats.

Tableau 23 : conformité suivant le secteur de prélèvement à Ségou.

Secteur de prélèvement	Conformes		Non conformes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur Public	60	95,20	3	4,80	63	44,70
Secteur Privé	74	100	0	0	74	52,50
Secteur Parallèle	4	100	0	0	4	2,80
TOTAL	138	97,90	3	2,10	141	100

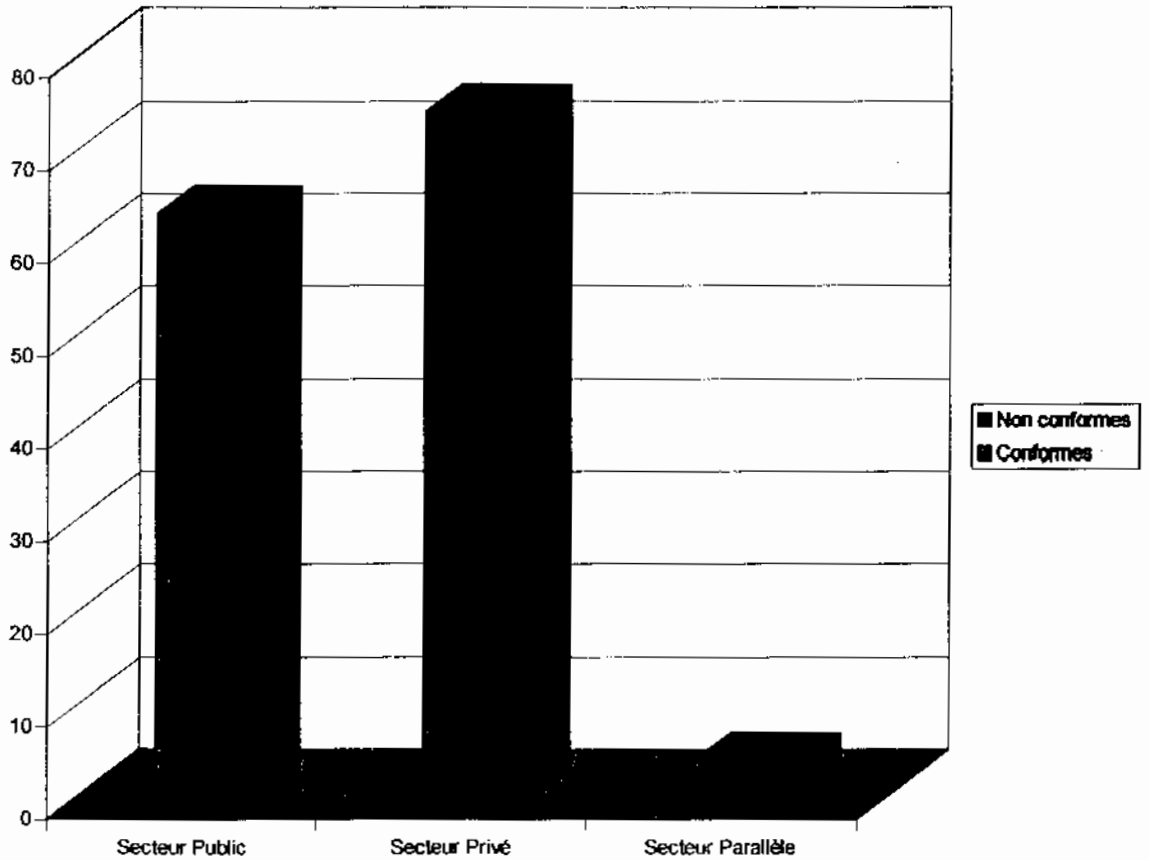


Figure 20 : Conformité suivant le secteur de prélèvement à Ségou.

Dans cette région le secteur public avec 44,7% du total est le seul à présenter des échantillons non conformes.

3 sur 63 échantillons analysés sont non conformes soit 4,80%

- Sikasso

Le tableau et la figure ci-dessus donnent les résultats.

Tableau 24 : Conformité suivant le secteur de prélèvement à Sikasso.

Secteur de prélèvement	Conformes		Non conformes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Secteur public	38	100	0	0	38	38,80
Secteur privé	54	98,20	1	1,80	55	56,10
Secteur parallèle	4	80,00	1	20,00	5	5,10
TOTAL	96	98,00	2	2,00	98	100

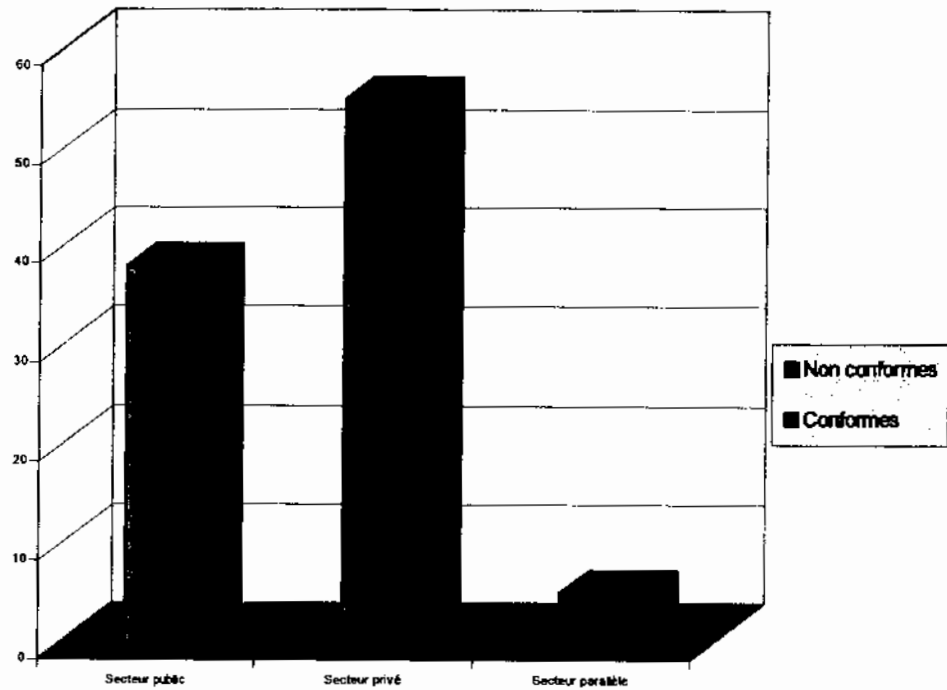


Figure 21 : Conformité suivant le secteur de prélèvement à Sikasso.

Le secteur parallèle regroupant les maisons des particuliers, boutiques, vendeurs ambulants avait le plus grand pourcentage d'échantillons non conformes. 1 sur 5 échantillons analysés était non conformes soit 20,00%. Le secteur public a représenté 38,80% du total analysé. Tous les échantillons étaient conformes.

- **Le Récapitulatif :**

le tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats.

Tableau 25 : Récapitulatif de la conformité suivant le secteur et le lieu de prélèvement.

<i>Secteur de prélèvement</i>	<i>Région</i>	<i>Conforme</i>		<i>Non conforme</i>		<i>Total</i>	
Secteur public	Bamako	181	98,40	3	1,60	184	26,80
	Koulikoro	13	100	0	0	13	1,90
	Mopti	17	100	0	0	17	2,50
	Ségou	60	95,20	3	4,80	63	9,20
	Sikasso	38	100	0	0	38	5,50
	TOTAL	309	98,10	6	1,90	315	45,90
Secteur privé	Bamako	144	94,70	8	5,30	152	22,10
	Koulikoro	20	100	0	0	20	2,90
	Mopti	30	100	0	0	30	4,40
	Ségou	74	100	0	0	74	10,80
	Sikasso	54	98,20	1	1,80	55	8,00
	TOTAL	322	97,30	9	2,70	331	48,20
Secteur parallèle + autre	Bamako	21	91,30	2	8,70	23	3,40
	Koulikoro	2	66,70	1	33,30	3	0,40
	Mopti	5	83,30	1	16,70	6	0,80
	Ségou	4	100	0	0	4	0,60
	Sikasso	4	80,0	1	20,00	5	0,70
	TOTAL	36	87,80	5	12,20	41	5,90
TOTAL		667	97,00	20	3,00	687	100

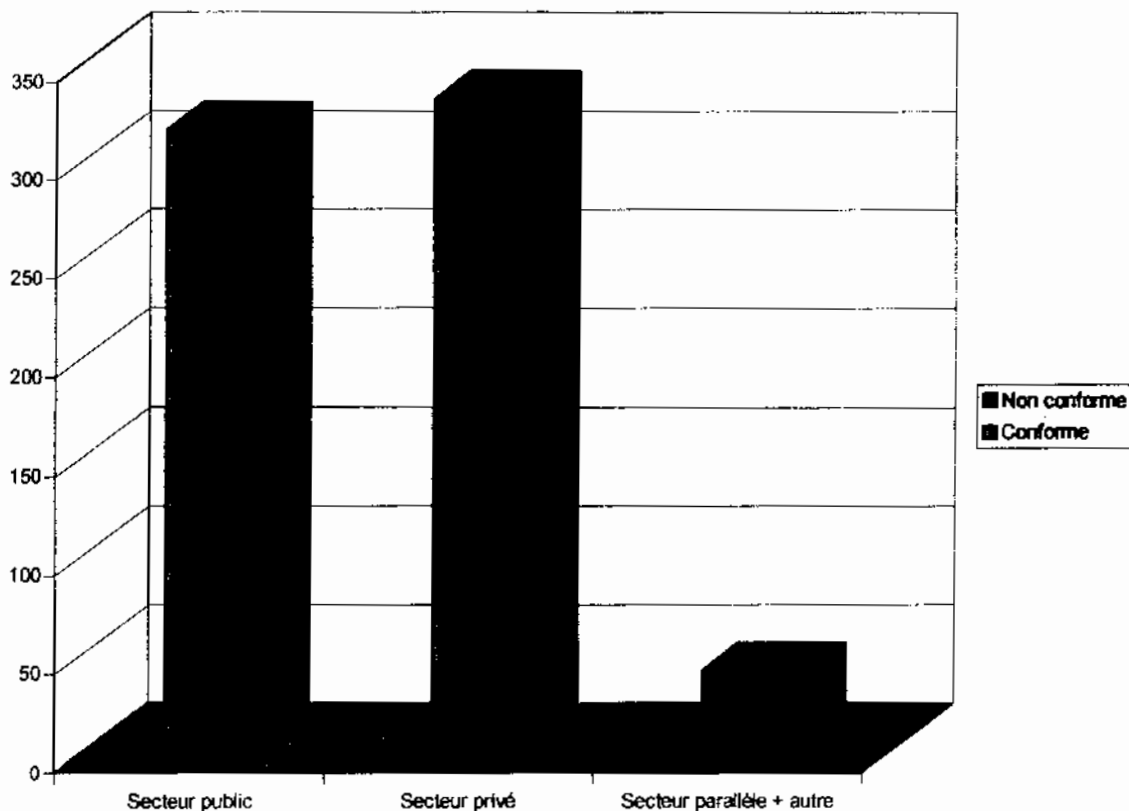


Figure 22 : Récapitulatif de la conformité suivant le secteur de prélèvement.

- Le secteur privé a représenté au total 331 échantillons soit : 48,20%
 - 322 échantillons étaient conformes, soit : 97,30%
 - 9 échantillons étaient non conformes, soit : 2,70%.
- Le secteur public avec 315 échantillons au total, soit : 45,90%.
 - 309 échantillons étaient conformes soit : 98,10%
 - 6 échantillons étaient non conformes soit : 1,90%.
- Le secteur parallèle avec 41 échantillons, 5,90% du total analysé.
 - 36 échantillons étaient conformes soit : 87,80%
 - 5 échantillons étaient non conformes soit : 12,20%

2-3-1-7 – Conformité suivant les catégories de distributeurs

Le tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats.

Tableau 26 : Conformité suivant les catégories de distributeurs.

Catégories de distributeurs	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Grossistes + demandes AMM	208	98,60	3	1,40	211	30,70
Les autres distributeurs	423	97,20	12	2,80	435	63,30
Distributeurs du circuit Parallèle + autre	36	87,80	5	12,20	41	6,00
TOTAL	667	97,00	20	3,00	687	100

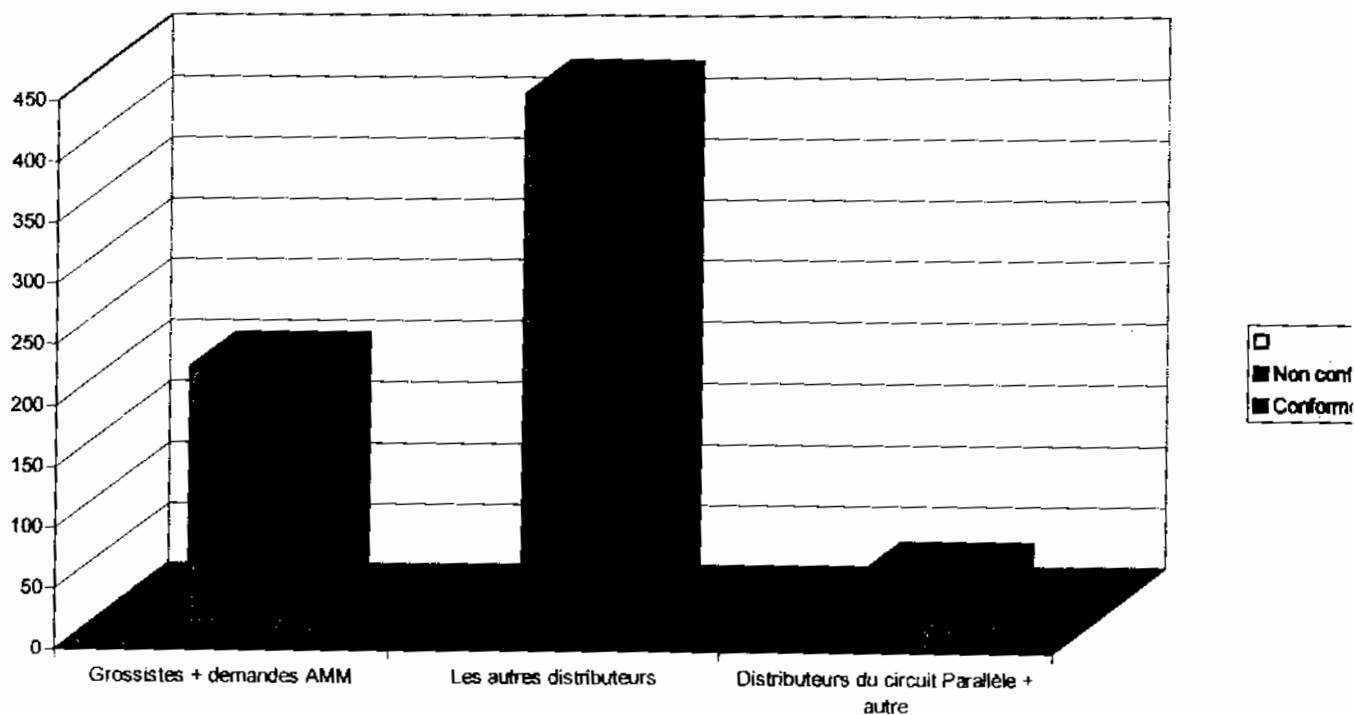


Figure 23 : Conformité suivant les catégories de distributeurs.

Les grossistes + demandes d'AMM ont représenté 211 échantillons soit 30,70% du total analysé :

- 208 échantillons étaient conformes soit 98,60%
- 3 échantillons étaient non conformes soit 1,40%.

Les autres distributeurs regroupant les officines, les hôpitaux, les centres de santé, les dépôts, les CSCOM et les magasins PPM ont représenté 435 échantillons soit 63,30% du total analysé :

- 423 étaient conformes soit 97,20%
- 12 étaient non conformes soit 2,80%.

Les distributeurs du circuit parallèle regroupant les vendeurs ambulants, les marchés, les maisons des particuliers, les boutiques et les prélèvements provenant de la DLP ont représenté 41 échantillons soit : 6,00% du total analysé :

- 36 étaient conformes soit 87,80%
- 5 étaient non conformes soit 12,20%.

2-3-1-8 - Conformité suivant la forme galénique :

Le tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats.

Tableau 27 : Conformité suivant la forme galénique

Forme galénique	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Comprimé	560	96,90	18	3,10	578	84,13
Gélule	58	100	0	0	58	8,44
Poudre pour Suspension Orale	49	96,10	2	3,90	51	7,43
TOTAL	667	97,00	20	3,00	687	100

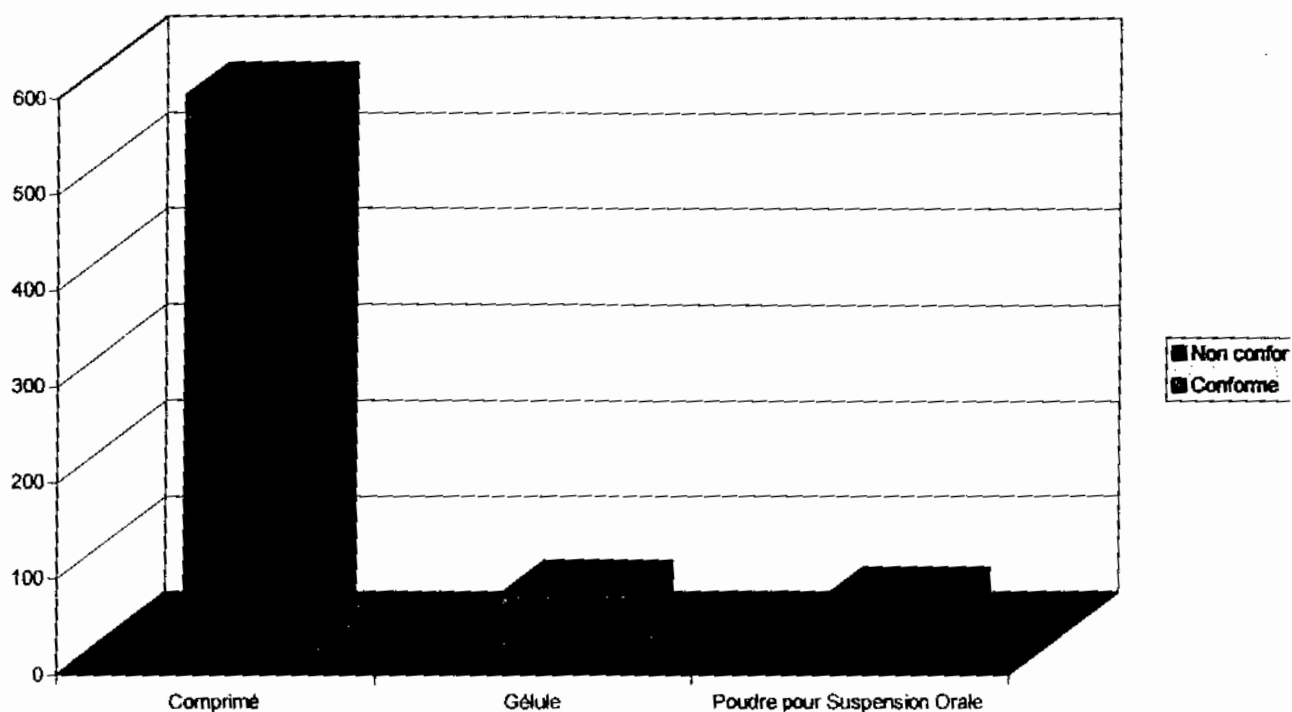


Figure 24 : Conformité suivant la forme galénique

La forme la plus représentée a été les comprimés avec 578 échantillons. 18 étaient non conformes soit 3,10% du total analysé.

Les gélules avec 8,44% du total étaient tous conformes.

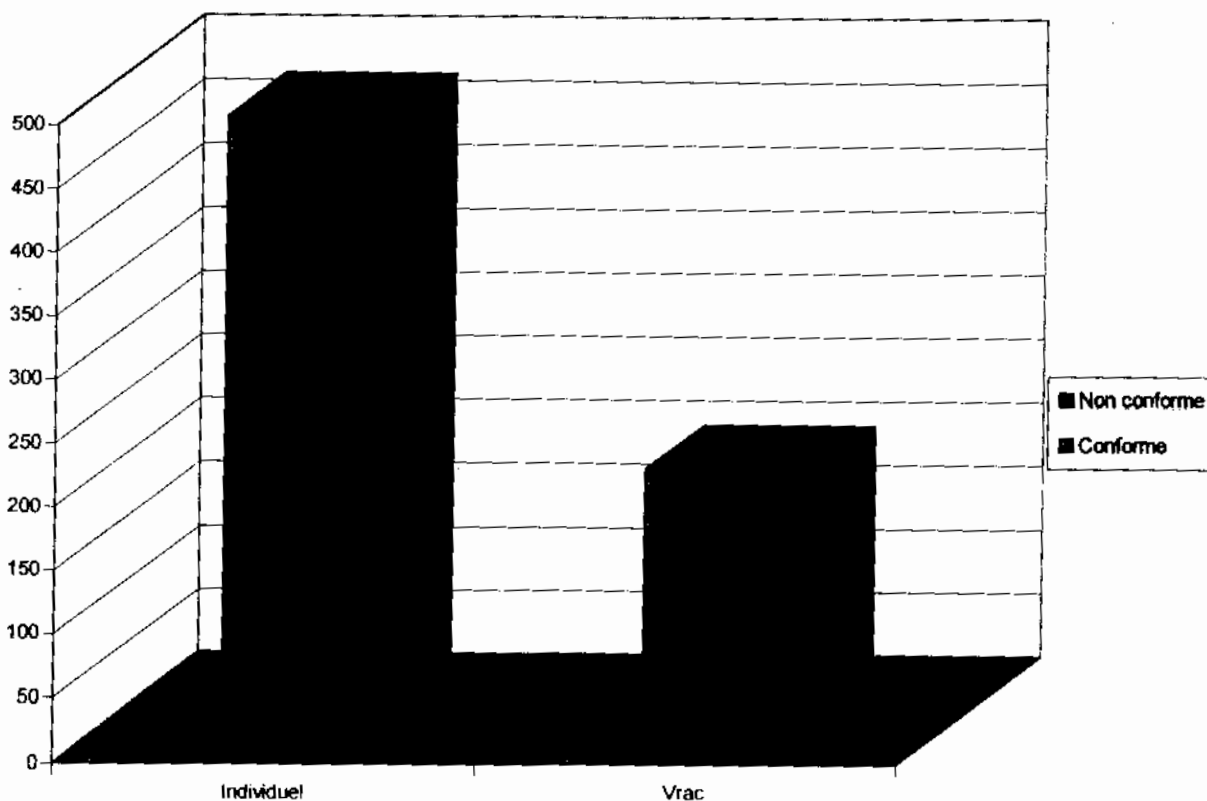
Les poudres pour suspension orale avec 7,43% du total. 2 sur 51 étaient non conformes, soit 3,90%.

2-3-1-9 – Conformité suivant le conditionnement :

Le tableau et la figure ci-dessous donnent les résultats

Tableau 28 : Conformité suivant le conditionnement

Conditionnement	Conforme		Non conforme		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Individuel	468	97,30	13	2,70	481	70,00
Vrac	199	96,60	7	3,40	206	30,00
TOTAL	667	97,00	20	3,00	687	100

**Figure 25 : Conformité suivant le conditionnement**

Les conditionnements individuels ont présenté 13 sur 481 de non conformes soit 2,70%.

Les échantillons en vrac ont représenté 206 échantillons dont 7 non conformes, soit 3,40%.

2-3-2- Répartition suivant les catégories de non conformité :

Nous avons classé les catégories de non conformité en :

Classe 1 : sous dosage, sous dosage + absence de numéro de lot, produit non identifié.

Classe 2 : défaut d'étiquetage, absence de spécifications, telles que la date limite d'utilisation et le numéro de lot du produit, caractères organoleptiques altérés.

Les résultats suivant les catégories de non conformité sont :

2-3-2-2 - Catégories de non conformité selon le principe actif :

Le tableau ci-dessous donne les résultats

Tableau 30 : Non conformité selon le principe actif.

Principe actif	Forme galénique	Catégories de non conformité		Total non conforme
		Classe 1	Classe 2	
Chloroquine	Comprimé	5	5	10
SRO	Poudre	1	1	2
Amoxicilline	Comprimé	1	0	1
Acide acétyl salicylique	Comprimé	0	1	1
Fer/acide folique	Comprimé	0	1	1
Ibuprofène	Comprimé	0	1	1
Mebendazole	Comprimé	1	0	1
Praziquantel	Comprimé	0	1	1
Quinine	Comprimé	0	1	1
Sulfamidine	Comprimé	0	1	1
TOTAL		8	12	20

Ces résultats ont montré que sur les 71 principes actifs analysés, 10 se sont révélés non conformes, soit 14,08%.

2-3-2-3 - Catégories de conformité selon la présentation commerciale :

Le tableau ci-dessous donne les résultats.

Tableau 31 : Non conformité selon la présentation commerciale

Présentation commerciale	Catégorie de non conformité		Total non conforme	
	Classe 1	Classe 2	Total analysé	
Générique	8	12	20	589
Produit de marque	0	0	0	98
TOTAL	8	12	20	687

2-3-2-4 Catégories de non conformité selon les pays du fabricant :

Le tableau ci-dessous donne les résultats.

Tableau 32 : Non conformité selon les pays de fabrication

Pays de fabrication	Catégorie de non conformité		Total non conformité	Total analysé
	Classe 1	Classe 2		
Groupe I = Asie	2	2	4	257
Groupe II = Afrique	5	8	13	224
Groupe III = Europe	1	2	3	184
Groupe IV = Amérique	0	0	0	22
TOTAL	8	12	20	687

- C'est en Afrique qu'on a trouvé le plus de produit non conforme pour défaut de fabrication (8/13).
- En Asie la non conformité était identique dans les 2 classes (2/4).
- En Europe la non conformité de classe 2 (2/3) était le double de celle de la classe 1 (1/3).
- L'Amérique avait moins d'échantillons (22). Il n'y avait pas de non conforme.

2-3-2-5 Catégories de non conformité suivant l'importation et la fabrication locale :

Le tableau ci-dessous donne les résultats.

Tableau 33 : Non conformité suivant l'importation et la fabrication locale :

Groupe du pays de fabrication	Catégorie de non conformité		Total non conformité	Total analysé
	Classe 1	Classe 2		
Groupe A = importation	4	5	9	590
Groupe B = fabrication locale	4	7	11	97
TOTAL	8	12	20	687

La fabrication locale a eu plus de produits non conformes à cause surtout de l'absence de spécifications (absence de numéro de lot et de date de péremption) (7/11).

2-3-2-6 - Catégories de non conformité selon le lieu de prélèvement :

Le Tableau ci-dessous donne les résultats.

Tableau 34 : Non conformité selon le lieu de prélèvement.

Lieu de prélèvement		Catégories de non conformité		Total non conformité	Total analysé
		Classe 1	Classe 2		
Bamako	District	7	6	13	359
Koulikoro	Koulikoro Ville	0	1	1	3
	Diola	0	0	0	15
	Fana	0	0	0	18
	TOTAL	0	1	1	36
Mopti	Mopti Ville	0	1	1	53
Ségou	Ségou Ville	1	1	2	67
	Markala	0	0	0	13
	Niono	0	0	0	28
	San	0	1	1	33
	TOTAL	1	2	3	141
Sikasso	Sikasso Ville	0	1	1	53
	Bougouni	0	1	1	25
	Koutiala	0	0	0	20
	TOTAL	0	2	2	98
TOTAL		8	12	20	687

Le district de Bamako a connu plus d'échantillons non conformes avec une non conformité de classe 1 égale à 7/13.

2-3-2-7 - Catégories de non conformité selon le secteur de prélèvement :

Le Tableau ci-dessous donne les résultats.

Tableau 35 : Non conformité selon le secteur et le lieu de prélèvement.

Secteur de prélèvement	Région	Catégories de non conformité		Total non conformité	Total analysé
		Classe 1	Classe 2		
Secteur public	Bamako	2	1	3	184
	Koulikoro	0	0	0	13
	Mopti	0	0	0	17
	Ségou	1	2	3	63
	Sikasso	0	0	0	38
	TOTAL	3	3	6	315
Secteur privé	Bamako	5	3	8	152
	Koulikoro	0	0	0	20
	Mopti	0	0	0	30
	Ségou	0	0	0	74
	Sikasso	0	1	1	55
	TOTAL	5	4	9	331
Secteur parallèle + autre	Bamako	0	2	2	23
	Koulikoro	0	1	1	3
	Mopti	0	1	1	6
	Ségou	0	0	0	4
	Sikasso	0	1	1	5
	TOTAL	0	5	5	41
TOTAL	8	12	20	687	

Le secteur parallèle n'a présenté que de non conformité de classe 2 (5/5).

2-3-2-8 - Catégories de non conformité selon le circuit de distribution.

Le tableau ci-dessous donne les résultats.

Tableau 36 : Non conformité selon le circuit de distribution

Circuit de distribution	Catégories de non conformité		Total non conformité		Total analysé
	Classe 1	Classe 2	Nombre	%	
AO/PPM	0	1	1	3,20	31
Demandes d'AMM + Industrie	6	0	6	3,90	154
Grossistes privés	0	0	0	0	31
Officines privés	1	4	5	1,90	264
Hôpitaux	0	0	0	0	28
CS publics	1	2	3	2,80	108
CSCOM + dépôts privés	0	0	0	0	30
Circuit parallèle + Autre	0	5	5	12,20	41
TOTAL	8	12	20	3,00	687

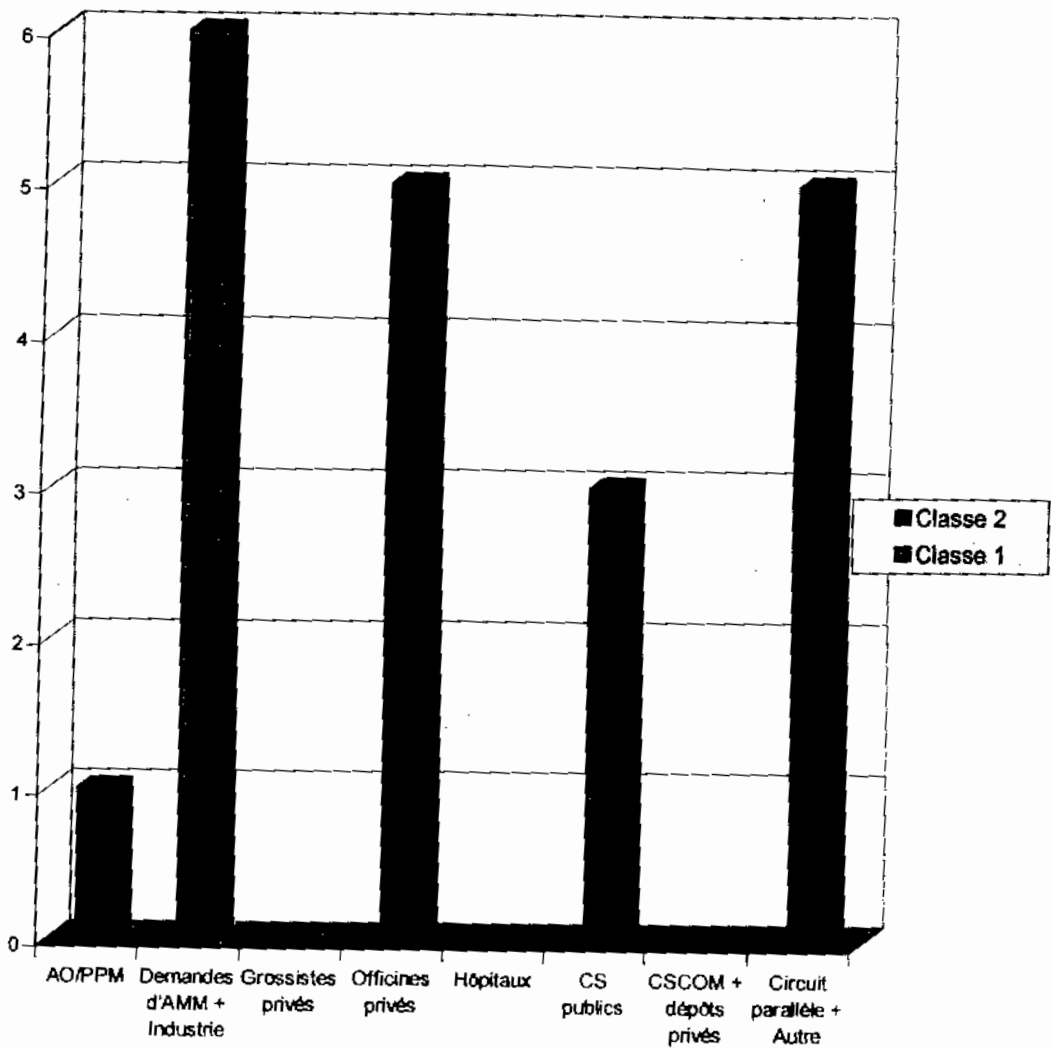


Figure 26 : Non conformité selon le circuit de distribution.

CS publics : DVCS, DRC, magasins régionaux PPM.

Le circuit parallèle est le plus touché avec 12,20% de non conformes.

Les grossistes privés, les hôpitaux, les CSCOM, et les dépôts privés n'ont pas eu d'échantillons non conformes.

2-3-2-9 - Catégories de non conformité selon la forme galénique

Le Tableau ci-dessous donne les résultats.

Tableau 37 : Non conformité selon la forme galénique.

Forme galénique	Catégorie de non conformité		Total non conforme	Total Analysé
	Classe 1	Classe 2		
Comprimé	7	11	18	578
Gélule	0	0	0	58
Poudre pour suspension orale	1	1	2	51
TOTAL	8	12	20	687

Les comprimés avaient plus de non conformités liées au défaut de fabrication (11/18).

Les gélules n'ont pas présenté de non conformité.

2-3-2-10 - Catégories de non conformité selon le conditionnement :

Le Tableau ci-dessous donne les résultats.

Tableau 38 : Non conformité selon le conditionnement.

Conditionnement	Catégories de non conformité		Total non conforme	Total analysé
	Classe 1	Classe 2		
Individuel	3	10	13	481
Vrac	5	2	7	206
TOTAL	8	12	20	687

Les médicaments en conditionnement Individuel ont présenté une non conformité liée surtout au défaut de fabrication tandis que les médicaments en conditionnement vrac avaient une non conformité liée surtout au sous - dosage.

Dans les classifications suivant la catégorie de non conformité, c'est la classe 2 qui a été la plus touchée avec 12 sur les 20 non conformes soit 60%. La classe 1 (8/20) soit 40%.

3 - COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

3-1 – Limites de l'étude :

Les prélèvements n'ont pu être effectués dans toutes les régions du Mali. Nous nous sommes conformé au programme d'activité du Laboratoire National de la Santé, ce qui nous a permis d'effectuer des prélèvements dans le district de Bamako et dans quatre régions du Mali (Koulikoro, Mopti, Ségou et Sikasso). Le choix des lieux de prélèvement a été réalisé de manière à ce que l'on ait un échantillonnage représentatif du marché pharmaceutique malien. Le nombre d'échantillons par principe actif est sans doute peu proportionnel au volume respectif des ventes dans la région.

Enfin, la proportion des échantillons prélevés dans chaque circuit de distribution est différente pour chaque région et sans relation avec le volume respectif des ventes dans chacun des circuits.

Les résultats n'ont donc pas de valeur statistique ; ils traduisent l'existence de médicaments non conformes et des degrés de non conformité divers dans certaines régions du Mali.

3-2 – Méthodes d'analyse :

Au cours de notre étude, il a été fait appel à la chromatographie sur couche mince (CCM), aux méthodes chimiques et aux méthodes spectrophotométriques pour l'identification et le dosage

3-2-1- La chromatographie sur couche mince (CCM) :

Cette méthode est très efficace et très rapide dans la séparation et l'identification des composés d'un mélange complexe. Cependant elle se prête difficilement à des réactions de quantification.

3-2-2 - Méthodes chimiques :

Basées sur les réactions colorées, ces méthodes peuvent créer souvent des confusions dans l'identification et dans l'appréciation de la quantité des principes actifs.

Ces confusions s'observent très souvent lorsqu'il y a un ajout en excès de réactifs ou lorsqu'il y a un mélange complexe de composés ayant des réactions

colorés sensiblement voisines. C'est la raison pour laquelle ces méthodes ont été très peu utilisées au cours de notre étude.

3-2-3- Méthodes spectrophométriques :

Plus sensibles que les réactions colorées, ces méthodes créent moins de confusion.

Le problème ici est la présence de l'excipient. En effet, les lectures directes par ces méthodes risquent d'être entachées d'une erreur systématique due à une absorbance de la matrice.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour pallier à cette insuffisance : correction d'Allen, spectroscopie dérivée de meilleure efficacité, reconstruction d'un témoin contenant l'excipient (analyse multicomposant) (3).

3-3 – Qualité, non conformité et risque :

Les conséquences liées aux défauts de qualité varient en fonction des pathologies traitées, donc en fonction des principes actifs et des groupes thérapeutiques. Les antibiotiques, les antipaludéens et autres antiparasitaires sont des groupes à risque majeur.

Le déficit en principe actif : quand il s'agit d'antibiotiques et d'antipaludiques, expose le malade à un traitement incorrect, de posologie insuffisante, donc les conséquences immédiates sont la persistance de la maladie et, à terme, la résistance des agents infectieux aux antibiotiques et aux antipaludiques. Dans notre étude 7 sous-dosages sur 8 concernent les antibiotiques et les antiparasitaires (dont 5 antipaludiques).

Si, dans la plupart des cas, le sous dosage est frauduleux, il peut aussi provenir de la dégradation du principe actif consécutive à des conditions de transport et de stockage inadéquates.

3-3-1 – Les antiparasitaires :

Dans notre étude les antiparasitaires analysés ont été les plus représentés et les plus touchés.

13 médicaments antiparasitaires ont été trouvés non conformes sur les 224 échantillons analysés soit 5,80% (voir tableau 29).

La proportion des antiparasitaires non conformes est similaire dans notre étude et dans l'étude faite par TRAORE K. sur la qualité des médicaments génériques en dénomination commune internationale au Mali (42), cette proportion était de 5,66% dans cette étude et elle a concerné toutes les formes galéniques.

Quand à l'étude faite dans 3 pays africains (23), la proportion des antiparasitaires non conformes était de 28,66%.

Cette étude concernait aussi bien les médicaments génériques que les médicaments de marque, présentés sous toutes les formes galéniques (comprimés, gélules, sirops, collyre, pommade...).

Dans notre étude :

- cinq lots de chloroquine phosphate étaient sous dosés ;
- cinq autres lots de chloroquine phosphate n'avaient pas de date de péremption ni de numéro de lot ;
- un lot de Mebendazole était sous dosé ;
- un lot de Praziquantel n'avait pas de date de péremption ni de numéro de lot ;
- un lot de quinine sulfate avait les caractères organoleptiques altérés.

Le principe actif le plus incrimé a été la chloroquine (voir tableau N° 30).

3-3-2- Les antibiotiques :

Les antibiotiques sont probablement les plus largement utilisés des médicaments, mais aussi les plus mal employés. Outre les problèmes habituels liés à l'usage irrationnel de ces médicaments, ils comportent un risque supplémentaire : l'apparition d'une résistance des micro-organismes (11).

Le coût élevé des matières premières utilisées dans la fabrication des antibiotiques, peut inciter les producteurs à réduire les doses, d'autant plus que la demande est importante (les antibiotiques représentent une large fraction du marché africain) (23). Dans notre étude, ils représentent 183 échantillons.

Leur emploi doit être prudent et leur qualité doit être surveillée de façon particulière.

Dans notre étude, bien qu'ils représentent le pourcentage le plus élevé (26,60%), après les antiparasitaires, 1 seul échantillon sur les 183 était non conforme soit 0,55%.

Comparativement à l'étude (23) 40 échantillons étaient non conformes sur les 175 analysés soit 22,86% et dans l'étude (42) 9 échantillons étaient non conformes sur les 168 analysés soit 5,36%.

La seule molécule non conforme a été Amoxicilline (comprimé), elle était sous-dosé (voir tableau 30).

3-3-3 – Antalgiques – anti inflammatoire :

Dans cette famille toutes les molécules étaient bien dosées seulement :

- un lot d'acide acétyl salicylique (comprimé) ne comportait pas de date de péremption ni de numéro de lot.
- un lot d'ibuprofène avait son enrobage altéré (voir tableau 30).

3-3-4 – Soluté de réhydratation et électrolyte :

Deux lots SRO étaient non conformes sur les 9 échantillons analysés soit 22,22%.

- Un lot était sous dosé
- Un lot n'avait pas de date de péremption ni de numéro de lot.

3-3-5 – Les vitamines

Une molécule de fer/acide folique n'avait pas une identification conforme.

3-3-6 – Divers

Un lot de sulfamidine n'avait pas de numéro de lot

3-4 – Qualité des médicaments et circuits de distribution :

Nous avons décelé des échantillons défectueux dans les 3 secteurs (public, privé et parallèle).

L'inégalité des prélèvements au niveau de ces secteurs nous interdit toute comparaison.

Cependant dans :

- le secteur public, nous avons eu 6 échantillons non conformes sur les 315 échantillons prélevés soit 1,90%,
- le secteur privé, nous avons eu 9 échantillons non conformes sur 331 échantillons prélevés soit 2,70%,
- le secteur parallèle, nous avons eu 5 échantillons non conformes sur 41 échantillons prélevés soit 12,20%.

Dans l'ensemble des secteurs 20 échantillons sur 687 échantillons prélevés étaient non conformes soit 3%.

Ici la proportion des produits non conformes dans le circuit parallèle est la plus élevée, tandis que dans l'étude faite par TRAORE A.S. sur la problématique de la qualité des médicaments dans le cercle de Sikasso et de Kadiolo (41), tous les échantillons du circuit parallèle étaient non conformes.

Dans notre étude les 2 types de non conformité étaient présents dans 2 secteurs (public et privé) :

- le Secteur public : la non conformité de classe 1 était égale à la non conformité de classe 2 (3/6),
- le secteur privé a présenté plus de non conformité de classe 1 (5/9).

Quant au secteur parallèle, il y a eu absence de non conformité de classe 1 (voir tableau N° 35).

Bien que les proportions trouvées ne sont pas représentatives du marché pharmaceutique malien, elles devraient attirer notre attention principalement sur les règles de la qualité des médicaments et sur les réalités du marché parallèle.

Il est notoire que les différents circuits de médicaments s'interpénètrent. Le marché parallèle trouve une partie de ses sources sur les marchés régulières par des détournements à divers niveaux ou par des complicités variées. Et, inversement, les médicaments importés en contrebande sont proposés à certains distributeurs réguliers. Il serait donc peu réaliste d'ignorer que la mauvaise qualité des médicaments sur le marché parallèle peut avoir des retombés sur les circuits de distributions publics et privés.

3-5 – Qualité des médicaments, production locale et importation :

Sur les 687 échantillons analysés, 20 étaient non conformes dont 11 sur 97 de fabrication locale soit 11,30% (voir tableau n° 18).

Les causes de non conformité étaient surtout liées à l'absence de spécifications (date de péremption, numéro de lot) mais aussi au sous-dosage.

Dans l'ensemble, l'Asie qui avait plus d'échantillons a eu la même proportion de non conformité (1,60%) que l'Europe. L'Afrique a eu 5,80% de non conformes. Les échantillons de l'Amérique étaient les moins représentés, mais tous étaient conformes. (voir tableau N° 17).

3-6- Qualité des produits formulation galénique et conditionnement :

3-6-1 – La formulation galénique :

Dans notre étude, nous avons eu 20 échantillons non conformes sur les 687 échantillons analysés, il semble donc probable que ce taux de non conformité est dû au fait que les formes galéniques solides sont plus stables à cause de l'absence d'eau dans ces formulations.

Cependant :

- les comprimés qui étaient les plus représentés ont eu une non conformité de 3,10% contre 6,50% dans l'étude (42).
- les poudres pour suspensions orales ont eu une non conformité de 3,90%.
- les gélules qui sont les plus appréciées des consommateurs, sont les plus faciles à préparer de façon artisanale avec ou sans principe actif, mais dans notre étude elles étaient toutes conformes (voir tableau N° 27).

Dans l'étude (42), les gélules avaient une non conformité de 3,45% et dans l'étude (23), elles ont présenté plus de non conformité avec 31,03%.

3-6-2 – Le conditionnement :

Le bon conditionnement du médicament peut d'une part le protéger contre l'humidité et la chaleur qui peuvent avoir des effets défavorables à des degrés divers sur la stabilité du principe actif donc sur sa qualité et son activité ; d'autre part éviter les confusions, les intoxications et les échecs thérapeutiques dus à un mauvais étiquetage.

Cependant dans notre étude 12 échantillons ont présenté des problèmes de conditionnement :

- 5 lots de chloroquine n'avaient pas de numéro de lot ni de date de péremption, (surtout les conditionnements en film)
- 2 lots de SRO n'avaient pas de numéro de lot, ni de date de péremption.
- 1 lot d'Aspirine (film), 1 lot de praziquantel et 1 lot de sulfamidine (film) n'avaient pas de numéro de lot ni de date de péremption.
- Enfin 1 lot de l'ibuprofène et 1 lot de quinine avaient leurs enrobages instables. Toujours par rapport au conditionnement dans notre étude, les conditionnements en vrac ont présenté une non conformité de 7 sur 206 soit 3,40% tandis que les conditionnements individuels ont présenté une non conformité de 13 sur 481 soit 2,70% (voir tableau n° 28).

Par contre dans l'étude (42), les conditionnements en vrac ont présenté 8,57% de non conformes alors que les présentations individuelles ont présenté 5,22%.

Et dans l'étude (23) les conditionnements en vrac ont présenté 25,46% de non conformes contre 13,43% de non conformes pour les présentations individuelles.

Le pourcentage élevé de non conformité dans les conditionnements en vrac peut être due à un problème de fabrication ou au non respect des bonnes pratiques de conservation de stockage et de distribution.

3-7 – Conservation et stockage :

Les conditions de conservation et de stockage jouent un rôle important dans la stabilité des médicaments.

Dans les régions tropicales la stabilité des médicaments distribués et utilisés peut poser de graves problèmes et il est reconnu que les études de stabilité valables pour les climats tempérés ne s'appliquent pas nécessairement aux conditions extrêmes rencontrées dans certains pays. Il semble aussi que la stabilité en milieu tropical dépend dans une large mesure de la qualité de protection contre l'humidité (donc de l'emballage) même lorsque la température est élevée (24).

Ainsi dans notre étude 2 lots de comprimés ont présenté une altération de leurs enrobages.

Il s'agissait :

- d'un lot d'ibuprofène en conditionnement individuel
-

- et d'un lot de quinine en conditionnement vrac.

Tous les 2 échantillons étaient prélevés à Bamako, l'Ibuprofène dans une officine et la quinine qui provenait des appels d'offres.

3-8 – Appels d'offres et qualité des médicaments :

La sélection des fournisseurs au cours de dépouillements des appels d'offres de la PPM permet de retenir les soumissionnaires ayant proposé des échantillons dont la qualité est à vérifier au laboratoire national de la santé.

Ainsi dans notre étude sur 2 appels d'offres, nous avons eu à analyser 31 échantillons.

1 seul échantillon a été non conforme, soit 3,20% contre 3,36% dans l'étude de TRAORE K. (42) qui s'est déroulé de novembre 1998 à octobre 1999. La cause de non conformité a été l'instabilité de l'enrobage, mais le dosage était normal.

Le faible pourcentage de produits non conformes montre à quel point il est important de faire une présélection des fournisseurs.

3-9 – Catégories de non conformité :

Si l'on classe les échantillons prélevés suivant les catégories de non conformité (classe 1 et classe 2), on peut dire que :

- les classes thérapeutiques qui avaient un problème de non conformité lié au dosage ont été surtout les antiparasitaires, les antibiotiques et les solutés de réhydratation, soit 8 sur 20 non conformes (voir tableau n° 29) contre 22 sur 36 non conformes dans l'étude (42).
- les médicaments provenant d'Asie avaient une non conformité liée aussi bien au dosage qu'à une instabilité aux conditions de conservation et de stockage ; tandis que ceux de l'Afrique avaient une non conformité liée surtout à la fabrication et ceux de l'Europe avaient une non conformité liée au dosage mais surtout à l'absence de numéro de lot (voir tableau N° 32).
- les prélèvements de Bamako avaient 7 sur 13 non conformités liées au dosage ; ceux de Koulikoro Mopti, Ségou, Sikasso avaient une non conformité liée à la fabrication avec respectivement (1/1, 1/1, 2/3, 2/2 de non conformes) (voir tableau N° 34).

- Les comprimés ont présenté une non conformité liée au défaut de fabrication tandis que les poudres pour suspension orale avaient une non conformité identique dans les 2 classes et les gélules n'ont pas présenté de non conformité (voir tableau N° 37).
- Les médicaments en conditionnement individuel ont présenté une non conformité liée à la fabrication, tandis que ceux présentés en conditionnement vrac avaient une non conformité liée au dosage (voir tableau N° 38).

Au cours de notre étude, nous n'avons pas décelé de surdosage, d'absence d'uniformité de masse, de poids moyen inférieur à la normale, ni de mauvaise biodisponibilité.

3-10 – Les résultats de notre étude et les rapports d'activités du

Laboratoire National de la Santé de 1998 à 1999 :

Au cours de notre étude, nous avons analysé 687 échantillons dont 589 génériques et 98 produits de marque.

20 échantillons étaient non conformes soit 3% et étaient tous des génériques, tandis que dans :

- le rapport d'activités de 1998 du Laboratoire National de la Santé (35), 379 échantillons de médicaments génériques et spécialités, toutes formes galéniques confondues ont été analysés et 14 étaient non conformes soit 3,69%.
 - le rapport d'activités de 1999 du LNS (36), 755 échantillons de médicaments ont été analysés dont 27 non conformes soit 3,60%, 624 étaient des génériques, 131 étaient des spécialités et présentés sous toutes les formes galéniques.
-

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1 – Conclusion :

Au cours de notre étude, nous avons analysé 687 échantillons de médicaments présentés sous forme galénique solide destinée à la voie orale dont 589 génériques et 98 spécialités (tous conformes).

- 667 étaient conformes soit 97%
- 20 étaient non conformes soit 3%.

La plupart des classes thérapeutiques était représentée.

Du point de vue importation et fabrication locale, le pourcentage le plus élevé de non conformité est celui de la production locale (11,30%).

En classant les non conformités suivant les catégories (classe 1 et 2), on peut dire que les médicaments ont eu plus de problèmes de fabrication que de dosage (12 /20 soit 60% de non conformes pour défaut de fabrication).

Les conditions climatiques ont eu peu d'influence sur la qualité des médicaments.

Suivant les distributeurs, le circuit parallèle a été le plus touché avec 12,20% d'échantillons non conformes.

Ce travail est une appréciation ponctuelle de la qualité des médicaments à travers les activités du Laboratoire National de la Santé. Il nous a permis d'évaluer la qualité de quelques formes pharmaceutiques de médicaments largement consommés au Mali et de déceler des cas de sous – dosage parmi le groupe des antiparasitaires et celui des antibiotiques avec respectivement 6/8 et 1/8 de médicaments sous-dosés.

Le risque majeur lié au sous dosage des médicaments de ces 2 groupes doit être une raison d'exigence de la part du Laboratoire National de la Santé en ce qui concerne leur qualité.

Cependant le laboratoire National de la Santé doit développer de nouvelles méthodes d'analyse plus sensibles et plus fiables et d'étendre ses activités à travers toute l'étendue du territoire national.

Ainsi nous formulons les recommandations suivantes :

2 – **Recommandations :**

Aux autorités de :

- renforcer les structures chargées de la réglementation en ce qui concerne les médicaments et les produits de domaine pharmaceutique au Mali ;
- mettre au point une procédure pour la coopération et l'échange d'informations entre les divers organes chargés de la répression et du contrôle : Police, Douanes et l'inspection de la santé ;
- exiger le système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international ;
- mettre en place de nouveaux mécanismes permettant d'améliorer la gestion et de développer la production locale ;
- intensifier la lutte contre le marché parallèle ;
- mettre en œuvre des mesures d'inspection et de contrôle pour éviter l'interpénétration des marchés illicites et licites ;
- informer et sensibiliser la population du danger du marché parallèle ;
- doter le LNS, des moyens logistiques lui permettant de mener à bien ses contrôles.

A l' U.M.P.P de :

- veiller à la qualité des inscriptions (numéro de lot, date de péremption) sur les conditionnements en film.

Aux Grossistes de :

- éviter que les produits ne soient vendus à des intermédiaires ;
- veiller à ce que toutes les installations de la chaîne de distribution soient enregistrées, homologuées, inspectées et tenir des dossiers complets où sera consignée l'origine de tous les arrivages.

Aux Pharmaciens et autres personnels du système

d'approvisionnement de :

- s'approvisionner auprès des fournisseurs de bonne réputation ;
 - stocker les produits conformément aux conditions recommandées ;
 - respecter scrupuleusement les dates limites d'utilisation.
-

BIBLIOGRAPHIE

1- AGENCE DU MEDICAMENT

Bonnes pratiques de fabrication,
cinquième édition ; république française ; Juin 1995 ; 151 pages.

2- AÏACHE J.M., AÏACHE S., RENAUX R.

initiation à la connaissance du médicament
Edition Masson - Paris, Milan, Barcelone, Mexico ; 1989.

**3- ASSOCIATION DE PHARMACIE HOSPITALIERE DE L'ILE DE FRANCE
(APHIF)**

L'Analyse Pratique du médicament
Lavoisier, 1992.

4- CHOUAIBOU A.

Etude de la stabilité des comprimés dragéifiés d'oxytétracycline de l'Usine
Maliennne de Produits Pharmaceutiques
Thèse pharmacie ; Bamako ; 2000 ; 93 pages + annexes, n° 42.

5- CLARK'S ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUG'S

Second edition – London the pharmaceutical press ; 1986.

6- DEMBELE S.O.

Problématique de la qualité des médicaments au Mali : cas de l'ibuprofène
Thèse pharmacie ; Bamako ; 1998 ; 95 pages, n° 23.

7- DIAKITE B.D., DIALLO D.

Vente illicite des médicaments
Département santé communautaire, octobre 1998 ; 13 pages + annexes.

8- DICTIONNAIRE Vidal 2000.

9- KEÏTA O.L.

Contribution à l'étude de conformité de certains médicaments à base de paracétamol vendus au Mali

Thèse pharmacie ; Bamako ; 1996 ; 116 pages, n° 18.

10- KOÏTA B.

Problématique des médicaments au Mali, cas de la doxycycline.

Thèse pharmacie ; Bamako ; 1998 ; 143 pages, n° 35.

11- MEDICAMENTS ESSENTIELS : Le Point

n° 4 – 1987

12- MEDICAMENTS ESSENTIELS : Le Point

n° 19 – 1995

13- MEDICAMENTS ESSENTIELS : Le Point

n° 23 – 1997

14- MEDICAMENTS ESSENTIELS : Le Point

numéro – double n° 25 et 26 1998

15- O.M.S.

Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques.

Recueil de directives et autres documents ; volume 1

Genève ; 1998.

16- O.M.S.

Basics tests for pharmaceutical substances

Genève ; 1986.

17- O.M.S.

Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques

Trente – deuxième rapport ; Genève ; 1992.

18- O.M.S.

Comité OMS d'experts des spécifications ; l'utilisation des médicaments essentiels

Sixième rapport ; Genève ; 1995.

19- O.M.S.

Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques

Trente – quatre rapport ; Genève 1996.

20- O.M.S.

Information pharmaceutique. – volume 7 ; n° 4 – 1993.

21- O.M.S.

Les politiques et la gestion pharmaceutique : achat et finance des médicaments essentiels – Madrid ; Octobre 1984, (OMS série de rapports techniques).

22- O.M.S.

Système de certificat OMS de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international

WHO/PHARM/824 REV4.

23- O.M.S. /ReMed.

Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain, étude analytique dans trois pays : Cameroun, Madagascar, Tchad

Programme d'action pour les médicaments essentiels WHO/DAP/95.3.

24- O.M.S. / UNICEF.

La stabilité des médicaments en cours de transport, 28 Octobre 1988 au 01 février 1989.

25- OUOLOGUEM M.

Analyse de secteur pharmaceutique du Mali : quelques aspects des procédures d'importation des médicaments et des consommables médicaux
Thèse pharmacie ; Bamako ; 1998 ; 60 pages, n° 40.

26- PHARMACOPEE INTERNATIONALE

Méthodes générales d'analyse, troisième édition, volume 1, OMS
Genève, 1980.

27- PHARMACOPEE INTERNATIONALE

Normes de qualité, troisième édition, volume 2, OMS
Genève, 1981.

28- PHARMACOPEE INTERNATIONALE

Normes de qualité, troisième édition, volume 3, OMS
Genève, 1988.

29- PHARMACOPÉE AMÉRICAINE

USP 22 NF 17 Edition 1990

30- PHARMACOPÉE AMÉRICAINE

USP 24 NF 19 Edition 2000

31- PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

Addendum 2001.

32- PHARMACOPEE FRANÇAISE

10^{ème} édition 1982

33- PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE

Décret n° 95-009/P-RM du 11 janvier 1995

34- PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE

Décret n° 01-232/P-RM du 06 juin 2001

35- RAPPORT D'ACTIVITES 1998

du Laboratoire National de la Santé

36- RAPPORT D'ACTIVITES 1999

du Laboratoire National de la Santé

37- RESEAU MEDICAMENT ET DEVELOPPEMENT (REMEDI)

Prescription et dispensation des médicaments essentiels et génériques
Enquêtes dans 6 pays d'Afrique (Cameroun, Côte d'Ivoire, Gabon, Mali,
Guinée et Togo) ; Novembre 1998.

38- REMEDI

n° 14, Novembre 1996.

39- REMEDI

n° 17, Juillet 1997.

**40- REMEDI / PIMEDI / WEMOS /MINISTERE DE LA COOPERATION ET DE LA
COMMISSION EUROPEENNE**

Echanges des médicaments entre pays européens et pays en
développement, efficacité des systèmes de régulation, problème et
perspectives, 1996.

41- TRAORE A.S

Contribution à la mise en œuvre de la politique des médicaments essentiels
en DCI au Mali : Problématique de la Qualité des médicaments dans les
cercles de Sikasso et Kadiolo

Thèse pharmacie ; Bamako ; 1997 ; 126 pages, n° 8.

42- TRAORE K.

Contrôle de la qualité des médicaments essentiels génériques en DCI,
commercialisé au Mali

Thèse pharmacie ; Bamako ; 2000 ; 75 pages , n° 31.

ANNEXES

FICHE TECHNIQUE ET RESUME

Nom : TANDIA

Prénom : Mahamadou

Titre de la Thèse :

Contrôle de la qualité des formes galéniques solides destinées à la voie orale au Laboratoire National de la Santé.

Ville de Soutenance : Bamako

Lieu de Dépôt :

Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto – Stomatologie.

Secteur d'intérêt : contrôle de la qualité

Résumé :

Différentes études relatives aux médicaments et leur qualité ont été menées au Laboratoire National de la Santé du Mali.

La présente étude s'inscrit dans le cadre du contrôle de la qualité.

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective qui s'est déroulée de janvier 2000 à juin 2001.

Son objectif général est de contribuer à l'évaluation de la qualité des médicaments en général et des formes galéniques solides destinées à la voie orale en particulier.

Elle a été menée sur un échantillon composé de 687 médicaments génériques et spécialités, dont 667 conformes soit 97% et 20 non conformes soit 3%.

Tous les échantillons non conformes étaient des génériques et leurs pourcentages ont été :

- suivant les classes thérapeutiques : les solutés de réhydratation, électrolytes (22,90%), les vitamines (6,25%), les antiparasitaires (5,80%), les antalgiques anti-inflammatoires (1,80%) et les antibiotiques (0,55%).
- suivant les pays de fabrication : Afrique (5,80%), Asie et Europe (1,60%) et en Amérique (0%).
- suivant l'importation et la fabrication locale respectivement (1,50%) et (11,30%).
- suivant le lieu de prélèvement, district de Bamako (3,60%), région de Koulikoro (2,80%), région de Ségou (2,10%), région de Sikasso (2,00%) et région de Mopti (1,90%).
- suivant le secteur de prélèvement : le secteur parallèle (12,20%), le secteur privé (2,70%), et le secteur public (1,90%).
- suivant le conditionnement : conditionnement en vrac (3,40%) et le conditionnement individuel (2,70%).

Nous avons classé les causes de non conformité en classe 1 sous dosage surtout (40%) et classe 2 défaut fabrication... elle a représenté (60%).

- Suivant les formes galéniques, les comprimés ont eu 11/18 de classe 2 et les poudres pour suspension orale 1/2 dans les 2 classes.
 - Suivant les principes actifs, la chloroquine a eu 5/10 non conformes dans les 2 classes, SRO 1/2 dans les 2 classes, Amoxicilline et Mebendazole 1/1 dans la classe 1, enfin Acide Acétyl salicylique, Fer/acide folique, Ibuprofène, Praziquantel, Quinine et Sufamidine 1/1 dans la classe 2.
 - Suivant le conditionnement, les conditionnements individuels ont eu 10/13 de classe 2 et ceux en vrac ont eu 5/7 de classe 1.
 - Suivant les pays de fabrication, l'Afrique a eu 8/13 de classe 1, l'Asie 2/4 dans les classes 2 et l'Europe 2/3 de classe 2.
 - Suivant l'importation et la fabrication locale respectivement 4/9 et 4/11 de classe 1.
 - Suivant les secteurs de prélèvements, secteur public 3/6 dans les 2 classes, secteur privé 5/9 de classe 1, secteur parallèle 5/5 de classe 2.
-

L'étude n'a pas décelé de cas de surdosage de mauvaise biodisponibilité, de poids moyen inférieur à la normale, ni d'absence d'uniformité de masse et enfin les conditions climatiques ont eu peu d'influence sur la qualité des médicaments.

Mots Clés : contrôle de qualité, formes galéniques solides, voie orale, Laboratoire National de la Santé, 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 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.