

UNIVERSITÉ DES SCIENCES TECHNIQUES ET TECHNOLOGIQUES DE
BAMAKO



FACULTE DE PHARMACIE

Année universitaire 2011-2012

Thèse N°...../p

TITRE

Contribution au Contrôle de Qualité des Médicaments au LNS : Analyse rétrospective de 1997 à 2011.

Présentée et soutenue publiquement devant la faculté de Pharmacie, le 16/01/2013

Par Mlle Aminata KONATE

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Gaoussou KANOUTE

Membre : Pr Saïbou MAIGA

Membre : Dr Moussa SANOGO

Directeur : Pr Benoît Yaranga KOUMARE

DEDICACES

- **A mon père Lassine KONATE**

Je n'exprimerai jamais assez l'amour et l'admiration que j'ai pour toi. Si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à toi. Tu étais là chaque fois que j'ai eu besoin de toi, tu m'as toujours soutenu pendant les moments difficiles. Ce travail est le fruit de ma reconnaissance pour tous les efforts consentis. Puisse Dieu te donner une longue et heureuse vie.

- **A ma mère : Adjara TRAORE**

Tu n'as jamais cessé de croire en moi, Merci d'avoir placé ta confiance en moi. Puisse Dieu t'accorder tout ce que la vie a de meilleur. Ce travail est la suite des années de sacrifices et de privations. Ne l'oublie jamais maman je t'aime

- **A feu oncle : Sablé Diarra**

Tu as été pour moi un oncle exceptionnel, je n'oublierai pas tes encouragements, ta patience, ton amour et ta confiance. Tu resteras toujours présent pour moi par la pensée. Repose en paix et n'oublies pas que je t'aime.

- **A ma Tante : Fanta Traoré**

Tu n'as ménagée aucun effort pour m'encourager et m'aider. Ce travail est l'expression de ma reconnaissance envers toi

- **A mes sœurs et frères**

Merci de m'avoir soutenu tout au long de cette dure période.

- **A mes grands parents**

Que les portes du Paradis vous soient grandement ouvertes.

REMERCIEMENTS

- **Au personnel du Laboratoire National de la Santé**

Merci pour votre disponibilité.

- **Aux Enseignants de la FMPOS**

Vous avez contribué à notre formation en nous dispensant des enseignements de haut niveau, nous vous en serons toujours reconnaissants.

- **A mes camarades de promotion**

Parfaite reconnaissance.

- **A mes amis et collègues**
- **A mes cousins et cousines**
- **A mes neveux et nièces**
- **A mes oncles et tantes**

Merci pour tous.

A notre Maitre et Président du jury

Pr Gaoussou KANOUTE

- ❖ Professeur titulaire de Chimie Analytique à la Faculté de Pharmacie ;
- ❖ Directeur de l'Institut Supérieur de Formation et de Recherche Appliquée ;
- ❖ Ancien Directeur de Cabinet du Ministre de la Santé ;
- ❖ Ancien Maitre de conférences à l'Université de Paris XI ;
- ❖ Ancien Directeur de l'hôpital du Point G ;
- ❖ Ancien Directeur Général du Laboratoire National de la Santé (LNS) ;
- ❖ Chevalier de l'ordre du mérite de la santé ;
- ❖ Chevalier des palmes académiques de l'ordre international du CAMES.

Cher Maitre,

Nous ne cesserions jamais de vous témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail dès son début mais aussi pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Vos qualités humaines, votre rigueur dans la démarche scientifique et surtout votre sens élevé de la responsabilité font de vous un maître exemplaire.

Nous vous prions d'accepter cher Maître, le témoignage de nos sentiments les plus distingués et les plus respectueux.

A notre Maitre et Juge

Pr Saibou MAIGA

- ❖ Pharmacien titulaire de l'Officine du Point G ;
- ❖ Membre du Comité d'éthique à la FMPOS;
- ❖ Chargé de cours de Législation à la Faculté de Pharmacie.

Cher Maitre,

Nous avons été très touchés par vos enseignements à la faculté. Pendant vos cours, rien ne pouvait occulter la ferveur du patriote que vous êtes, plein de volonté et fortement attaché à la culture de l'excellence. Votre parcours servira de repère pour les générations futures.

Cher Maître, veuillez accepter, en ce lieu, l'expression de notre profond respect et de nos considérations les plus distinguées.

A notre Maitre et Juge

Dr Moussa SANOGO

- ❖ Pharmacien, Spécialiste en Gestion des services de santé et Ph.D en Santé publique;
- ❖ Associé de recherche à la faculté de Médecine de l'Université de Montréal au Canada ;
- ❖ Consultant Expert CEDEAO en Gestion des Services de Santé et Politiques pharmaceutiques ;
Ancien Chef du Département Administration et du Personnel (LNS).

Cher maitre,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant, malgré vos multiples occupations, de diriger ce travail de thèse.

Vos qualités humaines et intellectuelles, mais aussi et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail nous ont énormément impressionné.

En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes. Veuillez recevoir cher maitre, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Directeur de Thèse

Pr Benoît Yaranga KOUMARE

- ❖ Maître de conférences de chimie analytique à la Faculté de Pharmacie ;
- ❖ Directeur Général du Laboratoire National de la Santé ;
- ❖ Spécialiste en Assurance Qualité et Contrôle des médicaments ;
- ❖ Spécialiste en Analyse des médicaments auprès de l'UEMOA ;
- ❖ Ancien Chef du Service Pharmacie du CHU du Point G.

Cher Maître,

Tout au long de ce travail, nous avons été sensibles par vos qualités exceptionnelles et remarquables.

Votre discrétion, rigueur et vivacité d'esprit définissent au mieux votre personnalité.

Nous avons été sensibles à votre simplicité et à l'estime que vous n'avez cessé de nous témoigner.

Votre grande expertise dans le secteur pharmaceutique sera d'un apport inestimable pour améliorer ce travail.

Veillez agréer, cher Maître, l'expression de nos sentiments déferents.

| | |
|--|-------|
| INTRODUCTION | 1-2 |
| • Objectif général..... | 3 |
| • Objectifs spécifiques..... | 3 |
| I.GENERALITES | 4 |
| 1. Données essentielles sur le médicament et le contrôle de qualité | 4 |
| 1.1. Données essentielles sur le médicament | 4 |
| 1.1.1. Définition du médicament..... | 4 |
| 1.1.2. Définition des médicaments essentiels..... | 4 |
| 1.1.3. Définition du médicament générique..... | 4 |
| 1.1.4. Dénomination commune internationale..... | 4 |
| 1.1.5. Définition de la spécialité ou nom de marque..... | 5 |
| 1.1.6. Définition du médicament magistral..... | 5 |
| 1.1.7. Définition du médicament contrefait..... | 5 |
| 1.2. Les éléments constitutifs du médicament | 6 |
| 1.2.1. Définition du principe actif..... | 6 |
| 1.2.2. Définition d'excipient ou adjuvant..... | 6 |
| 1.2.3. Conditionnement ou emballage et la conservation..... | 6 |
| 1.3. La date de péremption d'un médicament | 7 |
| 1.4. Lot et numéro de lot | 7 |
| 1.4.1. Lot d'un médicament..... | 7 |
| 1.4.2. Numéro de lot d'un médicament..... | 7 |
| 2. Contrôle de qualité des médicaments | 7 |
| 2.1. Définition du contrôle de qualité des médicaments..... | 7 |
| 2.2. Objectifs du contrôle de qualité des médicaments..... | 8 |
| 2.3. Principes du contrôle de qualité des médicaments..... | 8 |
| 2.4. Assurance de la qualité..... | 8 |
| 2.5. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques(BPF)..... | 9 |
| 2.6. Autorisations de mise sur le marché..... | 9 |
| 2.7. Normes de qualité des médicaments..... | 9 |
| 3. Techniques d'analyse des médicaments | 9 |
| 3.1. Examen visuel..... | 9 |
| 3.2. Contrôle de l'étiquetage..... | 10 |
| 3.3. Essais..... | 10 |
| 3.3.1. Uniformité de masse..... | 10-11 |
| 3.3.2. Volume moyen..... | 12 |
| 3.3.3. Test de désagrégation..... | 12 |
| 3.3.4. Détermination du pH..... | 13 |
| 3.3.5. Limpidité et couleur de solution..... | 13 |
| 3.4. Identification des médicaments..... | 14 |
| 3.4.1. Dosage par spectrophotométrie dans l'UV/visible..... | 14-18 |

| | |
|---|--------------|
| 3.4.2. Chromatographie sur couche mince (CCM)..... | 18-19 |
| 3.5. Dosage des médicaments..... | 20 |
| 3.5.1. Dosage chimique..... | 20 |
| 3.5.2. Electrophorèse capillaire | 21 |
| 3.5.3. Dosage par CLHP..... | 21-25 |
| 4. Etudes monographiques de quelques médicaments dans certaines classes thérapeutiques étudiées..... | 25 |
| ❖ Les médicaments antipaludiques..... | 25-34 |
| ❖ Les médicaments antibiotiques..... | 34-38 |
| ❖ Les médicaments antalgiques..... | 38-40 |
| II. METHODOLOGIE..... | 41 |
| 2.1. Type et période de l'étude..... | 41 |
| 2.2. Cadre de l'étude..... | 41 |
| 2.3. Echantillonnage..... | 41 |
| 2.4. Critères d'inclusion..... | 42 |
| 2.5. Critères de non inclusion..... | 42 |
| 2.6. Traitement ; Analyses et interprétation des données..... | 42 |
| 2.7. Méthodes d'analyse..... | 42 |
| 2.8. Essais..... | 42 |
| 2.9. Equipements et petits matériels..... | 43 |
| 2.10. Normes de qualité..... | 44 |
| 2.11. Considérations éthiques..... | 44 |
| III. RESULTATS..... | 45-67 |
| IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION..... | 68 |
| 1. Synthèse des méthodes d'analyses..... | 68 |
| 2. Limite de l'étude..... | 69 |
| 3. Synthèse des résultats..... | 69 |
| 3.1. Qualité et classes pharmacologiques..... | 70 |
| 3.2. Qualité et formes galéniques..... | 70 |
| 3.3. Qualité et région de prélèvement..... | 71 |
| 3.4. Qualité et continent d'origine du fabricant..... | 71 |
| 3.5. Qualité et secteur de prélèvement..... | 71 |
| 3.6. Qualité et circuit de distribution/prélèvement..... | 72 |
| V. CONCLUSION ET RECOMMADANTIONS..... | 73-74 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 75-78 |
| ANNEXES | |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono faisceau..... | 16 |
| Figure 2 : Dosage chimique (titration)..... | 20 |
| Figure 3 : Principe de fonctionnement de CLHP..... | 22 |
| Figure 4 : Pourcentage des échantillons suivant le continent..... | 49 |
| Figure 5 : Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement..... | 51 |
| Figure 6 : Pourcentage des échantillons suivant la région de prélèvement..... | 51 |
| Figure 7 : Pourcentage de non-conformité selon la forme galénique..... | 55 |
| Figure 8 : Pourcentage de non-conformité selon le continent de fabrication..... | 58 |
| Figure 9 : Pourcentage de non-conformité selon la région de prélèvement..... | 58 |
| Figure 10 : Pourcentage de non-conformité selon le secteur de prélèvement..... | 60 |
| Figure 1 : conformité des échantillons selon l'année de prélèvement..... | 61 |

Liste des tableaux

| | |
|--|-------|
| Tableau I : Uniformité de masse des comprimés..... | 11 |
| Tableau II : Uniformité de masse pour gélules et poudre..... | 12 |
| Tableau III : Temps maximal de désagrégation des comprimés et gélules..... | 13 |
| Tableau IV : Répartition des échantillons suivant les classes thérapeutiques..... | 46 |
| Tableau V : Répartition des échantillons suivant les formes galéniques..... | 47 |
| Tableau VI : Répartition des échantillons suivant les régions continentales..... | 47 |
| Tableau VII : Evolution de la taille des classes thérapeutiques selon les années de prélèvement..... | 48 |
| Tableau VIII : Répartition des échantillons par origine (régions continentales)..... | 49 |
| Tableau IX : Répartition des échantillons suivant la provenance..... | 50 |
| Tableau X : Conformité des échantillons selon le laboratoire de fabrication indiqué sur le conditionnement | 52-53 |
| Tableau XI : Conformité des échantillons selon les classes thérapeutiques..... | 54 |
| Tableau XII : Répartition de la taille des échantillons non conformes selon les classes thérapeutiques selon les années de prélèvement..... | 56 |
| Tableau XIII : Conformité des échantillons par origine (régions continentales) | 57 |
| Tableau XIV : Conformité des échantillons selon le circuit de prélèvement | 59 |

Tableau XV: Conformité des échantillons selon le laboratoire de fabrication indiqué sur le conditionnement.....62-63
Tableau XVI: Type de non-conformité selon les formes galéniques.....65
Tableau XVII : Type de non-conformité selon les classes thérapeutiques.....66-67

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

A : Absorbance

ARV : Anti Retro Virus

AO : Appel d'Offre

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

Cm : Centimètre

CSCoM : Centre de santé communautaire

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CLHP : Chromatographie Liquide à haute Performance

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CTA : Combinaison Thérapeutique a base d'Artemisinine

C : Concentration

Ø : diamètre

DCI : Dénomination Commune Internationale

DV : Dépôt de Vente

DNS : Direction Nationale de la Santé

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

ECB : Electrophorèse Capillaire Budget

EPST : Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique

RF : Facteur de Rétention

HCNLS: Haut Conseil National de Lutte contre le Sida

IS : Inspection de la Santé

I : Intensité

IV : Intra Veineuse

LNS : Laboratoire National de la Santé

LP : Libération prolongée

Log : logarithme népérien

L : longueur

MRTC : Malaria Research and Training Center

µm : micromètre

ml : millilitre

nm : nanomètre

OMP : Office Malien de Pharmacie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

PSI : Population Service International

P-RM : Présidence de la République du Mali

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

% : Pourcentage

T : transmittance

UV : Ultra-violet

USAC : Unité de Soins, d'Animation et de Conseils pour les personnes atteintes du Virus de l'Immunodéficience humaine

UMPP : Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques

INTRODUCTION

Du point de vue conceptuel de l'OMS, les médicaments essentiels sont des produits qui satisfont les besoins sanitaires de la majorité de la population. Ces médicaments doivent être disponibles en permanence à un prix qui soit à la portée de la communauté en quantité suffisante sous des formes galéniques appropriées et surtout de qualité acceptable [18].

Les médicaments sont parfois reconditionnés et ré-étiquetés de façon à cacher leur véritable origine ou identité conduisant à la mise en circulation de contrefaçons. Aussi, l'altération des principes actifs par des conditions climatiques tropicales, la prolifération de la contre bande, la non observance des bonnes pratiques de fabrication, les conditions de conservation inadéquates, la vente illicite et les nombreuses sources d'approvisionnement posent, avec acuité la problématique de la qualité des médicaments disponible sur le marché des pays en voie de développement.

Des normes de qualité (pharmacopées) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler [1].

La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé : un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un pays donné.

De nombreux pays en développement ne disposent pas d'industrie pharmaceutique bien établie et dépendent principalement des importations d'autres pays.

Bien souvent, ces pays ne sont pas dotés de bons systèmes d'assurance qualité et risquent dès lors d'être approvisionnés avec des produits de mauvaise qualité, ce qui accroît les menaces pour la santé des citoyens.

En conséquence, il est nécessaire de mettre au point urgemment des méthodes accessibles et sûres pour faire en sorte que les produits fabriqués localement que ceux importés, correspondent aux normes prescrites et soient sans risque pour le consommateur.

Tout cela exige de nos laboratoires de contrôle, des capacités techniques optimales pour le management de la qualité.

La lutte contre la contrefaçon doit prendre en compte la surveillance de la qualité des produits surtout en pré marketing. Chaque importation ou production locale, devrait être contrôlée par lot, par des laboratoires nationaux de contrôle des médicaments. Cependant, cette mesure est souvent difficile à appliquer pour plusieurs raisons :

- Absence d'infrastructure technique (coût élevé)
- Appareils non utilisables (pannes, indisponibilité des consommables)
- Méthodes non disponibles (nécessité d'une méthode par médicament)
- Manque de formation du personnel [3].

L'association américaine des fabricants de produits pharmaceutiques a donné la définition suivante de la qualité d'un médicament, ou d'un produit assimilé: « c'est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit» [10].

Il ne peut y avoir de soins sans médicament, mais surtout il ne peut y avoir de soins de qualité sans médicament de qualité.

Au Mali, plusieurs études ont été effectuées sur le contrôle de qualité des médicaments mais aucune n'a présentée une analyse rétrospective de l'ensemble des échantillons de médicaments reçus et contrôlés au Laboratoire National de la Santé de 1997-2011.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

- **Objectif général**

- Contribuer à une évaluation rétrospective des résultats de contrôle de qualité des médicaments réceptionnés au laboratoire National de la santé du Mali de janvier 1997 à décembre 2011.

- **Objectifs spécifiques**

- Déterminer la quantité et la répartition des médicaments contrôlés selon leur classe pharmacologique, forme galénique, laboratoire de fabrication indiqué sur le conditionnement et l'origine de prélèvement.
- Donner le profil qualité des médicaments par : forme galénique, classe pharmacologique, origine de prélèvement, et laboratoire de fabrication indiqué sur le conditionnement.

I.GENERALITES

1. Données essentielles sur le médicament et le contrôle de qualité

1.1. Données essentielles sur le médicament

1.1.1. Définition du médicament

D'après le code de la santé publique (1967), un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » [29].

1.1.2. Définition du médicament essentiel

Ce sont des médicaments dont l'efficacité thérapeutique est prouvée par des essais cliniques, pharmacologiques et toxicologiques leur assurant des garanties de sécurité suffisantes pour satisfaire les besoins fondamentaux en matière de prévention et de traitement des maladies les plus répandues.

L'OMS définit le médicament essentiel comme un médicament sûr, fiable et qui :

- répond au besoin sanitaire réel et courant ;
- a une efficacité thérapeutique significative ;
- est d'une qualité satisfaisante et d'un niveau acceptable pour son prix [18].

1.1.3. Définition du médicament générique

C'est un médicament identique par sa composition, sa forme pharmacologique et son dosage unitaire à un médicament déjà présent sur le marché et commercialisé sous sa dénomination commune internationale seule (générique vrai) suivi du nom du fabricant ou une dénomination spéciale (générique de marque) protégé par le droit de marques [14].

1.1.4. Dénomination commune internationale

Selon l'OMS, c'est le nom reconnu à l'échelle mondiale pour désigner chaque substance pharmaceutique en substitution à son nom chimique rarement simple [27].

1.1.5. Définition de la spécialité ou nom de marque

C'est tout produit protégé par un brevet ou droit analogue. Le nom de spécialité est donné par le fabricant titulaire du brevet d'exploitation [18].

1.1.6. Définition du médicament magistral

C'est toute préparation réalisée par le pharmacien dans son officine sur base d'une formule détaillée d'une prescription médicale [20].

1.1.7. Définition du médicament contrefait

Selon L'OMS « Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un générique. Parmi les produits contrefaits, certains contiennent des bons ingrédients ou des mauvais ingrédients, ou manquent totalement de principe actif. Dans d'autres cas, le principe actif est en quantité insuffisante ou le conditionnement est falsifié. » [18].

- Ne pas confondre contrefaçons et malfaçons

Le médicament contrefait se caractérise par la présence d'informations erronées véhiculées par l'emballage, l'étiquetage ou le comprimé lui-même. La tromperie doit porter sur l'identité ou la source du médicament et doit avoir été commise volontairement. L'acte délibéré de falsification est difficile à prouver, il représente l'obstacle principal dans l'identification d'une contrefaçon sachant que le critère de qualité ne suffit pas. Cette notion de « volonté à frauder » permet de distinguer les contrefaçons des malfaçons. Les malfaçons ne satisfont pas aux exigences des pharmacopées de référence (européenne, britannique, américaine...) parce que les moyens employés à la fabrication sont insuffisants (ressources humaines, équipements...) ou parce que les matières premières ne sont pas standards. Le non respect des bonnes pratiques de fabrication ne signifie pas que le fabricant a délibérément élaboré un « faux » ou un « mauvais » médicament : le médicament non conforme n'est donc pas systématiquement une contrefaçon et réciproquement.

Pourtant les articles de presse font souvent la confusion : ce fut le cas en 1995-1996 lorsque 86 personnes meurent à la suite de l'ingestion de médicaments contaminés par du diéthylène glycol. Les enquêtes menées découvrirent ultérieurement qu'un producteur local fabricant de médicaments à base de paracétamol avait utilisé une glycérine contaminée sans avoir vérifiée son innocuité.

Il ne s'agissait donc pas de contrefaçons mais plutôt d'une faille dans le système d'assurance qualité du fabricant. Cela n'empêcha pas certains articles d'évoquer ce fait en utilisant le terme de contrefaçons.

Ces exemples sont très nombreux dans la presse qui confond aisément médicaments dangereux (toxiques, mal dosés, inactifs, etc..) et contrefaçons (qui visent l'acte délibéré du faussaire) [9].

1.2. Les éléments constitutifs du médicament

Le médicament est constitué de trois éléments principaux

1.2.1. Définition du principe actif d'un médicament

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé de l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et préventives du médicament.

1.2.2. Définition de l'excipient ou adjuvant d'un médicament

C'est une substance ou un mélange de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie qui est utilisé dans la formulation, facilite la préparation et l'emploi du médicament. L'excipient en outre peut jouer un rôle important dans la libération du principe actif à partir du médicament et par là, modifier son activité thérapeutique [11].

1.2.3. Conditionnement ou emballage et la conservation des médicaments

1.2.3.1. Conditionnement ou emballage des médicaments

Il existe deux types de conditionnement

- Le conditionnement primaire

C'est l'élément indispensable du médicament qui joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.

- Le conditionnement secondaire

Il permet la manipulation et le transport du médicament (ex : boîte de blister, carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade.

1.2.3.2. Définition de la conservation du médicament

La conservation ou la stabilité du médicament, doit se prolonger pendant tout le temps prévu par le fabricant pour son utilisation. Les causes d'altération des médicaments sont essentiellement dues à:

-Des agents physiques

Il s'agit surtout de la chaleur et de la lumière qui provoquent des transformations des molécules.

Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré pour les liquides, gélules ou comprimés enrobés pour les poudres).

- Agents chimiques

Il s'agit essentiellement de facteurs environnementaux. Comme l'air qui oxyde le médicament, la vapeur d'eau favorise les phénomènes de déliquescence.

Pour empêcher ces effets, les solutions sont protégées de l'air grâce à des flacons entièrement remplis ou remplis sous gaz inerte et les comprimés effervescents sont conservés dans des tubes d'aluminium renfermant un gel de silice qui absorbe l'humidité. Des germes, champignons, algues peuvent aussi se développer dans certains médicaments.

1.3. La date de péremption d'un médicament

Tous les médicaments ont une date de péremption, c'est à dire une date limite d'utilisation au-delà de laquelle le produit ne doit plus être utilisé. Cette date est portée en clair sur l'emballage.

1.4. Lot et numéro de lot d'un médicament

1.4.1. Lot d'un médicament

Quantité d'un médicament qui est fabriquée au cours d'un cycle donné de fabrication. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

1.4.2. Numéro de lot d'un médicament

C'est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série des opérations, de fabrication et de contrôle qui ont abouti à sa production [25].

2. Contrôle de qualité des médicaments

2.1. Définition du contrôle de qualité

Le contrôle de qualité couvre toutes les mesures prises, à savoir la définition des spécifications, l'échantillonnage, les tests, le contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux d'emballage et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l'identification, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques. Guide des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), 2009.

Le contrôle de la qualité fait partie du système assurance qualité, il permet de vérifier la corrélation entre le dossier fabricant et la qualité du médicament.

Il consiste à réaliser des tests physico-chimiques, microbiologiques, immunologiques et biologiques en laboratoire sur des échantillons de médicaments selon des référentiels (pharmacopées) et à comparer les résultats par rapport à des références dont la qualité est reconnue (les produits de référence).

2.2. Objectifs du contrôle de qualité

Les objectifs du contrôle de la qualité des médicaments est de :

- Confirmer la qualité des produits ;
- Prévenir l'arrivée sur le marché de lots de qualité imparfaite ;
- Détecter des défauts de qualité et engager des actions correctives ou préventives (retrait de lots ; modifications d'AMM ; inspections...) ;
- Contribuer au traitement des alertes de sante publique ;
- Détecter des malfaçons ;
- Contribuer à l'élaboration de nouvelles normes de qualité.

2.3. Principes du contrôle de qualité

Le contrôle qualité s'effectue sur plusieurs paramètres du médicament qui sont :

- l'aspect (contrôles organoleptiques) ;
 - l'identité de l'ingrédient pharmaceutique actif (réactions colorées) ;
 - les paramètres galéniques (dissolution, désintégration, etc.) ;
 - le dosage du principe actif ;
 - la recherche, l'identification et le dosage d'impuretés ;
 - le conditionnement et l'étiquetage (DCI, numéro de lot, date de péremption)
- [21].

2.4. Assurance qualité des médicaments

L'assurance qualité dans une industrie pharmaceutique se situe en aval, en amont et à tous les stades de la production depuis le contrôle des matières premières (principes actifs et excipients), la mise en application des Bonne Pratiques de Fabrication (BPF) dans toutes les opérations jusqu'au contrôle du produit fini au laboratoire, sans oublier l'attention portée aux emballages [21].

2.5. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)

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

Les BPF visent principalement à diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique qui ne peuvent être complètement éliminés par le contrôle des produits finis.

Ces risques sont essentiellement de deux types :

- Contamination croisée (en particulier par des contaminants inattendus) ;
- Confusions dues à des erreurs d'étiquetage des récipients [22].

2.6. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

L'autorisation de mise sur le marché donne des renseignements permettant de contrôler la qualité, l'efficacité et l'innocuité d'un produit. Elle informe sur : la composition et la formulation détaillée du produit, l'identification de ses principes actifs, l'interchangeabilité chimique, le conditionnement, la durée de conservation et l'étiquetage [11].

2.7. Normes de qualité des médicaments

Les 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 [25].

3. Techniques d'analyse des médicaments

3.1. Examen visuel

Principe : à partir d'un examen visuel, l'aspect et la couleur peuvent être déterminés.

- **Mode opératoire**

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. Une instabilité physique peut se manifester par les signes suivants :

- présence de quantité excessive de poudres ou de fragments de comprimés au fond du récipient (provenant de comprimés érodés, écrasés ou brisés);
- fissures, décollotages ou laminage de la surface ou de l'enrobage, gonflement, marbrures, coloration anormale, adhérence entre les comprimés ;

- présence de cristaux sur les parois.

On peut aussi constater des prises en masse des poudres pour suspensions orales [24].

3.2. Contrôle de l'étiquetage

Principe : Sur le conditionnement, on s'assure que l'étiquette répond aux normes de Bonnes Pratiques de fabrication.

- **Mode opératoire**

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

- nom du médicament ;
- nom du ou des principe (s) actif (s) ;
- quantité du ou des principe (s) actif (s) présente dans chaque comprimé et nombre de comprimés dans le récipient ; la quantité du ou des principe (s) actif (s) présente dans un volume correspondant à une unité de prise et de volume contenu dans le récipient ;
- numéro de lot attribué par le fabricant;
- date de péremption et, s'il y a lieu, date de fabrication ;
- conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation ;
- 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 [23].

3.3. Essais

3.3.1. Uniformité de masse

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

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

- **Mode opératoire**

Cas des comprimés : Peser individuellement 20 unités ou pour les préparations uni doses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminer 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 ci- dessous [23].

Tableau I : Uniformité de masse pour comprimés

| Forme pharmaceutique | Masse moyenne | Ecart en pourcentage | Nombre de comprimés |
|---|----------------|----------------------|---------------------|
| Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés | Moins de 80 mg | $\pm 10,0$ | Minimum 18 |
| | | $\pm 20,0$ | Maximum 2 |
| | 80-250 mg | $\pm 7,5$ | Minimum 18 |
| | | $\pm 15,0$ | Maximum 2 |
| | Plus de 250 mg | $\pm 05,0$ | Minimum 18 |
| | | $\pm 10,0$ | Maximum 2 |

Source : *Pharmacopée Européenne, 4^{ème} édition 2002*

Dans le cas des gélules : On opère comme suit :

- Peser une gélule pleine ;
- Sans perdre de fragments de l'enveloppe, ouvrir la gélule et la vider aussi complètement que possible ;
- Peser l'enveloppe et calculer la masse du contenu par différence ;
- Répéter l'opération sur 19 autres gélules [23].

Tableau II : Uniformité de masse pour gélule et poudre

| Forme pharmaceutique | Masse moyenne | Ecart en pourcentage | Nombre de comprimés |
|---|-----------------|----------------------|---------------------|
| Gélules, granulés non enrobés et poudre (en unité de prise) | Moins de 300 mg | $\pm 10,0$ | Minimum 18 |
| | | $\pm 20,0$ | Maximum 2 |
| | Plus de 300 mg | $\pm 7,5$ | Minimum 18 |
| | | $\pm 15,0$ | Maximum 2 |

Source : Pharmacopée Européenne ,4ème édition, 2002.

3.3.2. Volume moyen

- **Préparations liquides**

Vider un récipient aussi complètement que possible et déterminez selon le cas la masse ou le volume de son contenu.

Dans le cas des émulsions et des suspensions, agitez le récipient avant la détermination. Le résultat obtenu n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette.

- **Préparations semi-solides**

Videz un récipient aussi complètement que possible et déterminez la masse ou le volume de son contenu. Le résultat obtenu n'est pas inférieur à la valeur indiquée sur l'étiquette [24].

3.3.3. Test de désagrégation

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés et des gélules à se désagréger en milieu liquide, dans le temps prescrit. En utilisant l'appareil de désagrégation dans les conditions expérimentales, 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 (gélules).

Le temps de désagrégation doit être comme l'indique le tableau ci-dessous [24].

Tableau III : Temps maximal de désagrégation

| Formes pharmaceutiques | Temps en minutes |
|------------------------|------------------------|
| Comprimés enrobés | Inférieur ou égal à 60 |
| Comprimés non enrobés | Inférieur ou égal à 15 |
| Comprimés pelliculés | Inférieur ou égal à 30 |
| Gélules | Inférieur ou égal à 30 |

Source : Pharmacopée Européenne, 4^{ème} édition 2002

3.3.4. Détermination du pH

- Verser environ 50ml de la solution tampon, pH 4,0 dans un bêcher.
- Insérer l'électrode dans la solution tampon.
- Tourner l'interrupteur du pH-mètre à la position auto et notez la lecture.
- Ajuster l'interrupteur pour lire pH 4,0.
- Répéter cette procédure avec la solution pH 10,0.
- Mesurer environ 50ml d'échantillon dans un bêcher et immergez l'électrode dans la solution.
- Mesurer le pH de la solution en allumant le pH-mètre et notez la lecture.
- Après les mesures, rincez l'électrode avec de l'eau distillée.

3.3.5. Limpidité et couleur de la solution

• Limpidité de la solution

Dans les tubes à essai à fond plat comparables de 15 à 25 mm de diamètre intérieur en verre neutre sans couleur et transparent, placer assez de solution à analyser et la suspension appropriée de référence fraîchement préparée de façon que les tubes à essai, soient remplis à une profondeur de 40mm.

Cinq minutes après la préparation de la suspension de référence, comparer les contenus des tubes à essai contre un fond noir en observant dans une lumière du jour diffuse dans l'axe vertical des tubes.

- **Couleur de la solution**

- **Méthode I**

On utilise les tubes à essai identiques de verre neutre, sans couleur et transparent de 12 mm de diamètre extérieur, comparer 2,0 ml du liquide à examiner avec 2,0 ml d'eau ou du solvant ou des couleurs dans la lumière du jour diffuse, regardant horizontalement contre un fond blanc.

- **Méthode II**

On utilise des tubes à essai identiques de verre neutre, sans couleur et transparent, à fond plat et un diamètre interne de 15 à 25 mm, comparer une couche de 40 mm du liquide à examiner avec une couche de 40mm d'eau ou de solvant ou de la solution de référence prescrite dans la monographie. Examiner les colonnes de liquide dans la lumière du jour diffuse en observant vers le bas dans l'axe vertical des tubes contre un fond blanc [23].

3.4. Identification des médicaments

3.4.1. Spectrophotométrie dans l'UV/visible

- **Rappel théorique sur le spectrophotomètre UV/visible**

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution.

Plus cette espèce est concentrée, plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert. La densité optique des solutions est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption de l'espèce chimique à étudier.

- **Principe**

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

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

On parle aussi de transmittance définie par la relation :

$$T = \frac{I}{I_0} \text{ est-à-dire que } A = -\log T$$

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

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

Alors pour une solution limpide contenant une seule espèce absorbante : on a la formule

$$A_{\lambda} = \varepsilon_{\lambda} l c$$

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

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

l (en m) est la longueur du trajet optique

ε_{λ} (en $\text{mol}^{-1}\cdot\text{m}^2$) est le coefficient d'extinction molaire de l'espèce absorbante en solution. Il rend compte de la capacité de cette espèce à absorber la lumière, à la longueur d'onde λ .

Selon la loi de Beer-Lambert, l'absorbance est additive (mais non la transmittance). Ainsi, pour une solution contenant plusieurs espèces absorbantes, l'absorbance de la solution est la somme de leurs absorbances. Pour n espèces absorbantes :

$$A = \sum_{i=1}^n A_i(\varepsilon_{\lambda,i}, l = 1\text{cm}, c_i) = \varepsilon_{\lambda,1} c_1 + \varepsilon_{\lambda,2} c_2 + \dots + \varepsilon_{\lambda,n} c_n$$

Domaine UV-visible de la spectrophotométrie

Un soluté coloré ou chromophore absorbe la lumière visible (longueurs d'onde comprises entre 400 et 800 nm). On parle de spectrophotocolorimétrie ou plus simplement de colorimétrie. Certaines solutions absorbent dans l'ultraviolet (longueurs d'onde inférieures à 380 nm), on parle alors de spectrophotométrie UV.

Les infrarouges ne sont pas utilisés en spectrophotométrie car ils dépendent surtout de la température de la solution et non de sa concentration, ils sont plutôt couverts par la spectroscopie en infrarouge. La spectrophotométrie est plus spécifique que la spectroscopie qui couvre d'autres longueurs d'ondes du spectre électromagnétique.

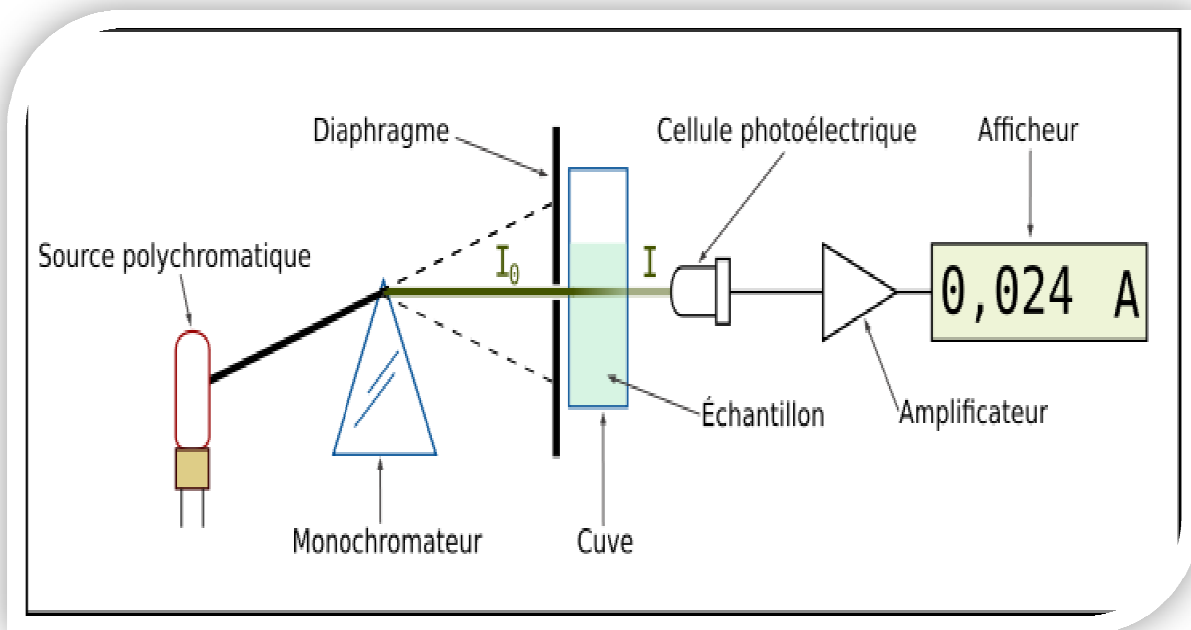


Figure 2 : Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono faisceau

Un spectrophotomètre mesure l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde donnée. Un dispositif monochromateur permet de générer à partir d'une source de lumière visible ou ultraviolette, une lumière monochromatique dont la longueur d'onde est choisie par l'utilisateur.

La lumière monochromatique incidente d'intensité I_0 traverse alors une cuve contenant la solution étudiée et l'appareil mesure l'intensité I de la lumière transmise. La valeur affichée par le spectrophotomètre est l'absorbance à la longueur d'onde étudiée.

Le spectrophotomètre peut être utilisé pour mesurer de manière instantanée une absorbance à une longueur d'onde donnée, ou pour produire un spectre d'absorbance (spectrophotomètre à balayage).

Dans ce dernier cas, le dispositif monochromateur décrit en un temps court, l'ensemble des longueurs d'onde comprises entre deux valeurs choisies par l'opérateur [32].

- **Limites**

Plusieurs facteurs peuvent dégrader la loi de Beer-Lambert et limiter la validité de la spectrophotométrie :

Le domaine de mesure idéale est pour les valeurs de T situées entre 20 et 60%. Plusieurs aberrations optiques liées à la diffusion, la réflexion et la diffraction de la lumière peuvent fausser la mesure.

Les phénomènes de fluorescence ainsi que d'autres particularités chimiques liées aux espèces absorbantes peuvent interférer.

Plus la densité du soluté est importante, plus le faisceau de lumière incident sera réfracté avec une valeur donnée. Cette tendance est normalement infime mais devient plus prononcée avec les hautes concentrations. Ainsi la réfraction réduit l'intensité de la lumière transmise et l'instrument indique faussement une absorbance plus élevée. Généralement, ce phénomène peut être évité en travaillant avec des concentrations inférieures à $0,01 \text{ mol.l}^{-1}$ [32].

- **Description du spectrophotomètre**

Un spectrophotomètre est composé de trois éléments principaux :

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

- ❖ **L'émetteur :**

Est constitué d'une lampe qui produit le rayonnement lumineux et d'un monochromateur qui « filtre » la lumière pour ne laisser passer qu'une lumière monochromatique.

Il y a généralement deux lampes : une lampe à hydrogène ou à deutérium dont le spectre va de 120 nm à 400 nm et une lampe à filament de tungstène ou à vapeur d'halogène dont le spectre va de 350 nm à 900 nm.

L'association de ces deux lampes permet donc de couvrir tout le spectre du proche UV au visible. Le monochromateur est un système (prisme ou réseau) qui permet de sélectionner à partir d'une lumière polychromatique, une longueur d'onde déterminée.

- ❖ **L'analyseur**

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

- ❖ **La cellule d'analyse**

Est un système qui permet d'intercaler sur le trajet du faisceau lumineux les échantillons à étudier.

L'élément principal est une cuve en verre ou en quartz dont le modèle le plus courant est un parallépipède à base carrée de 1 cm de trajet optique ayant deux faces opposées parfaitement parallèles et transparentes et deux faces dépolies. La manipulation des cuves se fait toujours par les faces dépolies. Le spectrophotomètre doit avoir une sortie pour le branchement d'un enregistreur afin de pouvoir enregistrer les spectres d'absorption.

NB : Ne jamais utiliser de cuve en verre dans la région du spectre UV pour la raison que le verre absorbe en UV/Visible.

3.4.2. Chromatographie sur Couche Mince : CCM

- **Définition**

La Chromatographie sur Couche Mince (CCM) selon Ergon STAHL est une méthode de séparation physico-chimique. La couche mince (phase stationnaire) constituée d'une substance finement pulvérisée est appliquée ou fixée sur une plaque de verre, de métal ou sur une feuille appropriée. La solution du mélange inconnue est déposée à la ligne de départ sous forme d'un point. La plaque ou la feuille est introduite dans une cuve étanche contenant l'éluant approprié (phase mobile).

La phase mobile ou éluant est un moyen de transport, qui est constituée d'un ou plusieurs solvants. Elle monte par capillarité dans la phase stationnaire, c'est-à-dire la couche poreuse.

- **Principe**

La séparation des constituants s'effectue par migration dans la phase stationnaire grâce à l'action de la phase mobile. Ensuite, les substances incolores seront rendues visibles (détection).

- **Choix du système**

En chromatographie, au moins trois éléments interviennent dans le choix du système chromatographique. Il s'agit de la phase stationnaire, la phase mobile et le mélange de substances à séparer.

Le choix de la méthode chromatographique sur couche mince (adsorption, partage et échange d'ions) est déterminé par la nature de la phase stationnaire utilisée.

La phase mobile est choisie en fonction de l'activité de la phase stationnaire et de l'affinité de celle-ci vis-à-vis des substances à séparer.

Cette affinité résulte des caractéristiques structurales les plus importantes, en particulier des différences de structure des substances à étudier. L'influence des dimensions de la molécule est plus faible dans la méthode par adsorption que dans celle de partage où les différences de solubilité, dépendant de la grandeur de la molécule se manifestent très nettement.

- **Choix de la phase stationnaire**

Le gel de silice est la phase stationnaire la plus importante et la plus utilisée. Il en existe de différentes sortes suivant qu'il contient ou non un agent liant ou un indicateur de fluorescence.

Chimiquement, le gel de silice est constitué d'anhydride polysilicique sous forme de grains durs et poreux. Il est particulièrement adapté à la chromatographie des substances polaires par suite de la possibilité pour ces dernières de former des liaisons hydrogènes avec les hydroxyles attachés au squelette silicié [26].

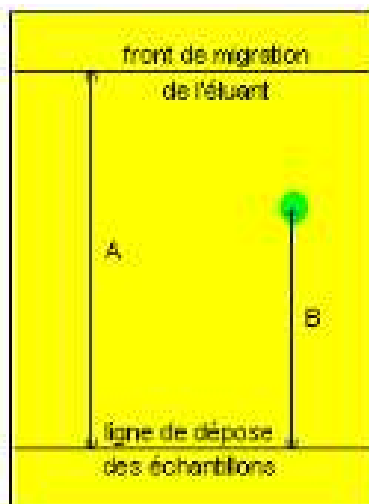
- **Choix de la phase mobile**

Le choix de la phase mobile (qui est un solvant ou un mélange de solvants) dépend avant tout de la polarité des constituants de l'échantillon et de la phase stationnaire. Ces deux phases doivent avoir des polarités opposées.

- **Rapport frontal et avantages de la CCM**

Le rapport frontal (R_f) exprime le rapport entre la distance parcourue par la substance et la distance parcourue par le front de la phase mobile.

Ces distances sont mesurées à partir de la ligne de départ correspondant au centre de dépôt initial du mélange à séparer jusqu'au centre du ou des spot(s) et au front du solvant. Il faut noter que chaque substance possède un R_f dans un système chromatographique donné [26].



3.5. Dosage des médicaments

3.5.1. Dosage chimique

- Principe d'un dosage

On utilise une **solution titrante** contenant un **réactif titrant** choisi en fonction de l'espèce à doser. Les solutions sont placées comme sur le schéma ci-contre [2].

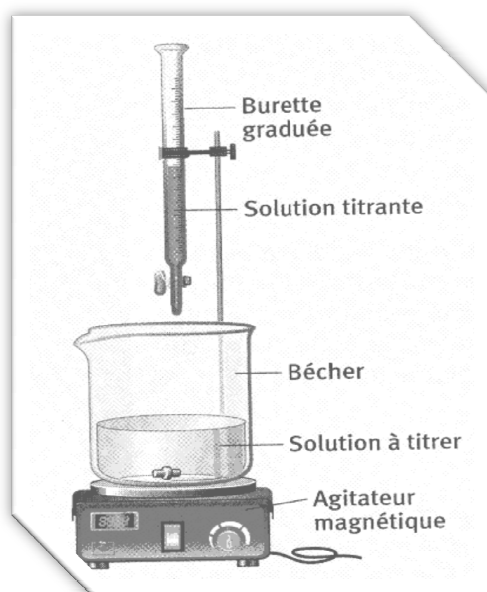


Figure 3: Dosage chimique (titration)

3.5.2. Electrophorèse Capillaire

- La technique d'analyse par électrophorèse capillaire

L'électrophorèse capillaire repose sur le déplacement d'espèces chargées, au sein d'un tube capillaire rempli d'un milieu conducteur, suite à l'application d'un champ

électrique. La séparation des composés à analyser, résulte de la différence entre leur vitesse de migration, comme en électrophorèse classique sur gel.

L'électrophorèse capillaire (EC) est une méthode d'analyse permettant la séparation, la détection et la quantification de composés organiques et inorganiques. Le principe de séparation est basé sur le rapport taille/charge des espèces chimiques soumis à un champ électrique. L'appareillage est constitué de deux récipients remplis d'une solution électrolyte tamponnée dans lesquelles trempent les extrémités d'un tube capillaire (\varnothing interne entre 25 et 75 μm) ainsi que deux électrodes de platine. Le mélange à analyser est injecté par pression dans le capillaire puis une tension de plusieurs kilovolts est appliquée entre les deux électrodes. Le champ électrique ainsi créé, induit un mouvement des molécules et permet la séparation de celles-ci.

On détecte le passage des molécules à travers le capillaire à l'aide d'un détecteur UV. Lorsqu'une molécule passe, elle absorbe une certaine quantité de lumière et le détecteur transcrit cette information en un signal visible sous forme de pic dans un électro chromatogramme [8].

3.5.3. Dosage par CLHP

- **Principe**

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants d'un mélange même très complexe. Il existe trois principaux types de chromatographie:

- la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ;
- la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) ;
- la chromatographie sur couche mince (CCM).

Les deux premières méthodes peuvent être assez largement décrites par des théories communes. Dans les deux cas, un fluide appelé phase mobile parcourt un tube appelé colonne. Cette colonne peut contenir des "granulés" poreux (colonne remplie) ou être recouverte à l'intérieur d'un film mince (colonne capillaire).

Dans les deux cas, la colonne contient la phase stationnaire. A l'instant initial, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il se partage entre la phase stationnaire et la phase mobile.

Si la phase stationnaire a été bien choisie, les constituants du mélange appelés généralement les solutés sont inégalement retenus lors de la traversée de la colonne.

De ce phénomène appelé rétention, il résulte que les constituants du mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leurs vitesses de déplacement sont différentes. Ils sont ainsi élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés.

Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme. En effet, il dirige sur un enregistreur un signal constant appelé ligne de base en présence du fluide porteur seul ; au passage de chaque soluté séparé, il conduit dans le temps à l'enregistrement d'un pic.

Dans des conditions chromatographiques données, le "temps de rétention" (temps au bout duquel un composé est élué de la colonne et détecté) caractérise qualitativement une substance. L'amplitude de ces pics ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permet de mesurer la quantité de chaque soluté dans le mélange injecté.

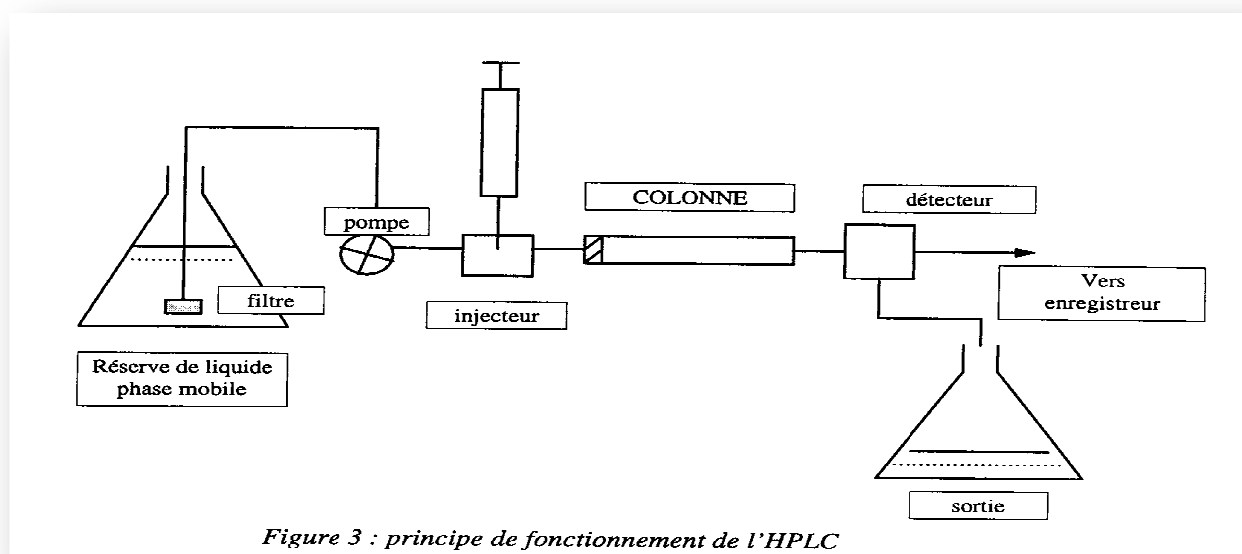


Figure 3 : principe de fonctionnement de l'HPLC

Figure 4: Principe de fonctionnement de CLHP

- Les différentes parties d'une chaîne CLHP

- Un réservoir de solvant (éluant) qui contient la phase mobile en quantité suffisante. Plusieurs flacons d'éluants (solvants de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'éluion (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe doseuse.
- La pompe : elle est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la nature du solvant. Elle permet de travailler:

- **en mode isocratique**, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse.
- **en mode gradient**, c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluants.

Les pompes actuelles ont un débit variable de quelques μl à plusieurs ml/min.

- **Vanne d'injection** : c'est un injecteur à boucles d'échantillonnage. Il existe des boucles de différents volumes, nous utiliserons une boucle de $20\mu\text{l}$. Le choix du volume de la boucle se fait en fonction de la taille de la colonne et de la concentration supposée des produits à analyser. Le système de la boucle d'injection permet d'avoir un volume injecté constant, ce qui est important pour l'analyse quantitative.
- **La colonne** : une colonne est un tube construit dans un matériau le plus possible inerte aux produits chimiques, souvent en inox ou en verre.

Sa section est constante de diamètre compris entre 4 et 20 mm pour des longueurs généralement de 15 à 30 cm. Au delà, les importantes pertes de charges exigeraient des pressions de liquide beaucoup trop élevées.

➤ **La phase stationnaire**

- **La phase normale**: la phase normale est constituée de gel de silice. Ce matériau est très polaire. Il faut donc utiliser un éluant apolaire. Ainsi lors de l'injection d'une solution, les produits polaires sont retenus dans la colonne contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête.

L'inconvénient d'une telle phase est une détérioration rapide au cours du temps du gel de silice, ce qui entraîne un manque de reproductibilité des séparations.

- **La phase inverse**: la phase inverse est majoritairement composée de silices greffées par des chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbones (C_8 et C_{18}). Cette phase est apolaire et nécessite donc un éluant polaire (ACN, MeOH, H_2O). Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier. Contrairement à une phase normale il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps et la qualité de la séparation est donc maintenue constante.

- La phase mobile : l'interaction plus ou moins forte entre la phase mobile et la phase stationnaire normale ou à polarité inversée se répercute sur les temps de rétention des solutés. La polarité de la phase stationnaire permet de distinguer deux situations de principe :
- si la phase stationnaire est polaire, on utilisera une phase mobile peu polaire, la chromatographie est dite en phase normale ;
- si la phase stationnaire est très peu polaire, on choisira une phase mobile polaire (le plus souvent des mélanges de méthanol ou d'acétonitrile avec de l'eau), c'est la chromatographie en phase inverse. En modifiant la polarité de la phase mobile, on agit sur les facteurs de rétention k des composés.

Les silices greffées conduisent en général à une perte importante de polarité. Avec une phase greffée, l'ordre d'élution est opposé à celui auquel on est habitué avec les phases normales. Ainsi avec un éluant polaire, un composé polaire migre plus vite qu'un composé apolaire.

Dans ces conditions, les hydrocarbures sont fortement retenus. On réalise des gradients d'élution en diminuant au cours de la séparation la polarité de l'éluant (ex : mélange eau /acétonitrile dont la concentration en acétonitrile va en croissant au cours de l'élution).

On peut en mélangeant plusieurs solvants ajuster le pouvoir d'élution de la phase mobile.

➤ Détecteurs

Deux types de détecteurs sont classiquement utilisés

* **Détecteur UV-visible**: Il mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne.

Il opère à longueur d'onde constante, celle-ci ayant été fixée par l'opérateur.

La lampe Deutérium est utilisée pour des longueurs d'onde variant de 190-350 nm et la lampe à vapeur de mercure est utilisée à la longueur d'onde non variable de 254 nm.

Pour que ce type de détecteur soit utilisable, il faut que :

- le produit à détecter absorbe la lumière à une longueur d'onde accessible à l'appareil, et que son coefficient d'absorption ϵ soit suffisamment grand ;
- la phase mobile n'absorbe pas la lumière à la longueur d'onde choisie par l'opérateur.

* **Réfractomètre** : il mesure la variation de l'indice de réfraction du liquide à la sortie de la colonne. Cette mesure, extrêmement précise, dépend néanmoins de la température du liquide. On compare cet indice avec celui de la phase mobile pure : il y a donc une référence d'où le terme de variation de l'indice. Ce détecteur exclut les variations de la composition de la phase mobile ; il n'est donc possible de travailler qu'en mode isocratique avec ce détecteur. Les données sont collectées par l'intermédiaire soit d'un intégrateur ou d'une station d'acquisition [5].

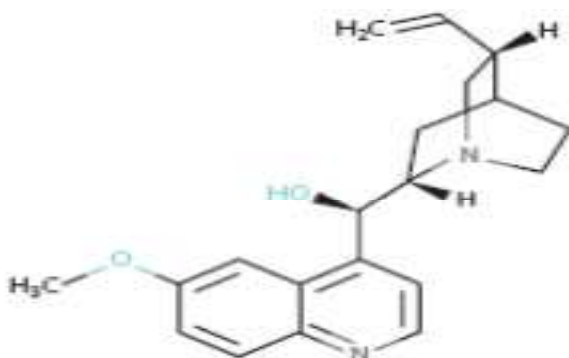
4. Etudes monographiques de quelques médicaments dans certaines classes thérapeutiques étudiées

❖ Les médicaments antipaludiques

Les molécules les plus analysées sont les suivantes : Quinine ; combinaisons Sulfadoxine-Pyriméthamine ; Artemether-Lumefantrine.

▪ Quinine

- Structure chimique :



(8 α , 9R)-6'-Méthoxycinchonan-9-ol trihydrate

- Poids moléculaire: 324,4g/mol (C₂₀H₂₄N₂O₂)

La quinine est un alcaloïde tiré de l'écorce du *Cinchona* (quinquina). Quatre alcaloïdes antipaludiques peuvent être tirés de cette écorce : la quinine (alcaloïde principal), la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine. La quinine est le stéréoisomère L de la quinidine. La quinine agit principalement sur les trophozoïtes mûrs et n'empêche pas la séquestration ni le développement ultérieur des stades annulaires circulants de *P. falciparum*. Comme les autres antipaludiques ayant la même structure, la quinine tue également les stades sexués de *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*, mais pas les gamétocytes parvenus à maturité de *P. falciparum*.

Elle ne tue pas les stades pré-érythrocytaires des plasmodies. On pense que les mécanismes de son action antipaludique passent par l'inhibition de la détoxification de l'hème parasite dans la vacuole nutritive, mais ils ne sont pas bien élucidés.

- **Formulations**

Cette molécule existe sous forme de :

- Comprimés de chlorhydrate de quinine, de dichlorhydrate de quinine, de sulfate de quinine et de bisulfate de quinine contenant respectivement 82% ; 82% ; 82,6% et 59,2% de quinine base.

- **Pharmacocinétique**

Les propriétés pharmacocinétiques de la quinine sont nettement altérées par l'infestation palustre, avec des réductions dans le volume de distribution apparent et l'élimination proportionnelles à la gravité de la maladie.

Chez l'enfant de moins de 2 ans atteint de paludisme grave, les concentrations sont légèrement plus élevées que chez les enfants plus âgés et les adultes.

La quinine est rapidement et presque complètement absorbée au niveau des voies digestives et le pic des concentrations plasmatiques surviennent 1 à 3 heures après administration orale du sulfate ou du bisulfate.

Elle est bien absorbée après injection intramusculaire en cas de paludisme grave. La liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'alpha 1- glycoprotéine acide, est de 80% chez les sujets en bonne santé, mais s'élève jusqu'à près de 90% chez les sujets impaludés.

La quinine est largement distribuée dans tout l'organisme, y compris dans le liquide céphalorachidien (2 à 7% des valeurs plasmatiques), le lait maternel (environ 30% des concentrations plasmatiques maternelles) et le placenta.

Elle est entièrement métabolisée dans le foie par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et l'élimination des métabolites plus polaires est principalement rénale. La 3-hydroxyquinine, qui est le métabolite initial, est responsable d'environ 10% de l'activité antipaludique de la quinine, mais peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale. L'excrétion est augmentée dans les urines acides. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 11 heures chez les sujets en bonne santé, de 16 heures dans les accès palustres simples et de 18 heures en cas de paludisme grave. On retrouve de petites quantités de quinine dans la bile et la salive.

- Toxicité

L'administration de quinine ou de ses sels, provoque régulièrement un complexe de symptômes connus sous le nom de cinchonisme, caractérisé dans sa forme bénigne par un acouphène, une altération de l'audition des aigus, des céphalées, des nausées, des vertiges et une dysphorie, parfois accompagnés de troubles de la vision. Les manifestations plus graves comprennent des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et d'importants vertiges. Les réactions d'hypersensibilité à la quinine vont de l'urticaire, du bronchospasme, des bouffées vasomotrices accompagnées de fièvre jusqu'au syndrome hémolytique et urémique engageant le pronostic vital, en passant par une thrombopénie à médiation anticorps et une anémie hémolytique.

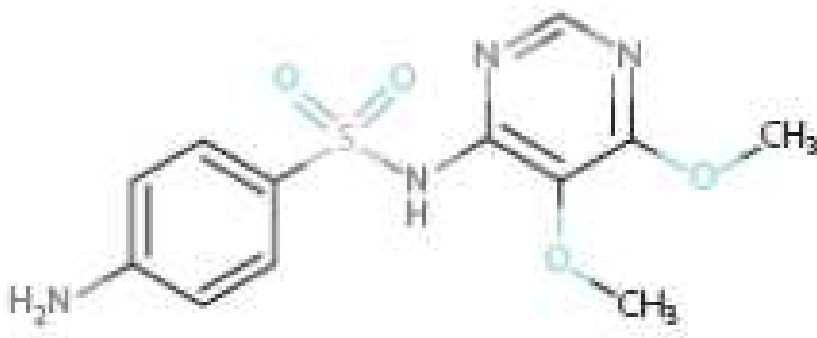
Une hémolyse massive avec insuffisance rénale (fièvre bilieuse hémoglobinurique) a été reliée épidémiologiquement et historiquement à la quinine, mais son étiologie reste mal connue. L'effet indésirable le plus important au cours du traitement du paludisme grave est une hypoglycémie hyperinsulinémique. Elle est particulièrement fréquente pendant la grossesse (50% des femmes atteintes de paludisme grave en fin de grossesse et traitées par la quinine). Les injections intramusculaires de dichlorhydrate de quinine sont acides (pH 2) et douloureuses, entraînant une nécrose en foyer et dans certains cas la formation d'un abcès et, dans les zones d'endémie, elles sont souvent à l'origine d'une paralysie du nerf sciatique. Une hypotension et un arrêt cardiaque peuvent résulter d'une injection intraveineuse rapide.

La quinine ne doit être administrée qu'en perfusion intraveineuse, jamais en injection. Le surdosage de quinine peut être à l'origine d'une toxicité oculaire, notamment d'une cécité due à sa toxicité rétinienne directe et d'une cardiotoxicité et peut donc être mortel.

Les effets cardiotoxiques sont moins fréquents qu'avec la quinidine et comprennent des troubles de la conduction, des arythmies, un angor, une hypotension conduisant à un arrêt cardiaque et à un collapsus circulatoire. Le traitement est essentiellement un traitement de soutien, l'attention étant portée sur le maintien de la tension artérielle, de la glycémie et de la fonction rénale et au traitement des arythmies [4].

▪ **Sulfadoxine**

- **Structure chimique**



4-amino-N-(5,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl) benzenesulfonamide

- **Poids moléculaire** : 310,3g/mol (C₁₂H₁₄N₄O₄S)

La sulfadoxine est un sulfamide qui s'élimine lentement. Elle est très légèrement soluble dans l'eau.

- **Formulations**

La sulfadoxine est utilisée en association fixe de 20 parties de sulfadoxine pour 1 partie de pyriméthamine et peut être administrée par voie orale ou intramusculaire sous forme de :

- comprimés contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine;
- ampoules contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine dans 2,5 ml de solution pour injection intramusculaire.

- **Pharmacocinétique**

La sulfadoxine est rapidement absorbée au niveau des voies digestives. Le pic des concentrations sanguines se produit au bout de 4 heures après administration orale. Sa demi-vie d'élimination terminale est de 4 à 9 jours. Près de 90 à 95% de la sulfadoxine se fixent aux protéines plasmatiques. Elle est très largement distribuée dans les tissus et les liquides organiques, passe dans la circulation fœtale et on en retrouve dans le lait maternel. Elle est principalement excrétée telle quelle dans les urines.

- **Toxicité**

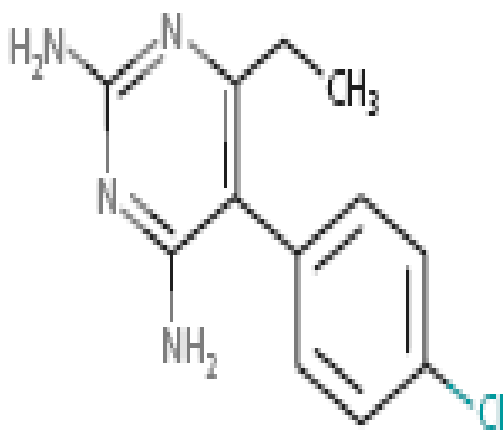
La sulfadoxine partage le profil des effets indésirables des autres sulfamides, mais peut provoquer des réactions allergiques graves à cause de son élimination lente. Nausées, vomissements, anorexie et diarrhée peuvent apparaître.

Une crystallurie provoquant des douleurs lombaires, une hématurie et une oligurie sont rares si on la compare à d'autres sulfamides plus rapidement éliminés.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent toucher différents organes. Les manifestations cutanées peuvent être graves et comprennent : prurit, réactions de photosensibilité, érythrodermie, érythème noueux, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson. Les autres réactions indésirables signalées sont les suivantes : hypoglycémie, ictère du nouveau-né, méningite à liquide clair, somnolence, fatigue, céphalées, ataxie, vertiges, convulsions, neuropathies et psychose.

- **Pyriméthamine**

- **Structure chimique**



5-(4-chlorophenyl)-6-ethyl-2,4-pyriminediamine

- **Poids moléculaire** : 248,7g/mol (C₁₂H₁₃ClN₄)

La pyriméthamine est une diaminopyrimidine utilisée en association avec un sulfamide, en général la sulfadoxine ou la dapsonne. Elle exerce son activité antipaludique en inhibant la dihydrofolate réductase plasmodiale et en bloquant ainsi indirectement la synthèse des acides nucléiques chez l'hématozoaire.

C'est un schizontocide sanguin d'action lente qui peut également être actif contre les formes pré-érythrocytaires et qui inhibe le développement des sporozoïtes chez le moustique vecteur. Elle est efficace contre les quatre types de paludisme rencontrés chez l'homme, même si une résistance est apparue rapidement.

La pyriméthamine est également employée dans le traitement de la toxoplasmose et de l'isosporose, ainsi qu'à titre prophylactique contre la pneumopathie à *Pneumocystiscarinii*. La pyriméthamine n'est plus utilisée seule comme antipaludique ; elle n'est utilisée qu'en association synergique avec des sulfamides d'élimination lente pour le traitement (sulfadoxine, sulfalène) ou avec la dapsonne pour la prophylaxie.

- **Formulations**

La pyriméthamine est actuellement principalement employée dans des associations fixes avec des sulfamides s'éliminant lentement, par exemple 20 parties de sulfadoxine pour 1 partie de pyriméthamine, association pour laquelle il existe des formulations pour voie orale et parentérale sous forme de :

- comprimés contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine;
- ampoules contenant 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine dans 2, 5 ml de solution injectable pour voie intramusculaire.

- **Pharmacocinétique**

La pyriméthamine est presque complètement absorbée au niveau des voies digestives et le pic des concentrations plasmatiques se produit 2 à 6 heures après l'ingestion orale. Elle se concentre principalement dans les reins, les poumons, le foie et la rate et près de 80 à 90% de la pyriméthamine se fixent aux protéines plasmatiques. Elle est métabolisée dans le foie et lentement excrétée par les reins. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 jours. La pyriméthamine franchit les barrières hémato-encéphalique et placentaires et on la retrouve dans le lait maternel. L'absorption de la préparation intramusculaire est incomplète et n'est pas suffisamment fiable pour qu'on puisse recommander cette formulation.

- **Toxicité**

La pyriméthamine est généralement bien tolérée. Son administration pendant des périodes prolongées peut provoquer une dépression de l'hématopoïèse due à son interférence avec le métabolisme de l'acide folique. Des éruptions cutanées et des réactions d'hypersensibilité peuvent également se produire.

Des doses plus importantes peuvent provoquer des symptômes digestifs tels qu'une glossite décapillante, des douleurs abdominales et des vomissements, des effets hématologiques, notamment une anémie mégaloblastique, une leucopénie,

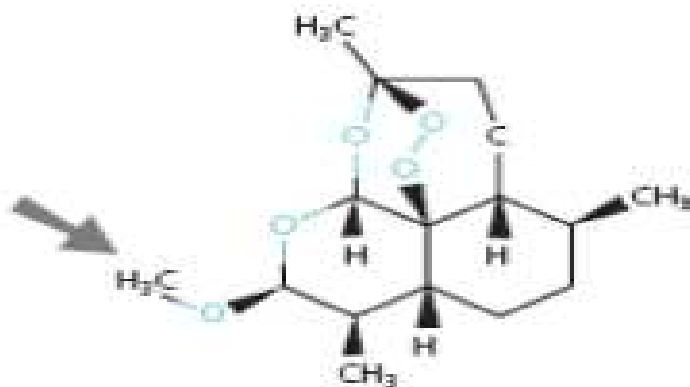
une thrombopénie et une pancytopénie et des effets sur le système nerveux central : céphalées et vertiges.

Un surdosage aigu de pyriméthamine peut provoquer des effets gastro-intestinaux et une stimulation du système nerveux central avec vomissements, excitabilité et convulsions, qui peuvent être suivis d'une tachycardie, d'une dépression respiratoire, d'un collapsus cardiovasculaire et du décès du patient.

En cas de surdosage, on appliquera un traitement de soutien [16].

- **Artemether**

- **Structure chimique**



(3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-decahydro-10-methoxy-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin

- **Poids moléculaire** : 298,4 ($C_{16}H_{26}O_5$)

L'artéméther est le méthyléther de la dihydroartémisinine. Il est davantage soluble dans les lipides que l'artémisinine ou que l'artésunate. Il peut être administré en solution pour injection intramusculaire à base d'huile ou par voie orale. Il est également formulé avec de la luméfántrine (précédemment connue sous le nom de benflumétol) pour un traitement associé.

- **Formulations**

Cette molécule se présente sous forme de :

- Gélules contenant 40 mg d'artéméther.
- Comprimés contenant 50 mg d'artéméther.
- Ampoules de solution injectable pour voie intramusculaire contenant 80 mg d'artéméther dans 1 ml de solution pour les adultes, ou 40 mg d'artéméther dans 1 ml de solution pour l'usage pédiatrique.

En formulation associée avec la luméfantine :

- Comprimés contenant 20 mg d'artéméter et 120 mg de luméfantine.

- **Pharmacocinétique**

Le pic des concentrations plasmatiques est obtenu au bout de 2 à 3 heures après administration orale. Après injection intramusculaire, l'absorption est très variable, surtout chez les enfants dont la perfusion périphérique n'est pas optimale :

Le pic des concentrations plasmatiques se produit en général au bout d'environ 6 heures, mais l'absorption est lente et irrégulière, de sorte que dans certains cas, il n'est obtenu qu'au bout de 18 heures ou plus.

L'artéméter est métabolisé en dihydroartémisinine, son métabolite actif.

Après administration intramusculaire, l'artéméter prédomine, tandis qu'après administration orale c'est la dihydroartémisinine qui prévaut.

La biotransformation se fait par l'intermédiaire de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'auto-induction du métabolisme est moindre qu'avec l'artémisinine. L'artéméter est fixé à 95% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie d'élimination est d'environ une heure, mais après administration intramusculaire, la phase d'élimination est prolongée du fait de la poursuite de l'absorption. Aucune modification des doses n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

- **Toxicité**

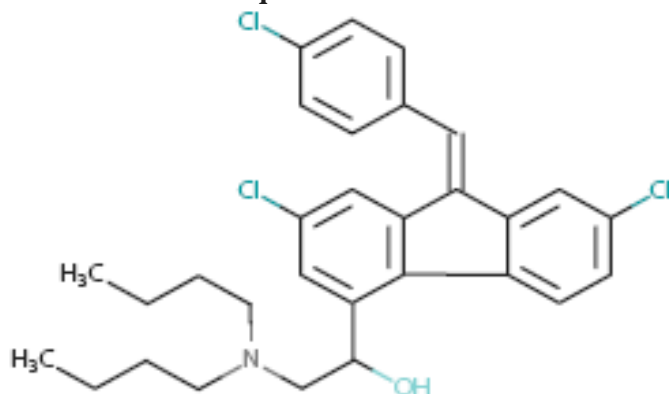
Chez toutes les espèces animales testées, l'artéméter et l'artémotil administrés par voie intramusculaire provoquent un type particulier et inhabituel de lésions neuronales au niveau de certains noyaux des tronc cérébraux.

Sa neurotoxicité chez les animaux d'expérience est liée aux concentrations sanguines prolongées qui font suite à son administration intramusculaire, puisqu'elle est beaucoup moins fréquente avec les mêmes doses administrées par voie orale, ou avec des doses analogues de médicaments solubles dans l'eau comme l'artésunate.

Les études cliniques, neurophysiologiques et anatomopathologiques effectuées chez l'homme n'ont montré aucun résultat de ce type dans le cadre de l'usage thérapeutique de ces composés. La toxicité est par ailleurs semblable à celle de l'artémisinine.

▪ **Luméfantine (benflumétol)**

- **Structure chimique :**



2-(dibutylamino)-1-[(9Z)-2,7-dichloro-9-(4-chlorobenzylidene)-9H-fluoren-4-yl] ethanol

- **Poids moléculaire :** 528,9 (C₃₀H₃₂Cl₃NO)

La luméfantine appartient au groupe des amino-alcools qui comprend également la quinine, la méfloquine et l'halofantrine. Elle a le même mécanisme d'action. La luméfantine est un dérivé racémique du fluor mis au point en Chine. Elle n'est disponible que sous forme de préparation pour voie orale dans laquelle elle est associée à de l'artéméter. Cette CTA est très efficace contre *P. falciparum* multirésistant.

- **Formulation**

Uniquement disponible sous forme de préparation orale dans laquelle elle est associée à de l'artéméter :

- Comprimés contenant 20 mg d'artéméter et 120 mg de luméfantine.

- **Pharmacocinétique**

La biodisponibilité orale est variable et hautement dépendante de l'administration concomitante d'aliments gras.

L'absorption augmente de 108% après un repas et est plus lente chez les malades présentant un accès palustre aigu que chez les convalescents. Le pic des concentrations plasmatiques s'observe environ 10 heures après administration. Sa demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 jours.

- **Toxicité**

Malgré des similitudes de structure et de propriétés pharmacocinétiques avec l'halofantrine, la luméfantrine n'a aucune autre toxicité importante.

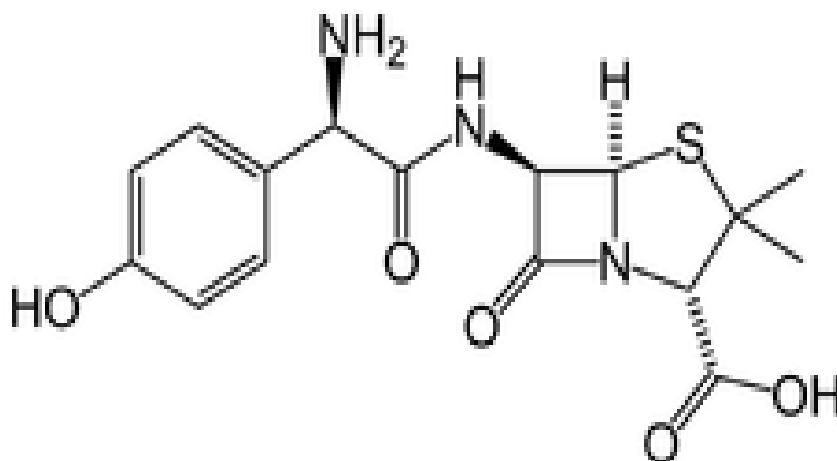
En réalité, ce médicament semble être remarquablement bien toléré. Les effets secondaires signalés sont en général bénins : nausées, inconfort abdominal, céphalées et vertiges et sont impossibles à distinguer des symptômes de l'accès palustre aigu [16].

❖ **Les médicaments antibiotiques**

Les molécules les plus analysées sont les suivantes : Amoxicilline et érythromycine, cotrimoxazole.

▪ **Amoxicilline**

- **Structure chimique**



- **Poids moléculaire : 365.405 g/mol**

L'amoxicilline est un antibiotique à spectre modéré actif contre une large gamme de bactéries Gram-positives et une gamme limitée des organismes Gram-négatifs. Il est habituellement le médicament de choix au sein de la classe, parce qu'il est le mieux absorbé après administration orale que les autres bêta-lactamines. L'amoxicilline est sensible à la dégradation par la β -lactamase (bactéries productrices) et peut donc être administré avec clavulanique acide pour augmenter sa susceptibilité.

L'amoxicilline est parfois combinée avec l'acide clavulanique qui est Un inhibiteur de β -lactamase pour augmenter le spectre d'action contre les organismes Gram-négatives et pour surmonter la résistance aux antibiotiques des bactéries médiée par β -lactamase.

- **Formulation**

Cette molécule existe sous forme de sirop et comprimés Amoxicilline trihydraté, Amoxicilline Sodium.

- **Pharmacocinétique**

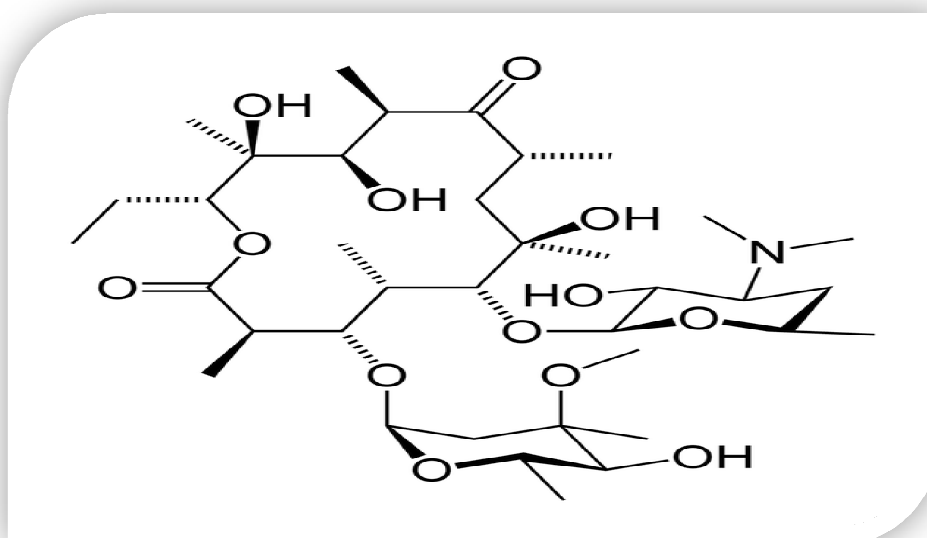
Amoxicilline est rapidement absorbé après administration orale.

- **Toxicité**

Une toxicité grave est peu probable avec de fortes doses d'amoxicilline. La prise de fortes doses d'amoxicilline peut provoquer des nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, hématurie peut survenir [31].

- **Erythromycine**

- **Structure chimique**



- **Poids moléculaire : 733,9268g/mol**

L'érythromycine est un antibiotique macrolide qui a un spectre antimicrobien similaire ou légèrement plus large que celui des pénicillines. Elle est souvent utilisée chez des personnes allergiques aux pénicillines. Pour les infections des voies respiratoires, elle offre un meilleur spectre contre des organismes atypiques y compris le mycoplasme. On l'utilise également pour traiter les infections à Chlamydia, la syphilis, et la gonorrhée.

Sous forme de traitement dermique local, elle est fréquemment utilisée pour traiter l'acné. L'érythromycine est produite par une souche d'Actinomyces : *Saccharo polyspora erythraea*, que l'on appelait autrefois *Streptomyces erythraeus*.

- Formulation

Cette molécule se présente sous forme d'Erythromycine Estolate, Erythromycine ethylsuccinate, Erythromycine gluceptate, Erythromycine lactobionate, Erythromycine propionate, Erythromycine stéarate.

- Pharmacocinétique

L'érythromycine est rapidement absorbée par voie orale et intraveineuse. Sa demi-vie plasmatique est environ 2h. Erythromycine base est instable en milieu acide dû au sel laurique de l'ester propionique ; le taux de résorption est à 60% influencé par la nourriture.

Il présente une excellente diffusion tissulaire, une bonne pénétration osseuse, prostatique, mauvaise diffusion dans le liquide céphalo-rachidien, forte concentration intracellulaire, faible passage placentaire et la liaison aux protéines plasmatiques est de 50% à 70%. L'élimination se fait par le bile et est moins importante par le rein.

- Toxicité

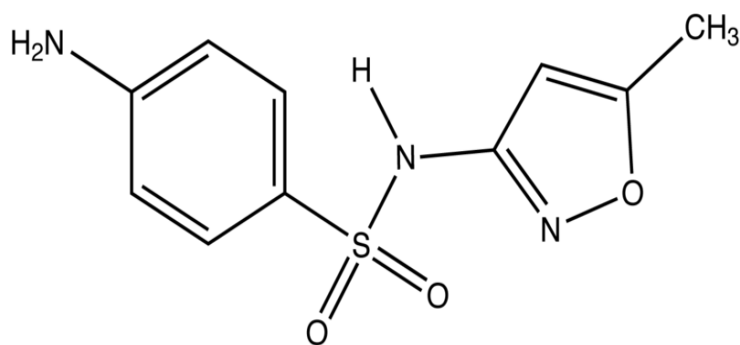
Effets aigus : Crampes et malaises abdominaux, possibilité de nausées, vomissements et diarrhée; réaction allergique possible: fièvre, éosinophilie, éruptions cutanées.

Effet chronique : Possibilité de cholestase caractérisée par des nausées, des vomissements, des crampes abdominales et par un ictère [17].

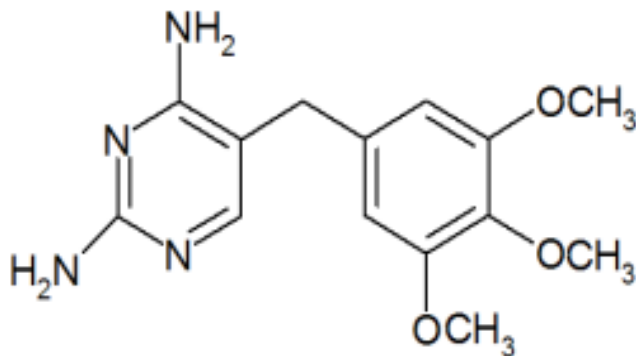
▪ Cotrimoxazole

Le co-trimoxazole est une association d'antibiotiques bactériostatiques, le triméthoprime et le sulfaméthoxazole, dans une proportion de 1 à 5, utilisée pour traiter une variété d'infections bactériennes.

- Structure chimique



triméthoprime



sulfaméthoxazole

Formule brute du cotrimoxazole : $C_{24}H_{29}N_7O_6S$

- **Poids moléculaire** : $543,595 \pm 0,029$ g/mol
- **Formulation**

Cette molécule est administrée par voie orale sous forme de :

- o comprimés contenant 400mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprime;
- o comprimés contenant 800 mg de sulfaméthoxazole et 160 mg de triméthoprime
- o sirop contenant 200mg de sulfaméthoxazole et 40mg de triméthoprime

- **Pharmacocinétique**

-Biodisponibilité : 95% pour le triméthoprime (voie orale) et 85% pour le sulfaméthoxazole (voie orale)

-Métabolisme : hépatique

-Demi-vie d'élimination est de 9 heures en moyenne pour le sulfaméthoxazole et 10 heures pour le triméthoprime

-Excrétion : rénale

- **Mécanisme d'action**

Les 2 constituants en agissant sur 2 stades successifs de la voie de formation de l'acide tétrahydrofolique, exercent en synergie une activité bactéricide. Le sulfaméthoxazole inhibe la dihydroptéroate réductase qui catalyse la réduction de l'acide folique en acide dihydrofolique. Le triméthoprime en inhibant la dihydrofolate réductase s'oppose à la formation d'acide tétrahydrofolique.

- **Toxicité**

La toxicité hépatique la mieux documentée survient en cas d'association au traitement antituberculeux.

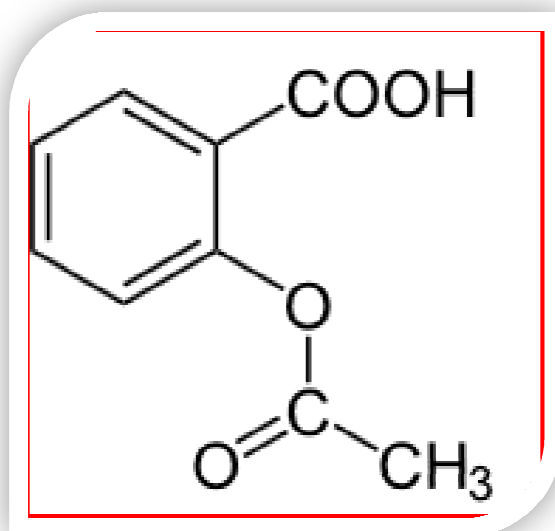
Elle est rare, le plus souvent infraclinique (une élévation modérée des transaminases n'est pas une indication à interrompre le traitement), mais la possibilité d'accidents graves impose :

- d'être cliniquement attentif, et de conseiller à la personne sous cotrimoxazole plus antituberculeux d'interrompre les traitements et de consulter immédiatement en cas d'ictère;
- de ne pas associer en même temps un autre médicament hépatotoxique [28].

❖ Les médicaments antalgiques

Les molécules les plus analysées sont les suivantes: Aspirine, Paracétamol

- **Aspirine**
- **Structure chimique**



- **Poids moléculaire : 180g/mol**
- **Formulation** : elle se présente sous forme d'Aspirine tamponnée effervescente, Aspirine entérique à pH=8, Aspirine soluble (Aspegic), Aspirine ordinaire non hydrolysable
- **Pharmacocinétique**

L'Aspirine (non ionisée acide de pKa=3,5 dans l'estomac) est bien absorbée au niveau de la muqueuse digestive (mieux dans l'estomac que dans l'intestin grêle).

Sa résorption est complète en 2 à 4h par la voie orale, tandis que par la voie rectale cette résorption est lente et incomplète.

L'aspirine est fortement liée aux protéines plasmatiques (75%), ce qui explique en partie les interactions médicamenteuses avec d'autres produits tels que les antivitaminiques K, les sulfamides hypoglycémifiants. La distribution est rapide dans tous les tissus.

La transformation de l'aspirine se fait essentiellement au niveau du foie, sa demi-vie est dose dépendante (3 à 6h aux doses usuelles)

Les salicylates sont éliminés surtout par voie rénale.

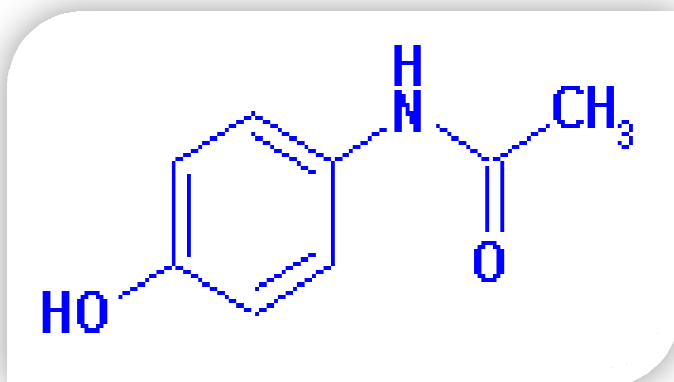
- **Toxicité**

- o Risque d'intoxication en cas d'absorption massive (acidose) ;
- o Augmente la durée de gestation et du travail lors de l'accouchement ;
- o On peut également observer : œdème de Quincke, asthme, choc anaphylactique.

[30]

- **Paracétamol**

- **Structure chimique**



(N-acétyl -p-amino-phénol)

- **Poids moléculaire** : 151,2g/mol
- **Formulation** : existe en comprimé de 500mg et en sirop de 250mg/5ml, 125mg/5ml.
- **Pharmacocinétique**

-La résorption digestive est rapide ; Diffusion rapide et complète ;

-le temps de demi-vie plasmatique est d'environ 2h ;

-La durée d'action après administration est de 30minutes à 6 heures ;

-Le taux de fixation faible sur les protéines plasmatiques est d'environ 20% ;

-Élimination se fait par les reins.

- **Toxicité**

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol est bien toléré tandis que des doses fortes supérieures ou égales à 10g peuvent entraîner des intoxications aiguës traitées par lavage gastrique et N-acétylcystéine en intraveineuse.

Risque d'hépatite chronique lors d'utilisation prolongée [30].

II. METHODOLOGIE

2.1. Type et période de l'étude

C'est une étude rétrospective qui fait la situation de la qualité des médicaments contrôlés au Laboratoire National de la Santé du Mali sur la période allant de janvier 1997 à décembre 2011. Il s'agit des médicaments réceptionnés dans le cadre des missions de routine, des appels d'offres, et de l'autorisation de mise sur le marché.

2.2. Cadre de l'étude

L'étude s'est déroulée au Laboratoire National de la Santé à Bamako (Mali), qui est un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST). A ce titre selon l'article 2 de l'Ordonnance N°00-40/P-RM du 20 septembre 2000 portant sa création il est chargé de : « contrôler la qualité des médicaments, aliments, boissons ou toutes autres substances importées ou produites en République du Mali et destinées à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaine et animale ».

Cette étude a eu lieu précisément au niveau du service de contrôle de qualité des médicaments, disposant de tout l'équipement nécessaire pour effectuer l'analyse des médicaments.

2.3. Echantillonnage

Notre échantillonnage est constitué de **8841** échantillons. Il a porté sur tous les médicaments prélevés ou réceptionnés puis analysés au LNS de 1997 à 2011. Il s'agit concrètement des échantillons de médicaments réceptionnés lors : de missions de routine, des appels d'offres et de l'autorisation de mise sur le marché.

Les prélèvements ont été effectués essentiellement dans le district de Bamako et dans les huit (08) régions du Mali suivant la chaîne de distribution, à savoir :

- la PPM ;
- les grossistes de distribution de médicaments ;
- les officines ;
- les centres de santé (hôpitaux, centres de santé de référence et les CSCom)
- La DPM ;
- Inspection de la santé et DNS.

2.4. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans notre étude, tous les échantillons de médicaments prélevés ou réceptionnés puis analysés et archivés au LNS de janvier 1997 à décembre 2011.

2.5. Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus dans notre étude :

- Tous les échantillons de médicaments qui n'ont pas été prélevés ou réceptionnés puis analysés et archivés au LNS de janvier 1997 à décembre 2011 ;
- Tous les échantillons de médicaments prélevés mais non analysés ;
- Tous les échantillons des médicaments prélevés ou réceptionnés puis analysés et archivés au LNS en dehors de notre période d'étude ;
- Tous les échantillons des produits suspects.

2.6. Traitement, Analyse et Interprétation des données

Pour la saisie des données nous avons utilisé le logiciel Microsoft Office Word 2007 pour l'analyse des données, le logiciel EPI Info 6.04d

2.7. Méthodes d'analyse

Les méthodes d'analyse employées sont celles reconnues, soit comme méthodes internes soit en référence aux méthodes autorisées par :

- Dossier du Fabricant ;
- Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Volume 2; 3^{ème} édition ;
- Manuel GPHF ;
- Les pharmacopées (européenne, américaine, britannique et internationale).

2.8. Essais

Ils consistent à la recherche :

- le Poids moyen et l'écart type : ils ont été réalisés à partir de la balance SCALTEC SPB 31, Max 210g ;
- le Volume moyen ;
- le test de coloration ;
- le temps de désagrégation (Méthode manuel ou mécanique avec un désagrégateur de marque ERWEKA ZT320).

❖ Dosage

Pour le dosage, nous nous sommes servis de :

- Spectrophotomètre UV-Visible (AGILENT 8453) ;
- CLHP (AGILENT 1100) ;
- CLHP (JASCO LC2000) ;
- ECB.

2.9. Equipements et Petits Matériels

2.9.1. Equipements

- Agitateur Magnétique P SELECTA
- Agitateur Mécanique P SELECTA et JANKE&KUNKEL(IKA) ;
- Balance Sartorius ME235P ;
- Balance Scaltec SPB31 maximum 210g, d=0,1mg ;
- Bain-marie FANKE GERBER ;
- Bain-marie HWS24 ;
- Désagrégation ERWEKA ;
- Distillateur PYREX MERITW400 ;
- Dissolutest ERWEKA ;
- ECB SWISS QUALITY ;
- Etuve WTC BINDER 7200 ;
- Hotte CaptairChem by Erlab ;
- HPLC (AGILENT 1100) ;
- Hotte CAPTAIN ;
- Lampe à rayonnement UV ;
- pH mètre INOLAB ;
- Spectrophotomètre UV- Visible (AGILENT 8453) ;
- Ultra-son(Agitateur) BRANSON 5510 ;
- Unité de filtration sous vide (MILLIPORE).

2.9.2. Petits Matériels

- Bêchers ;
- Cylindres ;
- Fioles(10ml,20ml,25ml ,50ml ,100ml,200ml,250ml,500ml,11,2l,3l,4l..);

- Filtre et filtre-seringue de porosité 0.45 μm ;
- Pipettes (1ml, 2ml, 5ml, 10ml, 20ml, 25ml, 50ml) ;
- Erlenmeyers (25ml, 75ml, 75ml, 100ml) ;
- Papier d'aluminium ;
- Plaques de CCM ;
- Seringues ;
- Spatules

2.10. Normes de conformité

Les échantillons sont considérés conformes lorsque toutes les déterminations du protocole analytique sont conformes aux normes données dans les pharmacopées et le dossier technique du fabricant.

2.11. Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été approuvé par la direction du LNS. L'étude a été conduite conformément aux principes de bonne pratique de laboratoire en vigueur et le strict respect de la confidentialité des résultats d'analyse.

III. RESULTATS

L'étude a portée sur 8841 échantillons. Les échantillons ont été repartis suivant plusieurs critères :

- Les classes thérapeutiques ;
- les formes galéniques ;
- les années de prélèvement ;
- Evolution de la taille des classes thérapeutiques selon les années de prélèvement ;
- la région continentale de fabrication ;
- le continent de fabrication;
- la provenance ;
- le secteur de prélèvement ;
- la région de prélèvement ;
- le laboratoire de fabrication affiché sur le conditionnement.

Les tableaux et figures ci-dessous illustrent les résultats obtenus.

Tableau IV: Répartition des échantillons suivant les classes thérapeutiques

| Classes thérapeutiques | Quantité | % |
|----------------------------|-------------|---------------|
| Antibiotiques | 3080 | 34,84 |
| Antipaludiques | 1493 | 16,89 |
| Antalgiques | 1197 | 13,54 |
| ARV | 526 | 5,95 |
| Vitamines et Sels minéraux | 279 | 3,16 |
| Antifongiques | 262 | 2,96 |
| Antiacides | 100 | 1,13 |
| Antiulcéreux | 148 | 1,67 |
| Solutés de réhydratation | 201 | 2,27 |
| AIS | 179 | 2,02 |
| Antiseptiques | 177 | 2,00 |
| Antihypertenseurs | 176 | 1,99 |
| Inhibiteurs calciques | 160 | 1,81 |
| Diurétiques | 127 | 1,44 |
| Antispasmodiques | 122 | 1,38 |
| Antitussifs | 88 | 1,00 |
| Antianémiques | 69 | 0,78 |
| Antituberculeux | 67 | 0,76 |
| Anticonvulsivants | 52 | 0,59 |
| Antiémétiques | 42 | 0,48 |
| Contraceptifs | 39 | 0,44 |
| Ocytociques | 33 | 0,37 |
| Antiépileptiques | 30 | 0,34 |
| Antidiabétiques | 28 | 0,32 |
| Hypocalcémiantes | 22 | 0,25 |
| Antihémorroïdals | 13 | 0,15 |
| Anticoagulants | 12 | 0,14 |
| Anti glaucomateux | 11 | 0,12 |
| Antidépresseurs | 4 | 0,05 |
| Autres | 104 | 1,18 |
| Total général | 8841 | 100,00 |

AIS =Anti inflammatoires stéroïdiens

Les antibiotiques sont majoritairement représentés dans l'échantillonnage soit **34,84%** (3080/8841).

Ce taux élevé d'antibiotique s'explique par une disponibilité plus importante de cette molécule dans les rayons des unités ayant fait l'Object de prélèvement.

Tableau V: Répartition des échantillons suivant les formes galéniques

| Formes | Quantité | % |
|----------------------|-------------|---------------|
| Comprimés | 5044 | 57,05 |
| Ampoules | 1256 | 14,21 |
| Solutions | 1025 | 11,59 |
| Poudres | 635 | 7,18 |
| gélules | 487 | 5,51 |
| Capsules | 17 | 0,19 |
| Pommades | 107 | 1,21 |
| Crèmes | 89 | 1,01 |
| Collyres | 108 | 1,22 |
| Sachets | 73 | 0,83 |
| Total général | 8841 | 100,00 |

Sur les formes galéniques analysées, **les comprimés** constituent la forme la plus représentée soit **57.05 %** de l'échantillonnage total (5044/8841)

Cela s'explique par le transport facile de cette forme lors des missions de prélèvement.

Tableau VI : Répartition de la taille des échantillons suivant les années de prélèvement

| Année de prélèvement | Quantité |
|----------------------|-------------|
| 1997 | 256 |
| 1998 | 143 |
| 1999 | 65 |
| 2000 | 82 |
| 2001 | 346 |
| 2002 | 379 |
| 2003 | 788 |
| 2004 | 1181 |
| 2005 | 962 |
| 2006 | 1028 |
| 2007 | 651 |
| 2008 | 438 |
| 2009 | 807 |
| 2010 | 812 |
| 2011 | 903 |
| Total général | 8841 |

L'année **2004** présente le plus grand nombre d'échantillon avec **1181**. Cela peut s'expliquer par un nombre élevé d'appels d'offre et des missions de routine durant cette année

Tableau VII : Evolution de la taille des classes thérapeutiques selon les années de prélèvement.

| ANNEE | ATB | ATP | AG | ARV | ATS | ATH | ATT | CONT | OCYTO | ATD |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1997/1998 | 97/70 | 16/17 | 33/19 | 00/00 | 01/00 | 04/00 | 00/00 | 00/00 | 04/01 | 00/00 |
| 1999/2000 | 19/30 | 08/11 | 08/07 | 00/00 | 02/01 | 00/02 | 00/00 | 00/01 | 01/00 | 00/00 |
| 2001/2002 | 142/132 | 19/34 | 63/59 | 00/00 | 08/56 | 06/11 | 00/00 | 00/02 | 01/00 | 00/02 |
| 2003/2004 | 259/480 | 141/228 | 119/178 | 02/20 | 25/44 | 15/23 | 06/26 | 00/01 | 04/18 | 00/01 |
| 2005/2006 | 399/421 | 219/83 | 119/173 | 02/10 | 15/09 | 25/21 | 06/09 | 02/04 | 04/00 | 07/11 |
| 2007/2008 | 168/154 | 250/40 | 73/45 | 57/100 | 00/02 | 15/12 | 05/00 | 03/00 | 00/00 | 00/02 |
| 2009/2010 | 244/249 | 266/128 | 128/121 | 71/146 | 03/09 | 18/19 | 06/07 | 01/00 | 00/00 | 02/03 |
| 2011 | 216 | 33 | 112 | 118 | 02 | 07 | 08 | 25 | 0 | 0 |
| Total général | 3080 | 1493 | 1197 | 526 | 177 | 176 | 67 | 39 | 33 | 28 |

Nb : **ATB** =Antibiotique, **ATP** = Antipaludique, **AG** = Antalgique, **ARV** = Anti Retro Viraux, **ATS** = Antiseptique, **ATH** = Antihypertenseur, **ATT** = Antituberculeux, **CONT** = Contraceptif, **OCYTO** = Ocytocique, **ATD** = Antidiabétique.

ATD : le LNS a analysé plus d'antidiabétique en 2006 soit 39.29%

ATP : l'année 2009 a enregistré le gros lot soit **266/1197**

Le LNS a prélevé plus antalgique en 2009 soit **128/1197**.

En 2006, les antibiotiques ont présenté le plus grand nombre d'échantillons prélevés soit **13,67 %**.

Le LNS a prélevé plus antiseptiques en 2002, soit **31.64 %**.

Le LNS a prélevé un grand nombre anti retro viraux en 2010 soit **31.64 %**.

Tableau VIII : Répartition des échantillons par origine (régions continentales) de fabricant.

| Régions continentales | Quantité | % |
|-----------------------|-------------|------------|
| Asie du sud | 3663 | 41,43 |
| Europe de l'ouest | 1612 | 18,23 |
| Asie de l'Est | 1202 | 13,60 |
| Afrique de l'ouest | 819 | 9,26 |
| Europe du sud | 324 | 3,66 |
| Afrique du Nord | 243 | 2,75 |
| Amérique du Nord | 160 | 1,81 |
| Afrique Australe | 84 | 0,95 |
| Europe du nord | 72 | 0,81 |
| Asie du sud-est | 14 | 0,16 |
| Europe de l'Est | 19 | 0,21 |
| Amérique du Sud | 8 | 0,09 |
| Europe centrale | 6 | 0,07 |
| Océanie | 2 | 0,02 |
| Autres | 613 | 6,93 |
| Total général | 8841 | 100 |

Sur l'ensemble des échantillons analysés c'est l'**Asie du sud** qui totalise le gros lot soit **41.43 %**. Cela s'explique par le cout peu élevé des produits importés de ces pays mais aussi par leur production plus élevé de médicament générique.

Répartition des échantillons suivant le continent

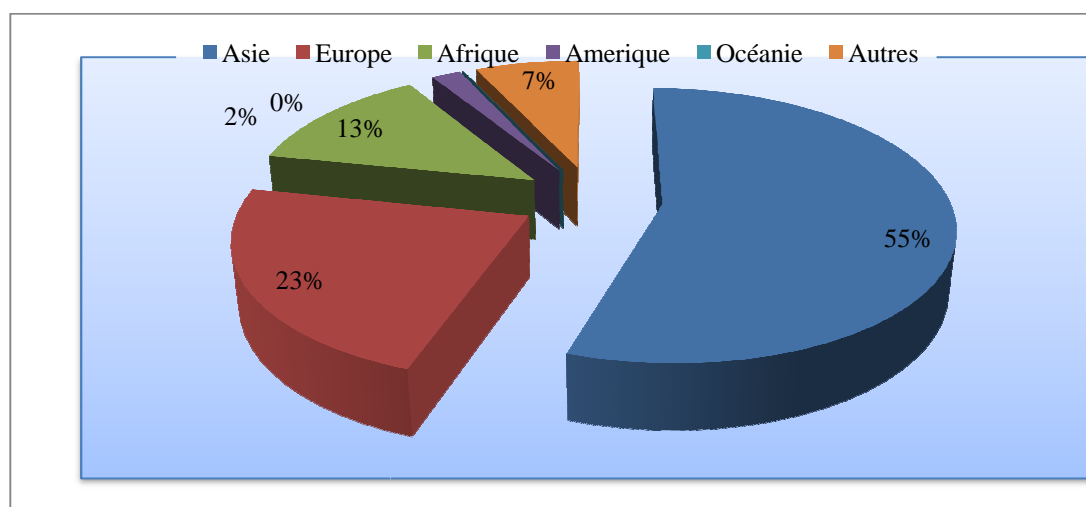


Figure 5: Pourcentage des échantillons suivant le continent

L'Asie est le continent le plus représenté dans notre échantillonnage correspondant à **55%** de l'échantillonnage total. Cela s'explique par le cout peu élevé des produits importés de ces pays.

Tableau IX: Répartition des échantillons suivant La provenance ou le lieu d'échantillonnage au niveau national

| Provenance | Quantité | % |
|------------------------------|-------------|---------------|
| HOPITAUX ET CENTRES DE SANTE | 2693 | 30,46 |
| PPM | 1800 | 20,36 |
| DPM | 1718 | 19,43 |
| OFFICINES | 1493 | 16,89 |
| DV PRIVES | 523 | 5,92 |
| GROSSISTES | 448 | 5,07 |
| UMPP | 52 | 0,59 |
| PNLP | 45 | 0,51 |
| HCNLS | 14 | 0,16 |
| PSI | 8 | 0,09 |
| DNS | 7 | 0,08 |
| INSPECTION DE LA SANTE | 7 | 0,08 |
| CLIENTS | 5 | 0,06 |
| OMS | 3 | 0,03 |
| MRTC | 2 | 0,02 |
| Autres | 23 | 0,26 |
| Total général | 8841 | 100,00 |

La majorité des échantillons prélevés provient des **hôpitaux et centres de santé** soit **30.46 %** (2693/8841). Ce taux élevé s'explique par la priorité que le LNS donne à ces sites lors des prélèvements.

Répartition des échantillons suivant le secteur de prélèvement

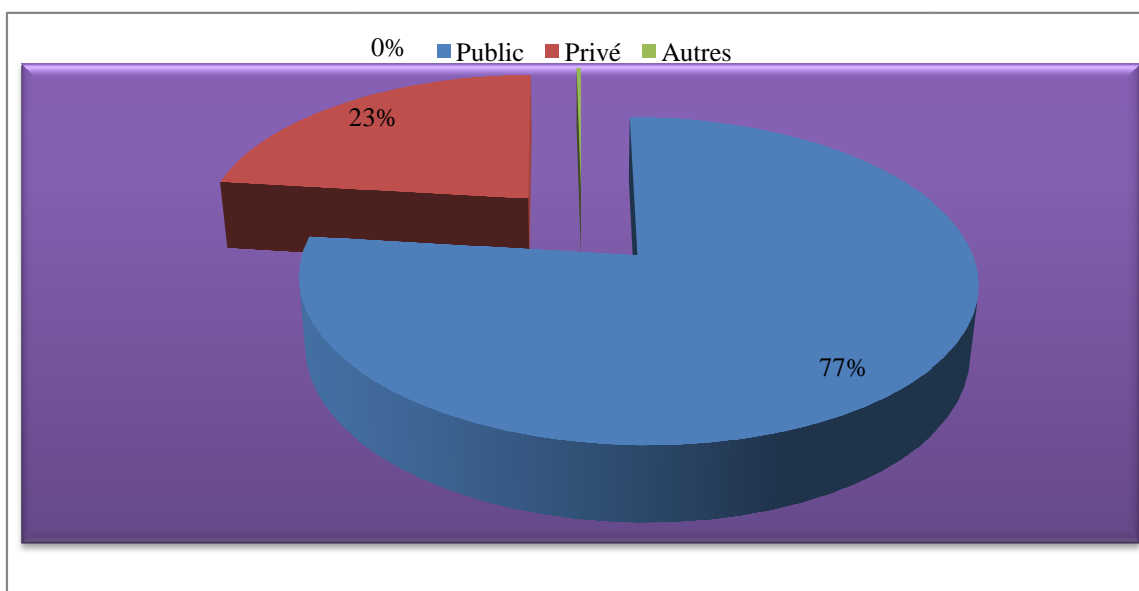


Figure 6: Pourcentage des échantillons suivant le secteur de prélèvement

6797 sur un **8841** proviennent du **secteur public** ; soit **77 %**. Cela s'explique par un taux élevé d'appels d'offres de certaines structures que le LNS reçoit.

Répartition des échantillons suivant la région de prélèvement

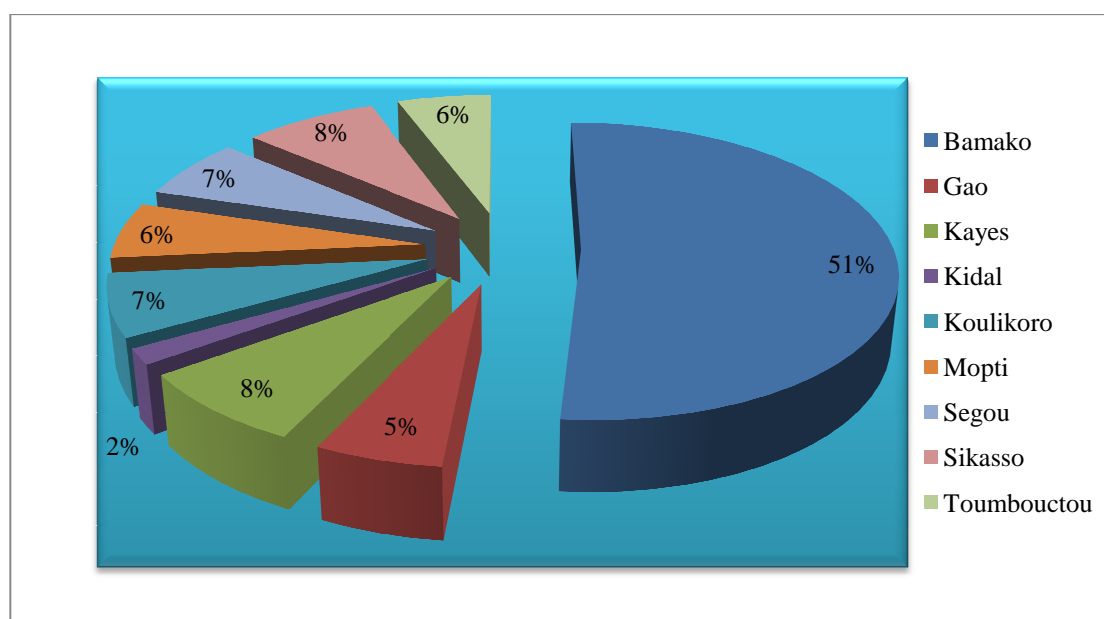


Figure 7: Pourcentage des échantillons suivant la région de prélèvement

Le district de Bamako a enregistré le plus grand nombre d'échantillons prélevés soit **51 % (4690/8841)**. Ce taux s'explique par les appels d'offres que le LNS reçoit mais aussi par la disponibilité de beaucoup de structures de santé dans le district.

Tableau X: Répartition des échantillons suivant les laboratoires de fabrication affiché sur le conditionnement

| Noms du laboratoire affiché sur le conditionnement | Quantité | % |
|--|----------|-------|
| CIPLA LABS | 1068 | 12,08 |
| BIOTECH MEDICAMEN | 403 | 4,56 |
| UMPP-MALI | 371 | 4,20 |
| TROGE MEDICAL | 307 | 3,47 |
| UMEDICA LABS | 310 | 3,51 |
| PURE PHARMA | 271 | 3,07 |
| SHIJIAZHUANG PHARMACEUTICAL | 253 | 2,86 |
| HEBEI YUANZHENG PHARM | 235 | 2,66 |
| DRUGS NOBLE | 243 | 2,75 |
| AUROBINDO PHARMA | 214 | 2,42 |
| IPCA LAB LTD | 210 | 2,38 |
| CADILA PHARM | 208 | 2,35 |
| PPM LABO | 200 | 2,26 |
| BAILLY CREAT | 164 | 1,85 |
| PHYTO RIKER | 180 | 2,04 |
| ABOTT LABO | 153 | 1,73 |
| APOTEX TORONTO | 154 | 1,74 |
| JAYWIN REMEDIES | 155 | 1,75 |
| ADAMS PHARMA CO | 145 | 1,64 |
| AHLCON PARENTERAL | 146 | 1,65 |
| FDC LIMITED | 140 | 1,58 |
| BIOCHEMIE Gmbh | 135 | 1,53 |
| PHARMA DANICA | 123 | 1,39 |
| AJANTA PHARMA | 115 | 1,30 |
| BIONOVA PHARM | 112 | 1,27 |
| BRISTOL MYERS | 131 | 1,48 |
| CARE HEALTH | 101 | 1,14 |
| SMITH KLINE BEECHAM | 129 | 1,46 |
| SPRUKFIELD SARL | 99 | 1,12 |
| CIPEX SPECIALITIES | 94 | 1,06 |
| DONGRI CO LTD | 98 | 1,11 |
| ALEMBIC CHEMICAL WORKS | 95 | 1,07 |
| AGUETTANT LABO | 97 | 1,10 |
| AVENTIS PHARMA | 85 | 0,96 |
| MEDREICH PHARM | 85 | 0,96 |
| ARCALAB LABO | 80 | 0,90 |
| LOHMANS ET RAUSHER | 74 | 0,84 |
| BAYER PHARMA | 73 | 0,83 |

| | | |
|---------------------------|-------------|---------------|
| BENNET PHARM | 71 | 0,80 |
| DENK PHARMA | 69 | 0,78 |
| LOBS INTERNATIONAL HEALTH | 61 | 0,69 |
| DAFRA PHARMA | 61 | 0,69 |
| MERCK SHARP ET DOHME | 57 | 0,64 |
| KWALTY PHARMA | 74 | 0,84 |
| WEIDERS FARMASEYTISKE | 57 | 0,64 |
| GALENTIC PHARMA | 49 | 0,64 |
| FOURRTSLABS | 51 | 0,55 |
| FLAMINGO PHARMA LTD | 48 | 0,54 |
| S.KANT PHARM | 45 | 0,54 |
| RENAUDIN LABO | 40 | 0,51 |
| CIPHARM | 42 | 0,45 |
| PKM INTERNATIONAL-SIKASSO | 39 | 0,48 |
| CAPLIN POINT LABS | 46 | 0,44 |
| MATRIX LABS | 41 | 0,52 |
| COSMA SA PHARMA | 37 | 0,46 |
| UPSA | 37 | 0,42 |
| STRIDES ARCOLABS | 35 | 0,42 |
| INTERCHEMIE | 33 | 0,40 |
| DARWIN MEDIPHARM | 33 | 0,37 |
| ROCHE LABO | 31 | 0,37 |
| GRACURE PHARM | 31 | 0,35 |
| FRESENIUS KABI | 33 | 0,37 |
| SEDAPHARM | 31 | 0,35 |
| LAPROVET | 33 | 0,35 |
| REMEDICA LABS | 38 | 0,37 |
| HETERO DRUGS LIMITED | 27 | 0,31 |
| PANPHARMA | 18 | 0,20 |
| PZIZER | 20 | 0,23 |
| OFFICINES | 17 | 0,19 |
| PIERRE FABRE | 17 | 0,19 |
| RANBAXY LIMITED | 15 | 0,17 |
| SANOFI AVENTIS | 16 | 0,18 |
| NOVARTIS PHARMA | 14 | 0,16 |
| SANDOZ LAB | 15 | 0,17 |
| Autres | 203 | 2,30 |
| Total général | 8841 | 100,00 |

Le nom du laboratoire CIPLA affiché sur le conditionnement est le laboratoire le plus représenté dans notre échantillonnage **12,08 %**. Cela s'explique par leur production plus élevé de médicament générique.

❖ Résultats selon la conformité

Les échantillons **non conformes** sont au nombre de **610** ; soit **6.90%** de l'échantillonnage total.

Tableau XI : Conformité des échantillons selon les classes thérapeutiques

| Classes thérapeutiques | Total | Conformité | | Non conformité | |
|----------------------------|-------------|-------------|--------------|----------------|-------------|
| | | Nombre | % | Nombre | % |
| Antibiotiques | 3080 | 2902 | 94,22 | 178 | 5,78 |
| Antipaludiques | 1493 | 1361 | 91,16 | 132 | 8,84 |
| Antalgiques | 1197 | 1125 | 93,98 | 72 | 6,02 |
| ARV | 526 | 518 | 98,48 | 8 | 1,52 |
| Vitamines et Sels minéraux | 279 | 271 | 97,13 | 8 | 2,87 |
| Antifongiques | 262 | 254 | 96,95 | 8 | 3,05 |
| Antiacides | 100 | 96 | 96,00 | 4 | 4,00 |
| Antiulcéreux | 148 | 139 | 93,92 | 9 | 6,08 |
| Solutés de réhydrations | 201 | 191 | 95,02 | 10 | 4,98 |
| AIS | 179 | 165 | 92,18 | 14 | 7,82 |
| Antihypertenseurs | 176 | 156 | 86,94 | 20 | 11,36 |
| Inhibiteurs calciques | 160 | 151 | 94,38 | 9 | 5,63 |
| Diurétiques | 127 | 126 | 99,21 | 1 | 0,79 |
| Antispasmodiques | 122 | 119 | 97,54 | 3 | 2,46 |
| Antiseptiques | 177 | 91 | 51,41 | 86 | 48,59 |
| Antitussifs | 88 | 85 | 96,59 | 3 | 3,41 |
| Antianémiques | 69 | 63 | 91,30 | 6 | 8,70 |
| Antituberculeux | 67 | 63 | 94,03 | 4 | 5,97 |
| Anticonvulsivants | 52 | 50 | 96,15 | 2 | 3,85 |
| Antiémétiques | 42 | 38 | 90,48 | 4 | 9,52 |
| Contraceptifs | 39 | 38 | 97,44 | 1 | 2,56 |
| Antidiabétiques | 28 | 28 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| Hypocalcémiants | 22 | 22 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| Ocytociques | 33 | 22 | 66,67 | 11 | 33,33 |
| Antiépileptiques | 30 | 18 | 60,00 | 12 | 40,00 |
| Antihémorragiques | 13 | 13 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| Anticoagulants | 12 | 12 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| Anti glaucomeux | 11 | 11 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| Antidépresseurs | 4 | 4 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| Autres | 104 | 99 | 95,19 | 5 | 4,81 |
| Total général | 8841 | 8231 | 93,10 | 610 | 6,90 |

AIS = Anti-inflammatoires stéroïdiens

Sur l'ensemble des échantillons analysés, les antiseptiques présentent le **plus grand nombre de non-conformité**, soit **48.59%** du taux de l'échantillonnage total des antiseptiques.

Conformité des échantillons selon les formes galéniques

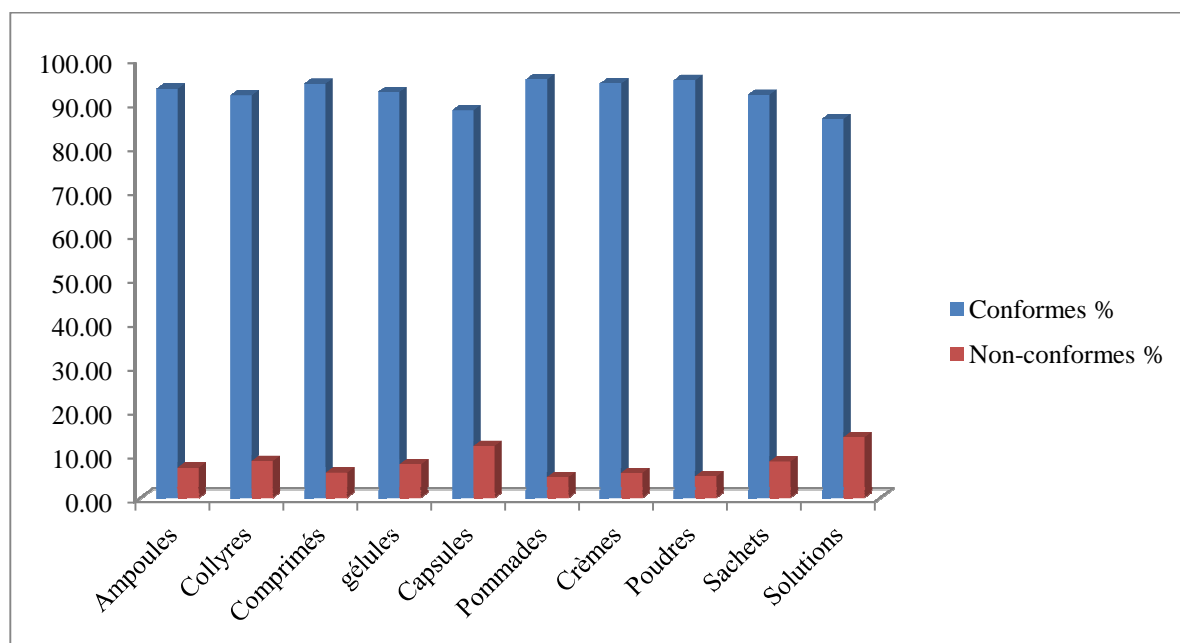


Figure 8 : Pourcentage de non-conformité selon la forme galénique

Les solutions représentent le plus grand nombre de non-conformité soit **13.76%** du taux total des solutions.

Tableau XII : Répartition de la taille des échantillons non conforme selon les classes thérapeutiques selon les années de prélèvement

| ANNEE | ATB | ATP | AG | ARV | ATS | ATH | ATT | CONT | OCYTO | ATD |
|----------------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1997/1998 | 13/06 | 00/02 | 04/01 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 |
| 1999/2000 | 00/00 | 01/02 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 01/00 | 00/00 |
| 2001/2002 | 20/17 | 03/00 | 05/07 | 00/00 | 06/41 | 00/02 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 |
| 2003/2004 | 14/50 | 06/07 | 04/20 | 00/00 | 09/23 | 00/05 | 00/04 | 00/00 | 02/08 | 00/00 |
| 2005/2006 | 09/12 | 06/04 | 03/11 | 00/00 | 06/01 | 05/04 | 00/00 | 01/00 | 00/00 | 00/00 |
| 2007/2008 | 11/06 | 14/03 | 08/00 | 02/00 | 00/00 | 01/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 |
| 2009/2010 | 05/09 | 43/28 | 04/00 | 01/00 | 00/00 | 01/01 | 00/00 | 00/00 | 00/00 | 00/00 |
| 2011 | 06 | 13 | 05 | 05 | 00 | 01 | 00 | 00 | 00 | 00 |
| Total général | 178 | 132 | 72 | 08 | 86 | 20 | 04 | 01 | 11 | 00 |

Nb : **ATB** =Antibiotique, **ATP** = Antipaludique, **AG** = Antalgique, **ARV** = Anti Retro Viraux, **ATS** = Antiseptique, **ATH** = Antihypertenseur, **ATT** = Antituberculeux, **CONT** = Contraceptif, **OCYTO** = Ocytocique, **ATD** = Antidiabétique.

ATD : pas de non-conforme pendant les 15 années de notre étude

En **2009**, le taux de non-conformité des antipaludiques était de **5.33%**.

Ce taux élevé de non-conformité s'explique par la contrefaçon de ces médicaments dans le territoire national.

Tableau XIII: Conformité des échantillons par région continentale de fabrication

| Région continentale | Total général | Conformité par région continentale | | Non-conformité par région continentale | |
|---------------------|---------------|------------------------------------|--------|--|-------|
| | | Nombre | % | Nombre | % |
| Asie du Sud | 3663 | 3369 | 91,97 | 294 | 8,03 |
| Europe de L'Ouest | 1612 | 1532 | 95,04 | 80 | 4,96 |
| Asie de l'Est | 1202 | 1152 | 95,84 | 50 | 4,16 |
| Afrique de l'Ouest | 819 | 769 | 93,89 | 50 | 6,11 |
| Europe du Sud | 324 | 314 | 96,91 | 10 | 3,09 |
| Afrique du Nord | 243 | 228 | 93,83 | 15 | 6,17 |
| Amérique du Nord | 160 | 156 | 97,50 | 4 | 2,50 |
| Afrique Australe | 84 | 79 | 94,05 | 5 | 5,95 |
| Europe du Nord | 72 | 52 | 72,22 | 20 | 27,78 |
| Europe de L'Est | 14 | 11 | 78,57 | 3 | 21,43 |
| Asie du Sud-est | 19 | 10 | 52,63 | 9 | 47,37 |
| Amérique du Sud | 8 | 7 | 87,50 | 1 | 12,50 |
| Europe Centrale | 6 | 5 | 83,33 | 1 | 16,67 |
| Océanie | 2 | 2 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| Autres | 613 | 545 | 88,91 | 68 | 11,09 |

Les échantillons en provenance d'Asie du sud-est ont présenté le plus grand nombre de non-conformité, soit **47.37% du taux total de son échantillonnage.**

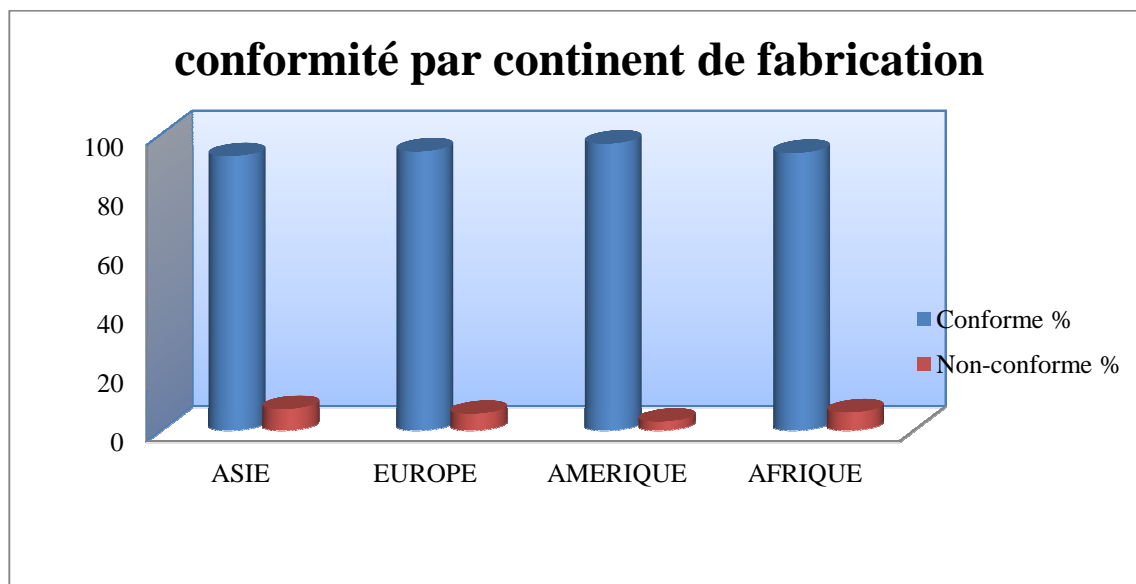


Figure 9: Pourcentage de non-conformité selon le continent fabricant

Les échantillons analysés non conformes proviennent en majorité du continent Asiatique soit **7.23%**.

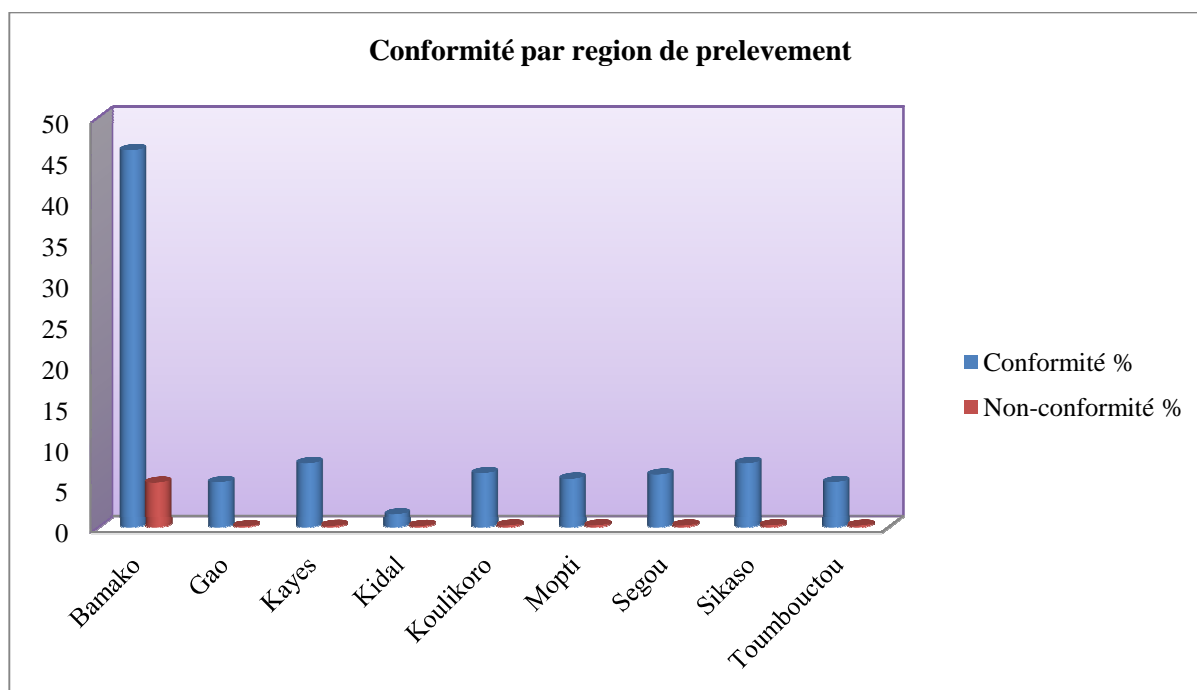


Figure 10 : Pourcentage de non-conformité selon la région de prélèvement

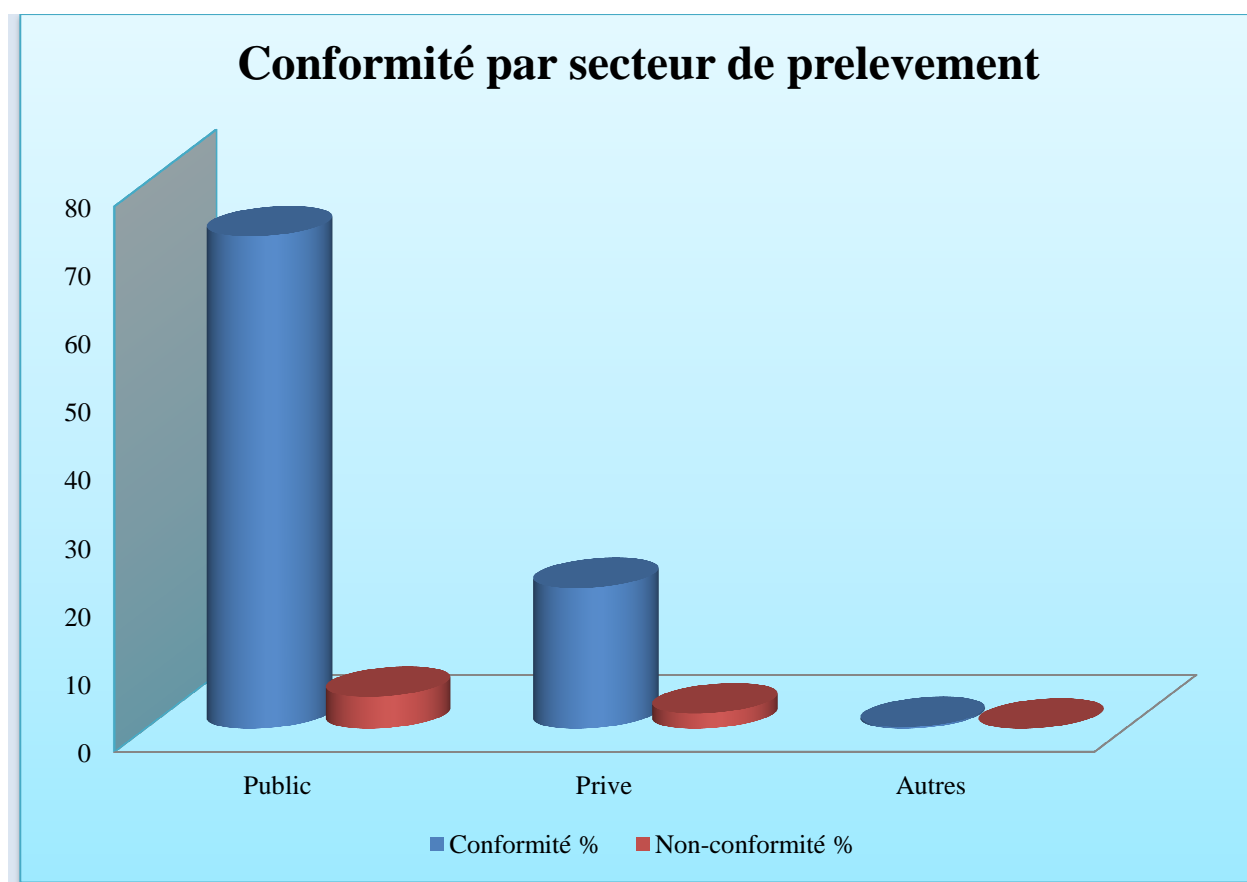
La district de Bamako présente le plus grand nombre de non-conformité soit **10,54%** contre la région de Gao qui présente **2,02%**. Ce taux s'explique par la disponibilité de beaucoup de structure de santé dans le district plus que les régions.

Tableau XIV : Conformité des échantillons selon le circuit de prélèvement

| Provenance | Total | Conformité | | Non conformité | |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|------------|
| | | Nombre | % | Nombre | % |
| HOPITAUX ET CENTRES DE SANTE | 2693 | 2417 | 89,75 | 276 | 10,25 |
| PPM | 1800 | 1760 | 97,78 | 40 | 2,22 |
| DPM | 1718 | 1673 | 97,38 | 45 | 2,62 |
| OFFICINES | 1493 | 1351 | 90,49 | 142 | 9,51 |
| GROSSISTES | 448 | 416 | 92,86 | 32 | 7,14 |
| DV PRIVES | 330 | 298 | 90,30 | 32 | 9,70 |
| PHARMACIE VETERINAIRE | 193 | 172 | 89,12 | 21 | 10,88 |
| UMPP | 52 | 47 | 90,38 | 5 | 9,62 |
| PNLP | 45 | 40 | 88,89 | 5 | 11,11 |
| HCNLS | 14 | 14 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| DNS | 7 | 6 | 85,71 | 1 | 14,29 |
| PSI | 8 | 6 | 75,00 | 2 | 25,00 |
| CLIENT | 5 | 3 | 60,00 | 2 | 40,00 |
| OMS | 3 | 3 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| MRTC/FMPOS | 2 | 2 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| INSPECTION DE LA SANTE | 7 | 1 | 14,29 | 6 | 85,71 |
| Autres | 23 | 22 | 95,65 | 1 | 4,35 |
| Total général | 8841 | 8231 | 93,1 | 610 | 6,9 |

Le plus grand nombre du taux de non-conformité a été identifié au niveau de l'inspection de la santé soit **85.71%** du taux total d'échantillonnage.

Figure 11: Pourcentage de non-conformité selon le secteur de prélèvement



Le secteur public a enregistré un taux de non-conformité de **4.67%** contre **2.23%** pour le secteur privé. Cela s'explique par un taux élevé d'appels d'offres de certaines structures et de l'autorisation de mise sur le marché que le LNS reçoit.

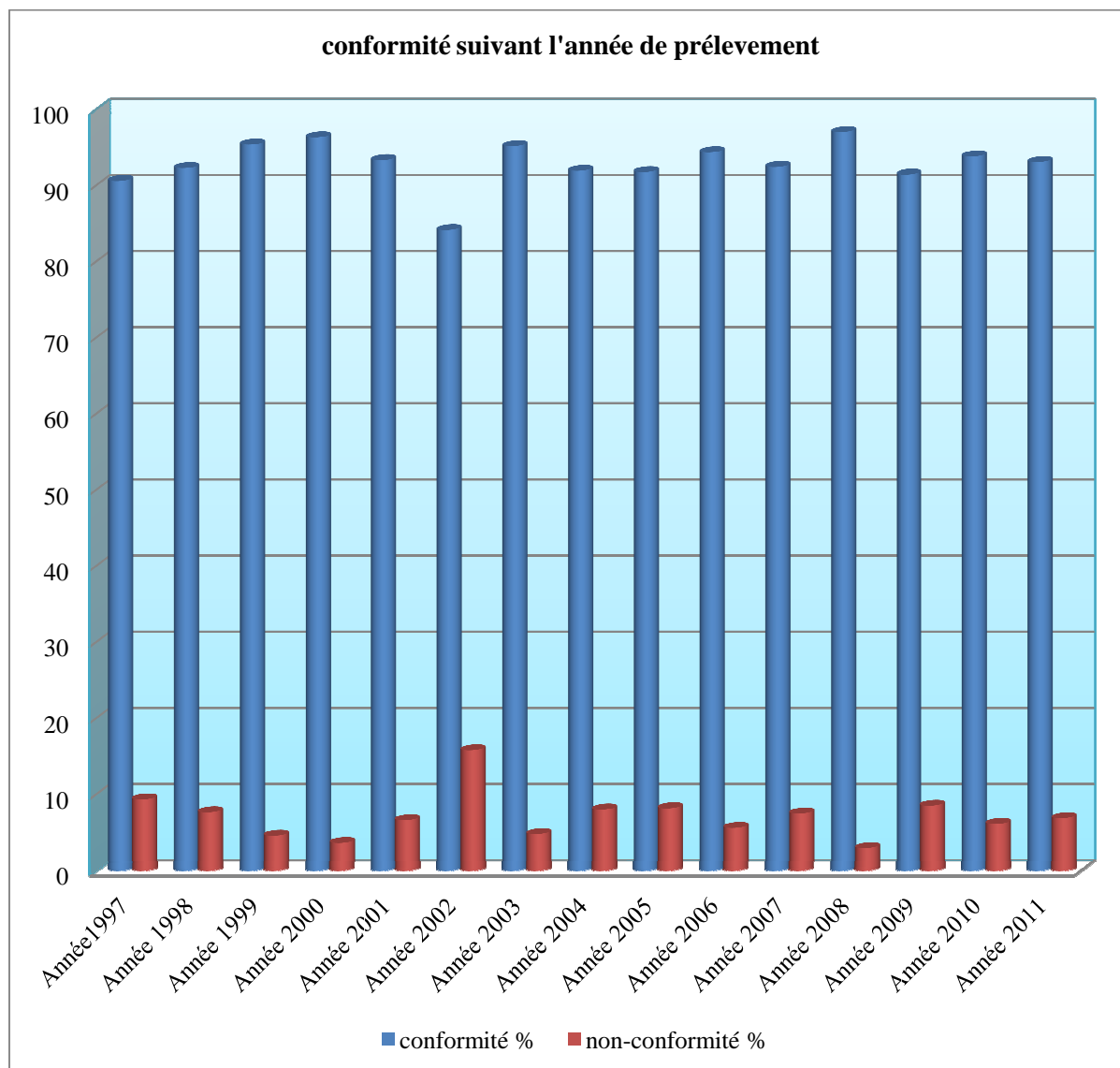


Figure 12: conformité des échantillons suivant les années de prélèvement

L'année **2002** présente le plus grand nombre de non-conformité, soit **15,83 %** de son l'échantillonnage total suivi de l'année **1997** avec **9.80%** de non conformité

Tableau XV: Conformité des échantillons selon le laboratoire de fabrication affiché sur le conditionnement

| Noms de laboratoire affiché sur le conditionnement | Total | Conformité | | Non-conformité | |
|--|-------|------------|--------|----------------|-------|
| | | Nombre | % | Nombre | % |
| CIPLA LABS | 1068 | 1000 | 93,63 | 68 | 6,37 |
| BIOTECH MEDICAMEN | 403 | 389 | 96,53 | 14 | 3,47 |
| UMPP-MALI | 371 | 329 | 88,68 | 42 | 11,32 |
| TROGE MEDICAL | 307 | 283 | 92,18 | 24 | 7,82 |
| UMEDICA LABS | 310 | 280 | 90,32 | 30 | 9,68 |
| PURE PHARMA | 271 | 255 | 94,10 | 16 | 5,90 |
| SHIJIAZHANG PHARMACEUTICAL | 253 | 230 | 90,91 | 23 | 9,09 |
| HEBEI YUANZHENG PHARM | 235 | 224 | 95,32 | 11 | 4,68 |
| DRUGS NOBLE | 243 | 212 | 87,24 | 31 | 12,76 |
| AUROBINDO PHARMA | 214 | 200 | 93,46 | 14 | 6,54 |
| IPCA LAB LTD | 210 | 200 | 95,24 | 10 | 4,76 |
| CADILA PHARM | 208 | 192 | 92,31 | 16 | 7,69 |
| PPM LABO | 200 | 191 | 95,50 | 9 | 4,50 |
| BAILLY CREAT | 164 | 157 | 95,73 | 7 | 4,27 |
| PHYTO RIKER | 180 | 150 | 83,33 | 30 | 16,67 |
| ABOTT LABO | 153 | 150 | 98,04 | 3 | 1,96 |
| APOTEX TORONTO | 154 | 145 | 94,16 | 9 | 5,84 |
| JAYWIN REMEDIES | 155 | 143 | 92,26 | 12 | 7,74 |
| ADAMS PHARMA CO | 145 | 140 | 96,55 | 5 | 3,45 |
| AHLCON PARENTERAL | 146 | 140 | 95,89 | 6 | 4,11 |
| FDC LIMITED | 140 | 135 | 96,43 | 5 | 3,57 |
| BIOCHEMIE GmbH | 135 | 127 | 94,07 | 8 | 5,93 |
| DAFRA PHARMA | 123 | 115 | 93,50 | 8 | 6,50 |
| PHARMA DANICA | 115 | 114 | 99,13 | 1 | 0,87 |
| AJANTA PHARMA | 112 | 108 | 96,43 | 4 | 3,57 |
| BIONOVA PHARM | 131 | 108 | 82,44 | 23 | 17,56 |
| BRISTOL MYERS | 101 | 101 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| CARE HEALTH | 129 | 100 | 77,52 | 29 | 22,48 |
| SMITH KLINE BEECHAM | 99 | 95 | 95,96 | 4 | 4,04 |
| SPRUKFIELD SARL | 94 | 93 | 98,94 | 1 | 1,06 |
| CIPEX SPECIALITIES | 98 | 91 | 92,86 | 7 | 7,14 |
| DONGRI CO LTD | 95 | 91 | 95,79 | 4 | 4,21 |
| ALEMBIC CHEMICAL WORKS | 97 | 90 | 92,78 | 7 | 7,22 |
| AGUETTANT LABO | 85 | 85 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| AVENTIS PHARMA | 85 | 80 | 94,12 | 5 | 5,88 |
| MEDREICH PHARM | 80 | 76 | 95,00 | 4 | 5,00 |

| | | | | | |
|---------------------------|-------------|-------------|--------|------------|-------|
| ARCALAB LABO | 74 | 71 | 95,95 | 3 | 4,05 |
| LOHMANS ET RAUSHER | 73 | 68 | 93,15 | 5 | 6,85 |
| BAYER PHARMA | 71 | 67 | 94,37 | 4 | 5,63 |
| BENNET PHARM | 69 | 67 | 97,10 | 2 | 2,90 |
| DENK PHARMA | 61 | 59 | 96,72 | 2 | 3,28 |
| LOBS INTERNATIONAL HEALTH | 61 | 58 | 95,08 | 3 | 4,92 |
| MERCK SHARP ET DOHME | 57 | 53 | 92,98 | 4 | 7,02 |
| KWALTY PHARMA | 74 | 52 | 70,27 | 22 | 29,73 |
| WEIDERS FARMASEYTISKE | 57 | 50 | 87,72 | 7 | 12,28 |
| GALENTIC PHARMA | 49 | 49 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| FOURRTSLABS | 51 | 49 | 96,08 | 2 | 3,92 |
| FLAMINGO PHARMA LTD | 48 | 46 | 95,83 | 2 | 4,17 |
| S.KANT PHARM | 45 | 43 | 95,56 | 2 | 4,44 |
| RENAUDIN LABO | 40 | 40 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| CIPHARM | 42 | 39 | 92,86 | 3 | 7,14 |
| PKM INTERNATIONAL-SIKASSO | 39 | 39 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| CAPLIN POINT LABS | 46 | 38 | 82,61 | 8 | 17,39 |
| MATRIX LABS | 41 | 38 | 92,68 | 3 | 7,32 |
| COSMA SA PHARMA | 37 | 36 | 97,30 | 1 | 2,70 |
| PZIZER | 37 | 35 | 94,59 | 2 | 5,41 |
| UPSA | 35 | 34 | 97,14 | 1 | 2,86 |
| STRIDES ARCOLABS | 33 | 33 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| INTERCHEMIE | 33 | 32 | 96,97 | 1 | 3,03 |
| DARWIN MEDIPHARM | 31 | 31 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| ROCHE LABO | 31 | 31 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| GRACURE PHARM | 33 | 31 | 93,94 | 2 | 6,06 |
| FRESENIUS KABI | 31 | 30 | 96,77 | 1 | 3,23 |
| SEDAPHARM | 33 | 29 | 87,88 | 4 | 12,12 |
| LAPROVET | 38 | 28 | 73,68 | 10 | 26,32 |
| REMEDICA LABS | 27 | 26 | 96,30 | 1 | 3,70 |
| HETERO DRUGS LIMITED | 18 | 18 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| PANPHARMA | 20 | 18 | 90,00 | 2 | 10,00 |
| OFFICINES | 17 | 15 | 88,24 | 2 | 11,76 |
| PIERRE FABRE | 17 | 15 | 88,24 | 2 | 11,76 |
| RANBAXY LIMITED | 15 | 15 | 100,00 | 0 | 0,00 |
| SANOFI AVENTIS | 16 | 14 | 87,50 | 2 | 12,50 |
| NOVARTIS PHARMA | 14 | 13 | 92,86 | 1 | 7,14 |
| SANDOZ LAB | 15 | 13 | 86,67 | 2 | 13,33 |
| Autres | 203 | 189 | 93,10 | 14 | 6,90 |
| Total général | 8841 | 8231 | 93,10 | 610 | 6,90 |

Les plus grandes non-conformités ont été identifiées au niveau du laboratoire de fabrication KWALTY PHARMA soit **29.73 %** et **Laprovét** avec un taux de **26.32%**.

Tableau XVI : Type de non-conformité selon les Formes galéniques

| Formes galéniques | Type de Non-conformité | | | | | | | | | | | | Total |
|----------------------|------------------------|-----------|---------------------------|---|--------------------------------|---|-----------|-----------|-----------------------|--------------------------------|-------------------|---|------------|
| | Sous-Dosage | Surdosage | Absence du principe actif | Densité/degré alcoolique et volume moyen faible | Absence d'adresse du fabricant | Détérioration des caractères organoleptique | pH élevé | T D élevé | Identification élevée | Coefficient de variation élevé | Poids moyen élevé | Présence des germes aérobies mésophiles | |
| Ampoules | 45 | 4 | 9 | 11 | 5 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 86 |
| Collyres | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| Comprimés | 115 | 13 | 68 | 0 | 32 | 5 | 0 | 20 | 10 | 10 | 15 | 0 | 288 |
| Eaux | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Gélules/Capsules | 25 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 39 |
| Pommades | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| Poudres | 15 | 1 | 0 | 0 | 0 | 10 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 31 |
| Sachets | 0 | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Solutions | 21 | 0 | 16 | 64 | 13 | 9 | 10 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 139 |
| Total général | 221 | 23 | 102 | 75 | 62 | 29 | 28 | 24 | 20 | 10 | 15 | 1 | 610 |

TD= Temps de désagrégation

Les comprimés sont majoritairement représentés dans deux types de non-conformité (sous-dosage / absence du principe actif indiqué) avec un total de 183 sur 323.

Tableau XVII : Type de non-conformité selon les classes thérapeutiques

| Classes thérapeutiques | Type de Non-conformité | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|------------------------|-----------|---------------------------|---|--------------------------------|---|----------|----------|-----------------------|--------------------------------|--------------------|---|-------|
| | Sous-Dosage | Surdosage | Absence du principe actif | Densité/degré alcoolique et volume moyen faible | Absence d'adresse du fabricant | Détérioration des caractères organoleptique | pH élevé | TD élevé | Identification élevée | Coefficient de variation élevé | Poids moyen faible | Présence des germes aérobies mésophiles | Total |
| Antibiotiques | 75 | 8 | 4 | 0 | 13 | 29 | 23 | 11 | 7 | 0 | 8 | 0 | 178 |
| Antipaludiques | 21 | 8 | 98 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 132 |
| Antalgiques | 39 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 12 | 10 | 4 | 0 | 72 |
| ARV | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| Vitamines et Sels minéraux | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 8 |
| Antifongiques | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| Antiacide/Antiulcéreux | 7 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 13 |
| Solutés de réhydrations | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 10 |
| AIS | 9 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 |
| Antihypertenseurs | 15 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 |
| Inhibiteurs calciques | 5 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 9 |
| Diurétiques | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Antispasmodiques | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Antiseptiques | 7 | 0 | 0 | 75 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 86 |
| Antitussifs | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|
| Antianémiques | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Antituberculeux | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Anticonvulsivants | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Antiémétiques | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Contraceptifs | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Antidiabétiques | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypocalcémiant | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ocytociques | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| Antiépileptiques | 8 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| Antihémorragiques | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anticoagulants | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anti glaucomeux | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Antidépresseurs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Autres | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Total général | 221 | 23 | 102 | 75 | 62 | 29 | 28 | 24 | 20 | 10 | 15 | 1 | 610 |

TD = temps de désagrégation

Les antibiotiques et les Antipaludiques sont majoritairement représentés dans deux types de non-conformité (sous-dosage / absence du principe actif indiqué) avec respectivement un total de 75 et 98 cas.

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION DES RESULTATS

1. Synthèse des méthodes d'analyse

Les différentes méthodes d'analyse utilisées au cours de cette étude ont été les méthodes chimiques, la spectrophotométrie UV/ Visible ainsi que CLHP pour l'identification et le dosage des principes actifs de nos échantillons.

1.1. Méthodes chimiques

Ces réactions colorées ont été utilisées pour nos identifications et les résultats étaient confirmés par spectrophotométrie UV pour certaines molécules par exemple la quinine, la metronidazole dont les résultats négatifs sont confirmés par identification au spectrophotomètre.

1.2. Spectrophotométrie dans UV

Les analyses spectrophotométriques sont plus fiables que les méthodes chimiques et elles ont permis l'identification et le dosage de plusieurs molécules de notre échantillonnage. Cependant elles dénotent une attention particulière dans les dilutions et les pipetages des échantillons. La cuve doit être bien nettoyée afin de donner une réponse à l'application de la loi de Beer Lambert.

1.3. Dosage par CLHP

La chromatographie liquide à haute performance est une technique de séparation couplée à une technique de dosage, ce qui fait d'elle une méthode d'analyse performante et surtout de choix. Pour notre étude, les combinaisons ont été analysées par la méthode CLHP.

2. Limite d'étude

L'objectif général de notre étude était de contribuer à une évaluation rétrospective des résultats de contrôle de qualité des médicaments au LNS de janvier 1997 à décembre 2011. Pour atteindre notre objectif, nous avons eu besoin de résultats archivés et face à ceux-ci nous avons rencontré quelques difficultés :

Nous étions confrontés au fait que les bulletins d'analyse ne comportaient pas toujours toutes les informations nécessaires telles que :

- ✓ le lieu de provenance: c'est ainsi qu'on retrouve des résultats avec la mention « autres ».
- ✓ L'origine de l'échantillon qui n'était pas toujours mentionnée.

3. Synthèse des résultats

Sur un total de **8841** échantillons prélevés ou réceptionnés puis analysés et archivés, 610 étaient non conformes, soit un taux de **6.9%**.

Dans notre échantillonnage, les antibiotiques constituaient la classe pharmacologique la plus représentée quantitativement soit un taux de **34.84%**.

Les antiseptiques ; antiépileptiques ; ocytociques et antihypertenseurs comportaient les plus grand taux de non-conformité avec respectivement **48.59% ; 40% ; 33.33% et 11.36%**.

Les types de non-conformité enregistrés portaient sur l'absence de principe actif indiqué, surdosage, sous-dosage, détérioration des caractères organoleptiques, présence de germes aérobies mésophiles, poids moyen faible, coefficient de variation élevé, densité /degré alcoolique et volume moyen faibles, absence d'adresse du fabricant, identification négatif, temps de désagrégation élevé, pH élevé.

➤ Absence de principe actif indiqué

Sur les 610 échantillons non conformes de notre étude, 102 ne contenaient pas le principe actif indiqué. Sur les 102 échantillons, 98 concernaient les antipaludiques et 4 pour les antibiotiques. Ils peuvent entraîner des échecs thérapeutiques voir, des cas d'intoxication.

Ce taux est nettement supérieur à celui obtenu lors d'une étude menée à Bamako par KOMGUEP [11] qui n'a noté aucun cas de non-conformité de ce genre sur un total de 101 échantillons antipaludiques sur une période allant d'octobre 2003 à novembre 2004.

L'étude menée à Bamako par MBADINGA [14] n'a également noté qu'un cas de non conforme sur un total de 109 échantillons et inférieur à celui obtenu lors d'une étude de l'OMS « Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain : Etude analytique dans trois pays Africains: Cameroun, Tchad et Madagascar » [19] qui a

enregistré 12 échantillons Antibiotiques sans principe actif sur un total de 62 échantillons non conformes soit 19,35%.

➤ **Surdosage**

Le surdosage d'un médicament peut entraîner des accidents graves lors de l'administration, conduisant à d'éventuels effets toxiques dangereux.

Au cours de nos analyses, nous avons enregistré 23 échantillons sur-dosés.

Ce taux diffère à celui de MBADINGA [14] qui a enregistré 11 échantillons sur-dosés sur 109 échantillons et celui obtenu lors d'une étude menée au Burkina par MADINGAR [12] qui n'a noté aucun cas de surdosage.

➤ **Sous-dosage**

Sur les 3080 échantillons d'antibiotiques de notre étude, 75 échantillons étaient sous dosés. Ce taux est nettement inférieur à celui obtenu lors d'une étude de l'OMS : « Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain : Etude analytique dans trois pays africains: Cameroun, Tchad et Madagascar » [19] qui a enregistré 34 échantillons sous dosés sur 162 échantillons, soit **20.98%** et celui obtenu lors d'une étude menée au Mali par **DICKO [6]** qui a enregistré **20%** de surdosage.

Ce résultat diffère également à celui obtenu lors d'une étude menée au Sénégal par **DIOP [7]** qui a enregistré **10,30%** d'échantillons sous dosage.

Le sous-dosage expose à l'échec des traitements et au développement des résistances.

3.1. Qualité et classes pharmacologiques

Les non-conformités enregistrées dans cette étude provenaient en majorité de classes pharmacologiques suivantes : Antiseptiques ; antiépileptiques ; ocytociques et antihypertenseurs avec respectivement **48,59%** ; **40,00%** ; **33,33%** et **11,36%**.

3.2. Qualité et formes galéniques

Les non-conformités enregistrées dans cette étude provenaient de toutes les formes galéniques.

La forme solution s'avère être la plus représentée de notre étude soit 13.76% suivi des comprimés avec 288 échantillons non conformes sur un total de 5044 échantillons de comprimés, soit **5.71 %** du total des échantillons comprimés. Ce taux est largement inférieur à ceux observés dans l'étude de KOMGUEP [11], CISSE [4], TOGO [28], qui

avaient respectivement enregistré 8%, 17,9%, 61,36 % de non-conformité de la forme comprimé.

3.3. Qualité et région de prélèvement

Il est important de rappeler que l'échantillonnage a concerné toutes les régions du Mali et le district de Bamako de 1997 à 2011, à l'exception de la région de Kidal qui n'a pu être couverte pour des raisons de sécurité de 2007 à 2011. Toutes les localités ont recensé des cas de non-conformité mais avec des taux élevés pour le district de Bamako ; les régions Sikasso et Mopti; qui ont enregistré respectivement 480/4552, 20/710 et 19/541. Le district de Bamako, constitue plus de la moitié du taux de non-conformité, soit 480/610 échantillons non conformes. Cependant, vu l'inégalité des prélèvements d'échantillons dans les différentes localités, il serait impossible de faire des comparaisons.

3.4. Qualité et Continent d'origine du fabricant

L'Océanie était le seul continent n'ayant pas enregistré de taux de non-conformité, alors que l'Asie, l'Europe, l'Afrique et l'Amérique détenaient toutes des cas de non-conformité avec respectivement 7,23% ; 5,62% ; 6,11% et 2,98% Ces données sont différentes à celle de l'étude de KOMGUEP [11], dont le fort taux était détenu par l'Asie avec 15,15% contre 10% pour Afrique. L'étude de MADINGAR [12], avait également enregistré respectivement des taux de 63,04%, 27,17%, 5,43%, 2,17% en Asie, Afrique, Europe et Amérique.

La qualité des médicaments se détériore au fur et à mesure que l'on évolue dans le continent d'origine de fabrication. Ce constat pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a beaucoup de contrefaçons.

3.5. Qualité et secteur de prélèvement

Le nombre d'échantillons prélevés dans le secteur public est supérieur à celui du secteur privé, soit 6797 échantillons du secteur public contre 2021 du secteur privé.

Nous notons que la non-conformité est plus élevée pour le secteur public avec 4,67% d'échantillons non conformes contre 2,23% pour le secteur privé.

Ce taux est inférieur à celui obtenu lors d'une étude de l'OMS: « Contrôle de qualité de quelques molécules antibiotiques utilisés au Sénégal en 2009 » [19], qui a enregistré 33% pour le secteur privé et 22% pour le secteur public.

3.6. Qualité et Circuit de distribution/prélèvement

En vue de contrôler la qualité de nos médicaments en touchant à toute la chaîne de distribution, le prélèvement a été fait à tous les niveaux du circuit de distribution. C'est ainsi que les échantillons non conformes ont été décelés en majorité au niveau de l'inspection de la santé ; des clients ; de PSI ; DNS ; PNLP et des hôpitaux et Centres de santé, avec **85,71%** ; **40%** ; **25 %** ; **14,29%** ; **11,11%** et **10,25%** Ce résultat diffère à l'étude menée par MBADINGA [14], des échantillons défectueux ont été enregistrés sur tout le circuit de distribution mais en majorité dans les officines et les centres de santé.

V.CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Au terme de ce travail, nos résultats ont prouvé que la non conformité touche les DCI et les génériques de marque ; le secteur public aussi bien que le secteur privé sont touchés par la non conformité.

Notre étude a porté sur les médicaments rencontrés et prélevés dans les différentes régions et du district de Bamako.

L'échantillonnage a concerné 8841 échantillons analysés, dont 8231 étaient conformes, soit un taux de **93.1%** et 610 étaient non conformes, soit **6,9%**.

Les plus grandes non conformités décelées provenaient toutes des antibiotiques, des antipaludiques et antiseptiques.

Les non-conformités décelées étaient de 11 types :

- Absence de principe actif indiqué (102 échantillons) ;
- Surdosage (23 échantillons) ;
- Sous-dosage (221 échantillons) ;
- Densité/degré alcoolique et volume moyen faible (75 échantillons) ;
- Absence d'adresse du fabricant (62 échantillons) ;
- Détérioration des caractères organoleptiques (29 échantillons) ;
- pH élevé (28 échantillons) ;
- Temps de désagrégation élevé (24 échantillons) ;
- Identification élevé (20 échantillons)
- Coefficient de variation élevé (15 échantillons) ;
- Poids moyen faibles (10 échantillons) ;
- Présence de germe aérobies mésophiles (01 échantillon).

Nos échantillons provenaient des continents suivants :

- ❖ Afrique : 1146 échantillons dont 70 non-conformes ;
- ❖ Amérique : 168 échantillons dont 05 non- conformes ;
- ❖ Asie : 4884 échantillons dont 353 non conformes ;
- ❖ Europe : 2028 échantillons dont 114 non conformes ;
- ❖ Océanie : 02 échantillons tous conformes ;

- ❖ Autres : 613 échantillons dont 68 non conformes.

Nos échantillons provenaient des secteurs public, privé et autres avec 412 non conformes sur un total de 6385 échantillons pour le secteur public, 1824 échantillons dont 197 non conformes pour le secteur privé et 22 échantillons dont 1 non conforme pour les autres.

Recommandations

- **AU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE.**

- Informer immédiatement les autorités de réglementation quant aux résultats d'analyse non-conformes pour d'éventuelles dispositions à prendre ;
- Prélever le même nombre d'échantillons dans toutes les régions pour une gestion rationnelle et surtout une comparaison des résultats à la même échelle.

- **A LA DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT**

- Communiquer et assurer l'information sur tout médicament, ne provenant pas du circuit d'approvisionnement ou ne faisant pas partie du schéma thérapeutique de notre politique de santé ;
- Veiller à ce que seuls les médicaments ayant suivi une AMM soient mis sur le marché.

- **AUX GROSSISTES**

- Respecter les conditions de conservation et de stockage des médicaments.

- **AUX OFFICINES ET DEPOTS DE VENTE**

- Respecter les conditions de conservation et de stockage des médicaments.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1]. **AFSSAPS**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre V, 2007, page 39.

[2]. **Ballereau Françoise Vincent, Luc Le quay, Louis, Gomes, Mavoun, Danielle Rozel, Anne – Valerie (2002)**,

Technique simple de contrôle et d'étude de stabilité de médicaments essentiels dans les pays en développement.

[3]. **Bonnabry P, S. Rudaz, J.N. Aebischer, C.Rohrbasser**

Un appareil d'analyse économique et écologique pour lutter contre la contrefaçon des médicaments, Journée de l'innovation, HUG, 2010.

[4]. **CISSE Hariratou H**, Contrôle de qualité des antipaludiques au LNS de 2009-2010, thèse de pharmacie, Bamako, 2011, page 73.

[5]. **Cours de Chimie : Chromatographie Liquide à Haute Performance**, Académie de Nancy, 2009,

<http://www.ac-nancy>

[metz.fr/enseign/physique/chim/jumber/hplc/chromatographie_en_phase_liquide_fichiers/hplc.html](http://www.ac-nancy-metz.fr/enseign/physique/chim/jumber/hplc/chromatographie_en_phase_liquide_fichiers/hplc.html) , visité le 02 mars 2012.

[6]. **DICKO Mohamed**, Etude comparative de la qualité des médicaments en spécialités et des génériques soumis pour l'obtention d'autorisation de mise sur le marché malien de 2002 à 2005 ; Thèse de pharmacie, Bamako, 2007, page 22.

[7]. **DIOP A, Sarr S.O, Diop YM et al**, Contrôle de qualité de quelques molécules antibiotiques utilisées au Sénégal, 2009, page 251-254.

[8]. **Electrophorèse capillaire but du projet école**, d'Ingénieurs et d'Architectes de Fribourg, 2008, project.eia-fr.ch/électrophorèse.

[9]. **HAMANI Abdou Idrissa**, Les médicaments de la rue à Niamey: modalités de vente et contrôle de qualité de quelques médicaments anti-infectieux, thèse de pharmacie, Bamako, 2005, page 35.

[10]. **JURAN JM**, Gestion de la qualité. AFNOR Paris La Défense, 1983,517 p.

[11]. **KOMGUEP Serge Kouonang (2005)**, Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartémisinine) au Laboratoire National de la Santé ; Thèse de Pharmacie, Bamako, page23.

[12]. **MADINGAR Patrick Djim-Madjim**, Contrôle de qualité des médicaments : cas des antipaludéens au Burkina, thèse de pharmacie, Bamako, 2010, page 55.

[13]. **Mamata Oumarou Garba**, Contrôle de qualité de certains antiparasitaires (Métronidazole, Mebendazole, niclosamide, praziquantel) au laboratoire national de la sante, Thèse de pharmacie, Bamako, 2003, page 42.

[14]. **MBADINGA Mbadinga Carine Geralde**, *Contrôle* de qualité d'amodiaquine et de la quinine au Laboratoire National de la Sante ; Thèse de Pharmacie, Bamako, 2004, page10.

[15]. OMS, Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents ; Volume 1 ; GENEVE, 1998.

[16]. OMS, Directives pour le traitement du paludisme, WHO/HTM/MAL, 2006, 282p.

[17]. OMS, Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : Médicaments utilisés en dermatologie, 1999, page 132.

[18]. OMS, Mondialisation et accès au médicaments-série « Economie de la santé et médicament » No.007 (1999 ; 118pages).

[19]. OMS, Programme d'action pour les médicaments essentiels, Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain, Etude analytique dans trois pays africains : Cameroun, Tchad, Madagascar. OMS/DAP, 1995, 76p.

[20]. OMS, série de rapports techniques

Neuvième rapport du Comité OMS d'experts (comprenant la Liste modèle révisée des médicaments essentiels) ; l'utilisation des médicaments essentiels, 2000, 79p.http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_895_fre.pdf visité le 21 Novembre 2011.

[21]. Pharmacopée européenne addendum, 2001, Page 191.

[22]. Pharmacopée européenne addendum 4.1, 2002.

[23]. Pharmacopée européenne, 4ème édition, 2002, page 186

[24]. Pharmacopée européenne, sixième édition tome 1, 2008.

[25]. **Pharmacopée internationale**, Epreuves, méthodes et normes générales Normes de qualité pour les substances, excipients et préparations pharmaceutiques. 3^{ème} édition, Volume 4, OMS, 1994, GENEVE.

[26]. **PHYSAGREG**, Cours de Chimie, Chapitre 7 : Les Dosages, 2002, <http://www.physagreg.fr/Cours1ere/Chimie/Cours/Chimie-chapitre7-dosage.pdf> visité le 21 janvier 2012.

[27] **REMED, PIMED, WENOS, Ministère de la coopération et de la commission européenne** ; Echanges de médicament entre pays européens et pays en développement, efficacité des systèmes de régulation, problèmes et perspectives, Octobre 1996.

[28]. **TOGO Jules Amadou**, Contribution à la qualité de l'électrophorèse capillaire ECB50 pour le contrôle des médicaments au Laboratoire National de Santé du Mali, thèse de pharmacie, Bamako, 2012, page 69.

[29]. **Vulgaris-médical**, le médicament <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/medicament-5351.html> visité le 19 janvier 2013.

[30]. **Wikipedia Encyclopedie libre**, Acide acetyl salicylique, Paracétamol, 2012, www.wikipedia.org/wiki/acide-acetylsalicylique consulté le 17 Octobre 2012.

[31]. **Wikipedia Encyclopedie libre**, Amoxicilline, 2012, www.wikipedia.org/wiki/amoxicilline consulté le 24 juin 2012

[32]. **Wikipedia Encyclopedie libre**, Dosage par spectrophotomètre, 2012, <http://fr.wikipedia.org/wiki/fichier:spectrophotometer-fr.svg>, Consulté le 21 Mars 2012.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : KONATE

Prénom : Aminata

Titre de la thèse : Contribution au contrôle de qualité des médicaments au laboratoire national de la santé : Analyse rétrospective de 1997 à 2011.

Année académique : 2011-2012

Ville de Soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie.

Tel : (00223) 76458312

Secteur d'intérêt : contrôle de qualité

Résumé : Le Laboratoire National de la Santé effectue permanentement des études relatives au contrôle de qualité des médicaments, des eaux et des aliments et boissons.

La présente étude s'inscrit dans le cadre de la contribution au contrôle de qualité des médicaments au LNS : Analyse rétrospective de 1997-2011.

L'Objectif général est de contribuer à une évaluation rétrospective des résultats de contrôle de qualité des médicaments réceptionnés au laboratoire National de la santé du Mali de janvier 1997 à décembre 2011.

Au total 8841 échantillons de médicaments ont été soumis à de test comportant l'inspection physique et visuelle des échantillons, le test de désagrégation, le test coloré et le dosage ou l'identification par les équipements cités ci-dessus.

Sur 8841 échantillons réceptionnés puis analysés 8231 étaient conformes soit un taux de 93,1%, et 610 étaient non conformes soit un taux de 6,9%.

Sur l'ensemble des non-conformités de ces médicaments 67,54% proviennent du secteur public et le reste du secteur privé.

Mots-clés : Contrôle de qualité, Médicaments, Laboratoire National de la Santé.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maitres de cette 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 engagement ;

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

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

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

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

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

JE LE JURE !
