

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

République du MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

Faculté de pharmacie



ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

THESE

**Evaluation de la qualité de la gentamicine injectable
dispensée dans les centres de santé et officines
privées de Bamako**

Présentée et soutenue publiquement le 30 /12/ 2023

Devant le jury de la faculté de Pharmacie

Par : Mawé Albert DAKOUO

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

JURY

Président : Pr Sékou BAH

Membre : Dr Dominique Patomo ARAMA

Dr Ousmane TRAORE

Codirecteur : Dr Ousmane DEMBELE

Directeur : Pr Benoît Y KOUMARE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE.

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Professeur

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Inspecteur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES :

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

➤ **PROFESSEURS DECEDES**

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

➤ **DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

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

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de recherche	Bactériologie-Virologie
3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de recherche	Bio-statistique
4	Ousmane	TOURE	Maître de recherche	Santé Publiq/Santé environ.
5	Djibril Mamadou	COULIBAL Y	Maître de conférences	Biochimie clinique
6	Djénéba Coumba	DABITAO	Maître de conférences	Biologie-moléculaire

7	Antoine	DARA	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
8	Souleymane	DAMA	Maître de conférences	Parasitologie - Mycologie
9	Laurent	DEMBELE	Maître de conférences	Biotechnologie-Microbienne
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Maître de conférences	Immunologie
11	Fatou	DIAWARA	Maître de conférences	Epidémiologie
12	Ibrahima	GUINDO	Maître de conférences	Bactériologie Virologie
13	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de conférences	Parasitologie – Mycologie
14	Fanta	SANGHO	Maître de conférences	Santé publ/Santé commun.
15	Yéya dit Dadio	SARRO	Maître de conférences	Epidémiologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

➤ **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

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

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

11	Mohamed dit Sarmove	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière
-----------	---------------------	--------	-----------	------------------------

➤ **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

1. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

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

2. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

3. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalane Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOUCO	Assistant	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Assistant	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique

8	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Assistant	Chimie analytique

➤ **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

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

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

➤ **CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

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

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail

➤ **A Dieu**

Le tout Puissant, le Clément le tout Miséricordieux qui m'a donné la vie et m'a accordé la chance de faire ce travail. Puis-je Seigneur jusqu'à la fin de ma vie te servir t'adorer et n'effectuer que des œuvres positives et Constructives.

✚ REMERCIEMENTS

➤ **A mon père Fidèle DAKOUO**

Abi, Father, Patre, je t'aime dans toutes les langues et en chaque heure près de toi j'ai grandi en paix et en toute sécurité, dans la joie et la bonne humeur. Je te dois la vie, je te dois mon gout du bonheur. Tu as été pour moi le meilleur des pères, le meilleur des papas. Mon père, mon souhait le plus ardent est de te garder près de moi encore longtemps. Je veux que mes enfants aient la chance de voir un fabuleux grand-père. Un papy qui leur apportera tout ce qu'il m'a donné. La sagesse, la connaissance, la générosité, le respect tu m'as enseigné. Je me souviens que nous avons passés des jours, et des nuits en train d'apprendre du primaire jusqu'au baccalauréat et parfois avec un fouet à l'appui. J'avoue que c'était très dur mais aujourd'hui permets-moi cher père de t'adresser l'expression de mon immense gratitude et de mon sincère remerciement. Merci mon père, merci pour tout papa ! Ma reconnaissance est immense, tu es pour moi un être exceptionnel, ma plus belle chance.

➤ **A ma mère Dabou Florence KONE**

Chère mère les mots me manquent pour te remercier aujourd'hui. C'est le moment pour moi de rendre grâce à Dieu le tout Puissant qui nous a donné la chance de grandir auprès de toi. Ce travail est le fruit de ta patience, de tes sacrifices et de tes bénédictions.

➤ **A mes frères : Didi Vincent de Paul DAKOUO, Moussa DAKOUO, André DAKOUO**

➤ **A mes sœurs : Noellie DAKOUO, Reine Toumata DAKOUO, Clémentine Sohan DAKOUO**

➤ **A ma nièce : Charlotte DAKOUO**

➤ **A mon neveu : Kenikouo Barthélémy TOGO**

La fraternité n'a pas de prix comme on le dit. J'espère qu'elle restera un lien sacré pour nous tous. Vous avez toujours été présents à mes côtés, m'entourant de vos affections, aides et conseils. Vos amours, encouragements et prières ne m'ont pas manqué. Puisse Dieu nous donner le courage, longue vie pleine de santé pour que nous continuons à partager ensemble ces moments de joie. Vous avez été exemplaires pour moi en partageant tous mes soucis et en

ne ménageant aucun effort pour me voir réussir. Les mots me manquent pour exprimer tout ce que je ressens. Recevez ici l'expression de mon amour et de mon profond attachement.

➤ **A la famille DAKOUO de Madiakwy et KONE de Banconi et de Ségou**

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

➤ **Aux Familles : KOUMARE, COULIBALY,**

Votre sympathie, votre soutien tant moral que matériel m'ont été d'un appui inestimable pour ce travail. Trouvez ici l'expression de toute ma reconnaissance.

➤ **A La Promotion Feu Drissa DIALLO**

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

➤ **A mes collègues de la pharmacie Nassouba sous la direction du Dr Abdoul Karim COULIBALY et du Dr DOUYON Seydou, du Dr Cheick Sidi Tahara DIAKITÉ, Dr Demba DIAKITÉ :**

Je remercie Dieu de m'avoir donné la chance de travailler avec vous.

➤ **À mes collègues de la pharmacie de Torokorobougou de Dr AG FAKIKE, vous serez gravés dans mon cœur**

➤ **Au personnel du LNS**

Merci du fond du cœur à tout le LNS, particulièrement le Service de Contrôle de Qualité des Médicaments. Vous m'avez accueilli dès le premier jour de mon stage. Tout le processus d'analyse de cette étude a été possible grâce à votre disponibilité et collaboration. Plus qu'un cadre de travail, vous m'avez assisté comme cela se doit dans une famille. Les mots me manquent pour vous témoigner ma profonde gratitude, merci au grand BENGALY, le grand OUATTARA, tonton SAYON, tante Marie Curie, DIAKITÉ Latifa, mon frère Jacques DAKOUO, à ma tante bien aimée Niélé TRAORE. Que Dieu vous récompense.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY :

Pr Sékou BAH

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

Honorable Maître,

C'est un grand honneur et un immense plaisir pour nous que vous ayez accepté de présider ce jury, malgré vos multiples sollicitations. Votre simplicité, votre sagesse, votre disponibilité et votre faculté d'écoute et d'analyse, votre souci du travail bien fait et votre rigueur scientifique sont des qualités professionnelles qui ont suscité en nous admiration et confiance. Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Dr Dominique Patomo ARAMA

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

Cher Maître,

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

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DE JURY

Dr Ousmane TRAORE

- **Pharmacien ;**
- **Spécialiste en Assurance Qualité du Médicament ;**
- **Spécialiste en usage rationnel du Médicament ;**

Cher maître ;

Nous avons été impressionnés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Nous ne saurions dire à quel point votre esprit critique et votre rigueur dans la démarche scientifique nous ont été d'un apport utile.

Acceptez ici honorable Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET CODIRECTEUR DE THESE

Dr Ousmane DEMBELE

- **Maître-assistant en chimie thérapeutique à la faculté de Pharmacie de l'USTTB ;**
- **Chef du service de Contrôle Qualité des médicaments au LNS ;**
- **Membre du Comité d'experts de l'OOAS pour le Contrôle Qualité ;**
- **Président du Sous-comité Surveillance et Contrôle du Marché de l'AMQF.**

Cher Maître,

Vous nous avez rendu un énorme service en acceptant de diriger ce travail. Votre disponibilité, votre gentillesse, votre patience, votre soif du travail bien fait ont su contenter notre admiration. Nous sommes fiers et honorés d'être comptés parmi vos disciples. C'est un immense plaisir de vous manifester ici, solennellement notre profonde gratitude et nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Benoît Yaranga KOUMARE

- **Pharmacien, Professeur titulaire de chimie Analytique/Bromatologie à l'USTTB ;**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé de Bamako ;**
- **Spécialiste en Assurance Qualité et Contrôle de Qualité des Médicaments / en Pharmacothérapie (prescription rationnelle des médicaments) et en neuropharmacologie ;**
- **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des Médicaments au Mali (CNAMM) ;**
- **Expert-Qualité du comité régional du médicament vétérinaire au sein de l'UEMOA ;**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;**
- **Médaille, chevalier de l'ordre du Mérite de la Santé au Mali.**

Cher Maître,

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

Table des matières

I. INTRODUCTION :	0
II. OBJECTIFS :	3
1. OBJECTIF GÉNÉRAL.....	4
2. OBJECTIFS SPÉCIFIQUES.....	4
III. GÉNÉRALITÉS.....	5
1. La Politique Pharmaceutique Nationale	5
2. Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels - Produits de Santé (SDADME-PS)	5
2.1. Principes de Mise en Œuvre du SDADME-PS.....	5
3. Médicament	6
3.1. Eléments constitutifs d'un médicament.....	7
3.2. Dénomination des médicaments	7
3.3. Différentes formes de médicaments.....	8
3.4. Catégories de médicaments	9
3.5. Lot et numéro de lot	9
3.6. Médicaments essentiels	10
4. Notion de contrefaçon.....	10
4.1. Définition :.....	10
4.2. Médicament falsifié.....	10
4.3. Médicament de qualité inférieure.....	11
5. AMINOGLYCOSIDES	11
5.1. Introduction.....	11
5.2. Classification.....	11
5.3. Mécanisme d'action	12
5.4. Relations structure-activité des aminoglycosides	13
5.5. Mécanismes de résistance	13
5.6. Pharmacologie.....	15
5.7. Gentamicine	16
6. Classification AWaRe :	17
7. NOTIONS D'ASSURANCE QUALITÉ	19
7.1. Normes de qualité.....	19
7.2. Contrôle Qualité	20
7.3. Surveillance après commercialisation	20
7.4. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments	20
7.5. Système OMS de certification (Préqualification)	21
7.6. Système ISO.....	21

7.7. Autorisation de Mise sur le Marché	22
8. Méthode générale d'analyse des médicaments	22
8.1. Analyse de l'étiquetage et du conditionnement	23
8.2. Chromatographie sur Couche Mince.....	23
8.3. Techniques d'analyse permettant de déterminer la teneur des composants du produit ..	25
IV. MÉTHODOLOGIE.....	29
1. Cadre d'étude.....	29
1.1. Cadre d'étude	29
1.2. Type d'étude	29
1.3. Période d'étude.....	29
1.4. Population d'étude.....	29
1.5. Outils de traitement et de saisie des données.....	30
1.6. Considérations éthiques	31
1.7. Méthodes de contrôle qualité de la gentamicine injectable	31
1.8. Interprétation.....	33
V. RÉSULTATS :	34
VI. COMMANTAIRES ET DISCUSSION	42
1. Limites de l'étude.....	42
2. Synthèse des méthodes analytiques	42
2.1. Analyse physico-chimique.....	42
2.2. Analyse de la qualité pharmaceutique	42
2.3. Qualité des données.....	43
3. Synthèse des résultats	43
VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	45
1. CONCLUSION	45
2. RECOMMANDATIONS	46
BIBLIOGRAPHIE	47
ANNEXES.....	50
Annexe I : Exemple de formulaire de collecte d'informations	50
Annexe II :.....	51
Annexe III : FICHE SIGNALÉTIQUE	53

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMA : Agence Africaine des Médicaments

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

API : Active Pharmaceutical Ingrédient

ARP : Autorité de la Réglementation Pharmaceutique

BP : British Pharmacopeia

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CLcr : Clairance de la créatinine

DCI : Denomination Commune International

FAPH : Faculté de Pharmacie

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

ISO : International Organization for Standardization

LNS : Laboratoire National de la Santé

pH : potentiel Hydrogène

PAN : Plan d'Action National

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

PPN : Politique Pharmaceutique Nationale

Rf : Rapport frontal

SDADME-PS : Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments
Essentiels -Produits de Santé

UEMOA : Union économique et Monétaire Ouest Africaine

USP : United States Pharmacopeia

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

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: SITES D'INACTIVATION(S) ENZYMATIQUE(S) DES AMINOSIDES.....	14
FIGURE 2: STRUCTURE GENERALE DE LA GENTAMICINE.....	16
FIGURE 3: SCHEMA ILLUSTRANT LE FONCTIONNEMENT DE LA CCM	25
FIGURE 4: SCHEMA DE TITRAGE CHIMIQUE	26
FIGURE 5 : SCHEMA DE PRINCIPE DU SPECTROPHOTOMETRE UV-VISIBLE MONO FAISCEAU.	27
FIGURE 6 : SCHEMA REPRESENTANT LE FONCTIONNEMENT DE L'HPLC.....	27
FIGURE 7: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LE DOSAGE.....	35
FIGURE 8: QUELQUES PLAQUES CCM CONFORMES.....	37
FIGURE 10: SPECTRE DE DOSAGE DU STANDARD	38
FIGURE 11: SPECTRE DE DOSAGE DE L'ECHANTILLON AL-36	38
FIGURE 12: SPECTRE DE DOSAGE DE L'ECHANTILLONS AL-14.....	39
FIGURE 14: REPARTITION DES ECHANTILLONS NON CONFORME SELON LE SECTEUR DE PRELEVEMENT.....	41

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I: REPARTITION DES AMINOSIDES.....	12
TABLEAU II : REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LE SECTEUR DE PRELEVEMENT	34
TABLEAU III: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LE PAYS DE PROVENANCE.....	34
TABLEAU IV: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LE NOM SUR LA BOITE	35
TABLEAU V: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LE STATUT D'ENREGISTREMENT.....	36
TABLEAU VI: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LA CONFORMITE DU VOLUME MOYEN .	36
TABLEAU VII: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LA CONFORMITE DU PH.....	36
TABLEAU VIII: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LA CONFORMITE A LA CCM.....	36
TABLEAU IX: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LA CONFORMITE PAR SPECTROSCOPIE UV/VISIBLE	37
TABLEAU X: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LA CONFORMITE DU SPECTRO UV- VISIBLE PAR RAPPORT AU VOLUME MOYEN	39
TABLEAU XI: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LA CONFORMITE AU SPECTRO UV- VISIBLE PAR RAPPORT AU PH.....	39
TABLEAU XII: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LA CONFORMITE AU VOLUME MOYEN PAR RAPPORT AU PH.....	40
TABLEAU XIII: SITUATION GLOBALE DE NON CONFORMITE	40
TABLEAU XIV: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LA CONFORMITE PAR PAYS DE PROVENANCE	40
TABLEAU XV: REPARTITION DES ECHANTILLONS SELON LEUR STATUT D'ENREGISTREMENT ET CONFORMITE	41

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION :

Le marché du médicament a considérablement changé ces dernières années. La libre circulation est à l'origine d'un certain nombre de difficultés, dont la perte de contrôle sur la qualité de certains produits. C'est dans cette optique qu'apparaissent les notions de médicament contre faits et mal faits d'une part et l'utilisation irrationnelle des médicaments d'autre part. En outre, il convient de souligner que ces deux fléaux liés à la progression constante du commerce illicite des médicaments constituent les principales causes d'une inefficacité thérapeutique (1).

La présence des produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés dans les pays et leur utilisation par des patients menacent de saper les progrès vers la réalisation des objectifs de développement durable. Ces produits peuvent être d'une qualité insuffisante, peu sûrs ou inefficaces, ce qui menace la santé de ceux qui les prennent. Le problème lié à ces produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés continue de prendre de l'ampleur avec la complexification grandissante des systèmes de fabrication et de distribution globalisés. Cette complexité augmente le risque d'erreur de production ou que les médicaments se dégradent entre l'usine et le consommateur. La croissance, dans presque tous les pays, de la demande en médicaments, vaccins et autres produits médicaux, qui s'ajoute à la mauvaise gestion des chaînes d'approvisionnement et au développement du commerce, offre aux médicaments falsifiés des opportunités de s'introduire dans les chaînes d'approvisionnement (2).

Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, on estime que 10 % des produits médicaux sont de qualité inférieure ou falsifiés. Sur la base du modèle de l'OMS utilisant ces données, jusqu'à 72 430 décès par pneumonie infantile peuvent être attribués à l'utilisation de médicaments de qualité inférieure/falsifiés (2). Le rapport de l'assemblée mondiale de la Santé de 2019 estime qu'à peine 30 % des autorités nationales de réglementation dans le monde ont la capacité d'exécuter toutes les fonctions réglementaires essentielles pour les médicaments (3).

Une autre étude portant sur la Création de l'Agence africaine des médicaments (AMA) : progrès, défis et préparation réglementaire estime que seuls 7 % des pays africains disposent de capacités réglementaires modérément développées, et plus de 90 % n'ont que des capacités minimales ou inexistantes (4).

La gentamicine est produite par des microorganismes du genre *Micromonospora* et le principal producteur est la bactérie actinomycète *Micromonospora echinospora* (5).

La gentamicine a été approuvée pour la première fois par la Food and Drug Administration pour une utilisation intramusculaire (IM) en 1969 et en intraveineux (IV) en 1971 (5).

Elle est généralement utilisée en traitement curatif en association avec les bêta-lactamines. Elle peut cependant être prescrite en monothérapie dans certaines situations cliniques, notamment dans le traitement d'infections bactériennes à Gram Négatif. Elle constitue alors une arme importante pour le clinicien thérapeutique à cause de son efficacité dans le traitement des infections urinaires.

Toutefois, aujourd'hui, l'efficacité des antibiotiques est gravement affectée par l'émergence du phénomène de résistance aux antimicrobiens. D'après la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle « survient lorsque les bactéries, les virus, les champignons et les parasites évoluent au cours du temps et ne répondent plus aux médicaments, rendant plus complexe le traitement des infections et augmentant le risque de propagation, de forme grave de la maladie et de décès ». De la même manière, l'antibiorésistance survient lorsque les bactéries évoluent en réponse à l'utilisation inappropriée des antibiotiques avec une pression inhibitrice qui devient insuffisante (6). Les bactéries résistantes, retrouvées en milieu hospitalier, mais aussi dans la communauté, entraînent donc une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Ce phénomène est aujourd'hui considéré comme l'un des plus grands problèmes de santé publique à l'échelle mondiale (6). Le Mali doit faire face à l'émergence de ce dernier. Murray et ses collaborateurs, ont démontré que la région Afrique de l'Ouest présente le taux de décès associé à la résistance aux antimicrobiens le plus élevé (supérieur à 100 décès pour 100 000) (6).

Ainsi dans un monde marqué par l'augmentation de la chimiorésistance conduisant à l'adoption de combinaisons thérapeutiques, l'avènement de médicaments génériques multi-sources, la diffusion des médicaments contrefaits et de mauvaise qualité, souvent sans principes actifs ou principes actifs falsifiés, une vigilance accrue des autorités de régulation pharmaceutique est nécessaire. La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé. L'utilisation de médicaments inefficaces, de mauvaise qualité et nocifs expose à un échec thérapeutique, une exacerbation de la maladie, une résistance aux médicaments et parfois même à la mort. Elle contribue également à réduire la confiance des consommateurs dans les systèmes de santé, les prestataires des soins, les fabricants et les distributeurs des produits pharmaceutiques (2).

Objectif stratégique 4 du PAN vise à optimiser l'utilisation des agents antimicrobiens en santé humaine, animale, environnementale et en production végétale(7).

Pour un pays importateur de médicament comme le Mali, il est indispensable de s'assurer que la gentamicine injectable dispensée dans les centres de santé et officines privées du Mali soit de bonne qualité. C'est dans ce cadre que nous avons entrepris cette étude qui porte sur la qualité

de la gentamicine injectable dispensée dans les centres de santé et officines privées dans le District de Bamako.

OBJECTIFS

II.OBJECTIFS :

1. OBJECTIF GÉNÉRAL

Evaluer la qualité de la gentamicine injectable dispensée dans les centres de santé et officines privées de Bamako.

2. OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

- ✓ Déterminer la prévalence de la gentamicine de qualité inférieure en circulation dans des établissements de santé sélectionnés ;
- ✓ Déterminer le statut d'enregistrement de la gentamicine échantillonnée ;
- ✓ Fournir des données de qualité sur la gentamicine à la DPM pour des mesures réglementaires/administratives éventuelles.

GÉNÉRALITÉS

III. GÉNÉRALITÉS

1. La Politique Pharmaceutique Nationale

Le Mali dispose d'une Politique Pharmaceutique Nationale (PPN) adoptée en 1999. Elle a été révisée en 2012. L'objectif général de cette politique est de garantir un accès équitable aux médicaments essentiels de qualité aux populations et de promouvoir leur usage rationnel.

Afin d'assurer un approvisionnement correct des populations en produits de santé, un Schéma Directeur d'Approvisionnement en Médicaments Essentiels (SDAME) a été élaboré en 1995 et révisé en 2010 sous la dénomination Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels (SDADME). Il décrit le système d'approvisionnement et les rôles et responsabilités des acteurs à différents niveaux de la pyramide sanitaire. La Décision N°2011-774/MS-SG du 11 juillet 2011, rend obligatoire l'application du SDADME.

L'objectif du SDADME est d'assurer un approvisionnement correct des populations en produits de santé sur l'ensemble du territoire national.

Au Mali, l'approvisionnement en produits de santé est assuré par la Pharmacie Populaire du Mali (PPM), qui est l'outil privilégié de l'Etat pour l'approvisionnement, le stockage et la distribution des produits de santé à travers un contrat-plan Etat-PPM. Ce dispositif est complété par le secteur privé à travers les Etablissements d'importation et de vente en gros de produits pharmaceutiques aussi appelés grossistes privés (8).

2. Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels -Produits de Santé (SDADME-PS)

Mécanisme qui décrit les mesures pratiques et fonctionnelles devant permettre aux structures sanitaires d'assurer un approvisionnement correct et continu en médicaments essentiels et autres produits de santé de qualité et accessibles aux communautés (8).

2.1. Principes de Mise en Œuvre du SDADME-PS

- Le recouvrement des coûts et la participation des collectivités/communautés à la gestion des produits de santé ;
- La maîtrise des besoins par niveau : les différents niveaux (PPM, Hôpitaux, CSRéf, CSCom) sont chacun responsables de l'estimation permanente de leurs besoins en produits de santé, des commandes, des achats et de la gestion ;
- La détermination et la mise en place de stocks initiaux : constituant les fonds de roulement ;
- Le renforcement du réseau de distribution, pour rapprocher les produits de santé des utilisateurs et diminuer les frais d'approche et les risques de rupture de stock, un réseau est défini comme suit : magasins centraux (PPM) ; Magasins régionaux (PPM), Pharmacies

hospitalières, DRC, DV et établissements privés d'importation et de vente en gros des produits pharmaceutiques ;

- Pour l'optimisation de la distribution, l'approvisionnement se fait à partir de la structure la plus accessible : Magasin Régional de la Pharmacie Populaire du Mali (MR-PPM), Dépôt Répartiteur de cercle (DRC).
- L'approvisionnement national selon les procédures d'acquisition (appel d'offre...) suivant un plan annuel d'approvisionnement : afin de garantir l'accessibilité financière et la qualité des produits de santé.
- L'intégration au sein du SDADME-PS de la gestion de tous les produits de santé, qu'ils soient payants ou gratuits pour les patients, afin de maîtriser les besoins de consommation, garantir leur disponibilité et leur qualité par l'application des bonnes pratiques professionnelles.
- Le renforcement de la gestion de tout le système : définition d'un plan comptable, implication des collectivités/communautés ;
- L'organisation de contrôle de qualité et d'inspection ;
- La disponibilité plus grande dans le circuit privé des médicaments essentiels génériques en DCI ;
- La formation et l'information des acteurs ;
- L'information et l'éducation des bénéficiaires : ceci doit porter sur les médicaments essentiels en DCI, leurs propriétés, leurs avantages, les précautions d'utilisation, les services qui offrent les prestations, l'intérêt du recouvrement des coûts ;
- Le suivi « actif » et le renforcement par la recherche opérationnelle : par une évaluation permanente en utilisant des indicateurs pertinents, et l'organisation de recherche opérationnelle sur des thèmes permettant de mieux élucider certaines questions et aider à réajuster les stratégies(8).

3. Médicament

On attend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et 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 leur fonction organique (8).

3.1. Eléments constitutifs d'un médicament

Le médicament est constitué de trois éléments principaux :

3.1.1. Principe Actif

C'est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis, en d'autres termes, c'est l'élément qui possède les propriétés pharmacologiques curatives ou préventives du médicament. C'est toujours le principe actif qui est appelé le médicament. Ces substances sont destinées à avoir une action pharmacologique ou tout autre effet direct pour le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à affecter la structure et le fonctionnement de l'organisme.

3.1.2. Excipient

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

Comme exemples d'excipients on peut citer : les amidons modifiés, les celluloses modifiées qui sont des agents de délitement utilisés dans les formes sèches (comprimés, gélules, etc.) pour accélérer la désintégration (ou encore délitage) de celles-ci une fois arrivées dans l'estomac.

3.1.3. Conditionnement ou emballage

L'ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours ; on différencie le conditionnement primaire en contact avec le médicament et le conditionnement secondaire qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier (9).

3.2. Dénomination des médicaments

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. Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCI) et un nom commercial (10,11).

3.2.1. Nom chimique

Le nom chimique ou le nom scientifique correspond à la formule chimique de la substance qui compose le médicament.

3.2.2. Dénomination commune internationale (DCI)

La Dénomination Commune Internationale DCI ou le nom générique est attribué par l'OMS. Cette dénomination est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit.

3.2.3. Nom commercial

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre pour le même médicament.

3.3. Différentes formes de médicaments

La « forme » d'un médicament ne désigne pas uniquement son aspect physique. Il s'agit de l'ensemble des paramètres qui lui sont donnés lors de sa fabrication. Le terme « forme » est une abréviation de l'expression « forme galénique », faisant référence à la pharmacie galénique, qui est la « science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments ». Elle est nommée en hommage au médecin grec Galien (12).

Les formes existantes sont généralement classées en fonction de la **voie d'administration** du médicament.

3.3.1. Les formes orales des médicaments ;

Ce sont les **médicaments à avaler** qui prennent la forme :

- Liquide, tels que les sirops, solutions (ou gouttes, souvent diluées dans un verre d'eau), etc. ;
- Solide, comme les comprimés, pilules, pastilles, gélules, granulés, poudres, etc.

3.3.2. Les formes dermiques ou transdermiques

Ces médicaments sont administrés par **voie cutanée** : ils sont à appliquer sur la peau comme les crèmes, pommades, gels, etc.

Le patch, qui se colle sur la peau, est un dispositif transdermique qui permet à la substance du médicament de traverser lentement et régulièrement la peau avant de passer dans le sang.

3.3.3. Les formes injectables des médicaments

Les médicaments administrés **par voie injectable** se présentent sous forme d'implants solides ou de liquides pour injections :

- Intraveineuses ;
- Intramusculaires ;
- Ou sous-cutanées.

3.3.4. Les formes médicamenteuses passant au travers des muqueuses

On distingue plusieurs voies d'administration des médicaments à faire passer à travers les muqueuses :

- La **voie perlinguale**, qui consiste à laisser fondre le médicament sous la langue tels que certains comprimés ou solutions (sous forme de poudre notamment) ;
- La **voie nasale**. Ces médicaments sont à mettre dans le nez : solutions, poudre, pommades, crèmes ;
- La **voie pulmonaire**, telle que l'inhalation ;
- La **voie rectale** comme les suppositoires, certains liquides ou mousses spécifiques ;
- La **voie vaginale** : on trouve ici les ovules, comprimés ou gélules passant par la muqueuse vaginale ;
- La **voie oculaire** : collyres, pommades, crèmes, solutions de lavage, larmes artificielles, etc. ; à mettre dans les yeux.
- La **voie auriculaire**. Ces médicaments sont à mettre dans le conduit auditif de l'oreille : gouttes auriculaires, pommades, crèmes (12).

3.4. Catégories de médicaments

Suivant l'origine de leurs formules de préparation on a :

- Médicament magistral : C'est toute préparation réalisée par le pharmacien dans son officine sur base d'une formule détaillée d'une prescription médicale (13).
- Médicament officinal : Il s'agit d'une préparation dont la composition et le mode de préparation sont inscrits dans la pharmacopée ou dans un formulaire national (13).
- Médicament de spécialité : C'est un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier, mis au marché sous une dénomination spéciale et destiné à être dispensé dans plusieurs officines (13).
- Médicament générique : On désigne par Médicament Générique, toute spécialité dont le Brevet est à terme et passée dans le domaine public (8).
- Médicaments traditionnels améliorés: Ce sont des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle locale, à limites de toxicité déterminées, à activité pharmacologique confirmée par la recherche scientifique, à dosage quantifié et à qualité contrôlée lors de leur mise sur le marché (8).

3.5. Lot et numéro de lot

- **Lot** : le lot est la quantité d'un médicament qui est fabriquée au cours d'un cycle donné de fabrication ou de production. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.
- **Numéro de lot** : le numéro de lot est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui permet d'identifier le lot auquel appartient une boîte spécifique de médicament et c'est à partir de ce numéro que la traçabilité de production et de distribution peut être établie. Pour différentes raisons, un laboratoire peut

être contraint de rappeler des médicaments et c'est grâce à ce numéro de lot que le rappel de lot peut être effectué (9).

3.6. Médicaments essentiels

On attend par médicament essentiel tout produit dont l'efficacité et l'innocuité ont été scientifiquement démontrées et qui est indispensable pour assurer les soins de santé de base à titre préventif, curatif pour environ 80 % des pathologies locales (8).

4. Notion de contrefaçon

4.1. Définition :

Selon l'OMS « Un médicament contrefait est un médicament 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 produit générique, et parmi les produits contrefaits, il y a ceux qui contiennent les bons ingrédients et d'autres qui contiennent les mauvais ingrédients, ou bien encore ne contiennent pas de principe actif. Il y a d'autres pour lesquels le principe actif est en quantité insuffisante et dont le conditionnement a été falsifié (14).

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

4.2. Médicament falsifié

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit un médicament falsifié comme un médicament dont l'identité, la composition ou la source sont délibérément et frauduleusement déformées. Des fabricants inconnus produisent ces médicaments dans des conditions insalubres et incontrôlées. Ils peuvent contenir des contaminants nocifs, des composants inactifs (tels que de la craie ou de la fécule de maïs ou de pomme de terre), un mauvais API ou une quantité incorrecte du bon API, ou aucun API du tout. Les médicaments falsifiés ont souvent pratiquement le même emballage que le médicament authentique, ce qui rend difficile la distinction entre les deux sans effectuer des tests de détection sur les ingrédients du médicament (15). Un médicament falsifié est tout médicament comportant une fausse présentation d'au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;

- Sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;
- Son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés (16).

4.3. Médicament de qualité inférieure

L'OMS définit un médicament de qualité inférieure, également appelé « hors spécifications », comme un produit médical autorisé qui ne répond pas à ses normes de qualité ou à ses spécifications, ou aux deux. Ils sont essentiellement fabriqués par des fabricants réputés sans volonté de tromper ou d'arnaquer le patient (15).

5. AMINOGLYCOSIDES

5.1. Introduction

Les aminoglycosides ou aminosides sont des sucres aminés qui, selon leur structure chimique, peuvent être divisés en deux groupes principaux : la streptomycine et ses dérivés d'une part et le groupe 2-désoxystreptamine d'autre part. Ce sont des composés organiques basiques hydrosolubles d'un poids moléculaire de 500 à 800 DA. Leur activité antibactérienne optimale se produit à un pH de 7,5 à 8,5. Les aminoglycosides sont des antibiotiques rapidement bactéricides, agissant notamment sur les bacilles aérobies à Gram négatif, les staphylocoques et les bacilles à Gram positif. Ils sont faiblement actifs ou inactifs contre les anaérobies, les streptocoques et les pneumocoques. Leur combinaison avec des β -lactamines, des fluoroquinolones et des antibiotiques polypeptidiques est synergique (17).

5.2. Classification

Les aminosides peuvent être divisés en deux groupes (Tableau 1).

- Streptomycine et ses dérivés, associant la streptidine à un pentose et une glucosamine
- Les désoxystreptamines, divisées en deux groupes selon que les substitutions se produisent en 4,5 ou en 4,6.

Tableau I:Répartition des aminosides

Déoxystreptamines		Autres
4,5-Bisubstituées	4,6-Bisubstituées	
Néomycine	Kanamycines A, B, C	Streptomycine
Ribostamycine	Didésoxykanamycine	Spectinomycine
Lividomycine	Tobramycine	Apramycine
Paromomycine	Gentamicine	Fortimicine
Butiromycine	Sisomicine, Netilmicine	Kasugamicine
	Amikacine, Sagamicine	Istamicine
	Dibekacine, Arbécacine	Dactomycine
	Isépamicine	

5.3. Mécanisme d'action

Ils agissent essentiellement sur le ribosome bactérien en interférant avec la lecture du code génétique et en inhibant toutes les étapes de la synthèse protéique. Ils sont bactéricides.

Leur activité bactéricide dépend généralement de la concentration et il existe un effet post-antibiotique. Ces deux propriétés, combinées à une diminution de la toxicité, expliquent la réduction du nombre d'injections pour une même posologie journalière.

La majorité des études relatives à leur mode d'action a été entreprise avec la streptomycine.

Le ribosome a été identifié comme la cible privilégiée de tous les aminosides testés. Il y a en effet, des altérations des ribosomes chez les mutantes observées, et les protéines ribosomales affectées par la mutation ont été identifiées et caractérisées.

Bien que le ribosome ait été identifié comme la cible principale de l'action des aminoglycosides, les études relatives au mode d'action exact sont compliquées par le fait que ces produits (la kanamycine et la gentamicine ont la même action que la streptomycine) ont des effets différents et apparemment effets sans rapport sur les bactéries en culture. Ainsi, des modifications membranaires, une inhibition de la synthèse protéique, des modifications de la synthèse des ARN et des changements morphologiques sont observés.

L'inhibition de la synthèse protéique au niveau ribosomal constitue le mécanisme le plus probable du mode d'action des aminosides. Les effets concomitants contribuent à l'activité bactéricide, les aminosides concentrés dans la cellule étant capables de produire des effets létaux en raison du rôle des modifications membranaires notamment.

5.4. Relations structure-activité des aminoglycosides

Un certain nombre d'études ont été menées sur la relation structure activité des aminosides. Les premières études avec la streptomycine suggèrent que le nombre de groupes aminés détermine l'efficacité du composé. Cependant, d'autres groupes sont tout aussi importants.

Ainsi, la streptamine remplace la désoxystreptamine sans affecter l'efficacité de la néomycine. La fortimicine ne contient ni streptamine ni désoxystreptamine, mais sa structure contient des groupes dont la disposition engendre un comportement identique envers les récepteurs ribosomiques.

Les composés contenant un groupe épistreptamine sont moins actifs, mais d'autres modifications du cycle désoxystreptamine ne modifient pas nécessairement l'activité du produit. Ce cycle est très important, mais ce n'est pas le seul facteur de l'activité (15).

D'autres modifications structurelles sont connues. La perte d'un groupe hydroxyle ne modifie pas l'activité contre le ribosome mais affecte le spectre antibactérien de l'aminoglycoside. L'activité supérieure de la gentamicine et de la tobramycine contre *Pseudomonas aeruginosa*, semble être liée à des différences dans le transport propriétés des composés 3'-OH et 3'-désoxy. L'activité antipseudomonas de l'amikacine est renforcée par la protection contre l'inactivation enzymatique par substitution sur le groupe aminé.

D'autres modifications structurelles peuvent entraîner modifications du spectre des aminoglycosides. Par exemple, contre les souches résistantes, des changements de structure peuvent restreindre l'activité des enzymes inactivatrices. Le nombre de groupes amino affecte l'activité des composés, et certains d'entre eux sont plus importants que d'autres. C'est le cas de 6', qui est plus important que 2'. Ainsi, la kanamycine B avec un sucre 2',6-diamino est plus active que la kanamycine A avec un 2'-sucre aminé.

5.5. Mécanismes de résistance

Certaines bactéries peuvent être naturellement et constamment résistantes aux aminosides, en particulier les anaérobies obligatoires tels que les Bactéroïdes et le Clostridium, ou certains aérobies et anaérobies tels que *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* et *Enterococcus faecalis*. Pour les streptocoques dans l'ensemble, la résistance est de niveau faible, entre 16 et 256 mg/litre pour la streptomycine et entre 4 et 128 mg/litre pour la gentamicine, et ce faible niveau peut être expliqué par un transport actif inefficace à travers la membrane bactérienne. *Treponema*, *Leptospira* et *Actinomycètes spp.* sont naturellement résistants aux

aminosides. La bactérie peut acquérir une résistance aux aminoglycosides, et ce phénomène s'est exacerbé dans les années qui ont suivi 1985 à 1990.

La résistance peut être acquise par quatre mécanismes :

- altération de la cible,
- interférence avec le transport de l'antibiotique (efflux),
- inhibition enzymatique de l'antibiotique, et
- substitution de la cible.

Les trois premiers mécanismes sont secondaires à des mutations chromosomiques ou à médiation plasmidique. Le quatrième n'est observé qu'après acquisition d'une résistance plasmidique ou un transposon. La résistance aux aminoglycosides peut survenir après une mutation (altération-interférence) ou après l'acquisition d'un plasmide (action enzymatique). L'altération de la cible ribosomale est liée à une mutation, la substitution d'un seul acide aminé provoquant une réduction dans l'affinité du ribosome pour l'aminoside. Cela provoque souvent dès le départ une forte résistance. Cette résistance n'est pas croisée entre les aminosides, compte tenu de la multiplicité des sites de liaison. Les modifications rencontrées sont l'acétylation, la phosphorylation et l'adénylation. (Remarque : acide adénylique = adénosine 5-phosphate ; l'adétylation implique une liaison via le phosphate.) Les enzymes sont appelées AAC (aminoglycoside acétyltransférase), APH (aminoside phosphotransférase) et ANT (aminoside nucléotidyltransférase) (parfois AAD, aminoside adenylyltransferase). Ils diffèrent en ce qui concerne la réaction catalysée, la position de dérivation (figure 1).

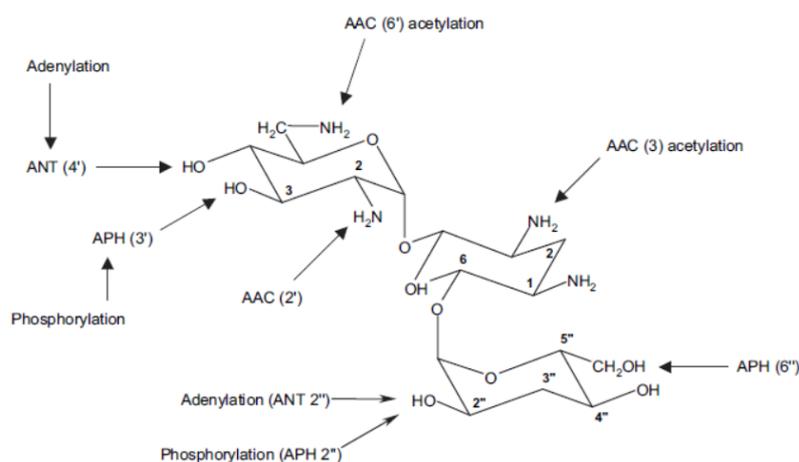


Figure 1: Sites d'inactivation(s) enzymatique(s) des aminosides

5.6. Pharmacologie

Absorption

L'absorption est complète après administration intramusculaire. La liaison aux protéines est faible, voire inexistante. La demi-vie d'élimination apparente est d'environ 2 heures et l'élimination est majoritairement rénale avec filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire. La pharmacocinétique d'élimination est indépendante de la dose et de la voie d'administration. La diffusion tissulaire est faible, mais une accumulation rénale se produit, particulièrement dans le cortex. L'insuffisance rénale provoque une augmentation marquée dans la demi-vie d'élimination et nécessite une adaptation de la posologique.

La Gentamicine, la tobramycine, la sisomicine, la nétilmicine et la dibekacine sont administrées cliniquement à une dose unitaire de 1 à 2 mg/kg de poids corporel. Les concentrations sériques maximales obtenues après injection intramusculaire sont comprises entre 4 et 7 mg/litre.

La streptomycine, la kanamycine et l'amikacine sont prescrits cliniquement à des doses unitaires d'environ 7,5 mg/kg (500 mg). Les concentrations maximales dans le sérum obtenues sont entre 15 et 25 mg/litre. La demi-vie de distribution sérique est entre 0,20 et 0,40h pour tous les aminosides. Des études pharmacocinétiques menées auprès des mêmes sujets à différentes doses ont montré que la pharmacocinétique est indépendante de la dose. La concentration et la surface sous les courbes sont proportionnelles à la dose et ne sont pas affectées par le schéma posologique, ni par la demi-vie d'élimination. Ce, combiné à des études sur l'efficacité et la toxicité, est un argument en faveur d'une administration quotidienne unique.

Métabolisme et excrétion

La biotransformation des aminosides est négligeable (10 %). Ils se trouvent presque entièrement sous forme inchangée et biologiquement active dans l'urine.

▪ Excrétion biliaire

La voie biliaire ne constitue qu'une voie très accessoire d'élimination des aminosides (0,5 à 2 % de la dose administrée dose) sans cycle entérohépatique. Les troubles hépatobiliaires pour cette raison, ont peu d'effet sur l'élimination. Les concentrations biliaires efficaces de kanamycine, de gentamicine, et la tobramycine ont été trouvées chez des patients ne présentant pas d'obstruction biliaire. A l'inverse, la pénétration des voies biliaires est mauvaise en présence de calculs biliaires ou d'insuffisance hépatique sévère.

▪ Élimination rénale

La voie rénale est la voie essentielle d'élimination des aminoglycosides. Les concentrations urinaires sont très élevées et l'élimination est rapide. Quatre-vingt à 90 % de la dose administrée

est retrouvé dans les urines en 24 h. L'administration d'un probénécide n'affecte pas l'élimination, qui tend à prouver l'absence de sécrétion tubulaire. Les aminosides sont éliminés par filtration glomérulaire et sont en partie réabsorbés dans le tubule proximal. Pour cette raison, la clairance rénale est inférieure à la clairance de la créatinine (CLCR). La clairance sérique totale est similaire à la clairance rénale, donc confirmant l'absence de métabolisme.

5.7. Gentamicine

La gentamicine est un antibiotique aminoglycoside. C'est un inhibiteur bactéricide de la synthèse des protéines. Son utilisation principale est de traiter les infections causées par des bactéries aérobies à Gram négatif.

Le principe actif est un complexe formé d'oligosaccharides, dont le noyau est la désoxystreptamine, obtenu par fermentation d'actinomycètes monosporés du genre *Micromonospora*. La gentamicine est un mélange formé de trois composants ayant sensiblement la même activité (figure 2).

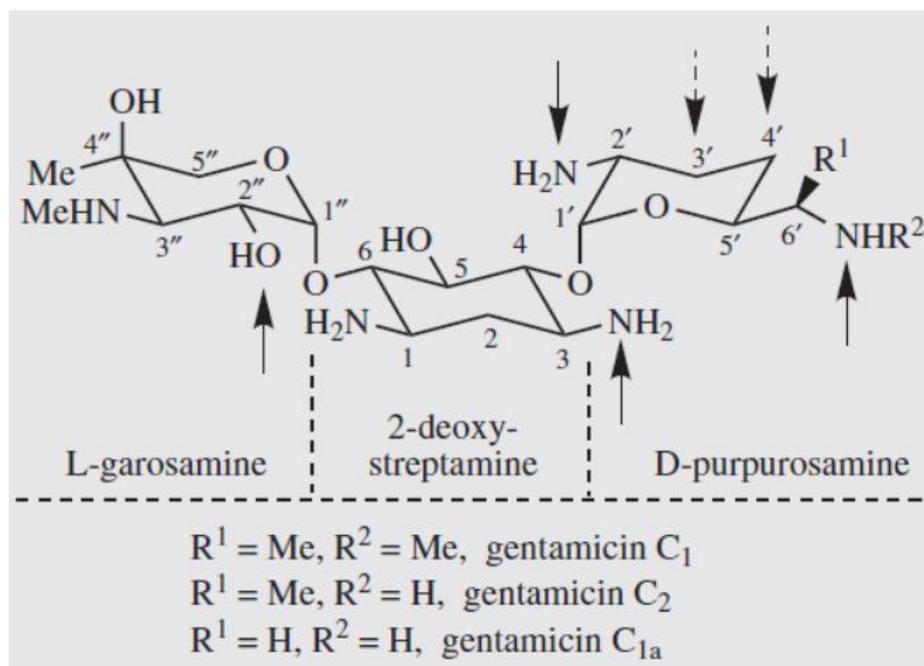


Figure 2: Structure Générale de la gentamicine

Le spectre antibactérien naturel de la gentamicine est le suivant :

- les espèces habituellement sensibles sont les bacilles à Gram négatif, les bacilles à Gram positif et les staphylocoques méticilline-sensibles ;
- les espèces habituellement résistantes sont les streptocoques, les pneumocoques, les méningocoques, le bacille tuberculeux, les tréponèmes, les germes anaérobies.

La gentamicine, administrée par voie orale aux doses thérapeutiques, ne franchit pratiquement pas la barrière digestive. Administrée par voie parentérale, la gentamicine diffuse dans tous les tissus sauf la prostate. Elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée. L'administration par voie intramusculaire ou intraveineuse, en perfusion discontinue se fait de 30 à 60 minutes.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible (0 à 3 %). L'élimination est rapide, en 6 à 8 heures, par filtration glomérulaire sous forme inchangée et donc active. La demi-vie est de 2 à 4 heures chez l'adulte normorénal, de 3 à 6 heures chez le nourrisson et le nouveau-né.

La solution de sulfate de gentamicine est une solution injectable stérile généralement fournie en flacons ou en ampoules. La gentamicine est un produit de fermentation fourni sous forme de sel sulfate. Ce sel est fabriqué en une solution injectable stérile en utilisant une formulation standard et un remplissage/finition. L'aspect critique de cette fabrication est de maintenir la stérilité du produit.

La gentamicine injectable est une solution stérile de sulfate de gentamicine dans de l'eau pour préparations injectables et principalement disponible en flacons ou ampoules de 2 mL en deux concentrations (10 mg/mL ou 40 mg/mL) pour administration parentérale. Le sulfate de gentamicine, un antibiotique hydrosoluble de l'aminoglycoside groupe, est un sel sulfate des fractions de gentamicine C1, C1a C2 et C2a, dérivé de la croissance de *Micromonospora echinospora*, un actinomycète. C'est clair, solution incolore et inodore diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution de glucose à 5%. Il a été breveté en 1962 et approuvé pour un usage médical en 1964. La gentamicine est l'un des aminosides les plus fréquemment prescrits, en raison de son spectre d'action large, faible coût et haute disponibilité. Il est efficace contre les organismes Gram-positifs et Gram-négatifs, mais particulièrement utile pour traiter les infections à Gram-négatif (18).

Les principales toxicités de la gentamicine sont ototoxicité et néphrotoxicité. Malheureusement, l'ototoxicité de la gentamicine est dans de nombreux cas irréversible. La néphrotoxicité est généralement réversible. Les précautions pour une manipulation sûre comprennent éviter tout contact avec des solutions concentrées (19).

6. Classification AWaRe :

✚ Conteste de la classification AWaRe des antibiotiques

✓ Au niveau mondial, l'utilisation des antimicrobiens souffre d'une :

- Surutilisation due à de mauvaises pratiques de prescription (dans de nombreux contextes, plus de 50 % des prescriptions d'antibiotiques sont inappropriées)
- Sous-utilisation due au manque d'accès aux médicaments nécessaires.

- ✓ Facteurs contribuant à l'utilisation sous-optimale des ATB comprennent :
 - Manque de connaissances et de conscience parmi les prescripteurs et le public
 - Accès limité aux tests diagnostiques et capacités diagnostiques insuffisantes
 - Manque d'accès aux directives de traitement basées sur les données
 - Manque d'accès aux données sur la qualité de la prescription et de l'utilisation des ATB
 - Préférence pour l'utilisation d'antibiotiques à large spectre même si des alternatives à spectre étroit sont disponibles(20)

Classification AWaRe développée par l'OMS

La classification AWaRe développée par l'OMS suit une série de recommandations, il facilite la classification des ATB en vue de leur inclusion dans la liste nationale des médicaments essentiels.

C'est une approche qui catégorise les différents antibiotiques en 3 classes :

- ✓ Groupe « Access » aux antibiotiques (A)
- ✓ Groupe « Watch » des antibiotiques (Wa)
- ✓ Groupe « Reserve » d'antibiotiques (Re)

Non inclus dans l'ATB AWaRe :

- ✓ Médicaments contre la lèpre
- ✓ Les médicaments contre la tuberculose

• **ACCÈS**

Ce sont les antibiotiques à utiliser de préférence pour les 25 pathologies infectieuses les plus courants. Ils sont abordables, de qualités contrôlées et doivent être disponible en tout temps.

Ce sont :

- ✓ Les antibiotiques de première intention (ATB sensible à spectre étroit et faible toxicité et un potentiel à développer une résistance) ;
- ✓ Les antibiotiques de deuxième intention (ATB sensible à spectre plus large, risque accru de toxicité ou de développement de résistance)

Moindre priorité pour les activités de promotion du bon usage

Exemple : Amoxicilline, **Gentamicine**, Amikacine, Métronidazole etc.

• **WATCH (SURVEILLANCE)**

Ce sont les « antimicrobiens de haute priorité et d'importance critique » pour la santé humaine et animale, ils sont recommandés que pour des indications spécifiques et limitées (20).

Il comprend les ATB sensibles présentant une toxicité possible plus élevée ou un potentiel plus important d'apparition d'une résistance, ils ne doivent pas être utilisés à des fins prophylactiques chez les animaux ou dans la production agricole.

Cible d'activités de promotion du bon usage, ils doivent faire l'objet d'une surveillance active de l'utilisation par enquêtes de prévalence ponctuelles(20).

Exemple : Azithromycine, Ciprofloxacine, Ceftriaxone, Cefixime, etc

• **RÉSERVE**

Ils doivent être utilisés en dernier recours, lorsque tous les autres antibiotiques ont échoué ou ne peuvent pas être utilisés en raison de contre-indications et doivent être accessibles en cas de besoin(20).

L'utilisation strictement limitée à des patients et des contextes cliniques très spécifiques. Ce sont les nouvelles générations d'ATB et ils sont protégés et visés en priorité par les activités de promotion du bon usage, la surveillance et le signalement centralisés (20).

Exemple : Ceftazidime + Azibactam, Meropeneme + Vaborbactam, Polymycine B, Fosfomycine (IV) etc

7. NOTIONS D'ASSURANCE QUALITÉ

L'assurance qualité se définit comme un système intégré d'activités comportant la planification, le contrôle qualité, l'évaluation de la qualité, l'établissement de rapports et l'amélioration de la qualité pour s'assurer qu'un produit ou un service répond à des normes de qualité définies avec un niveau de confiance déclaré (21).

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 (principe actifs et excipients), la mise en application des bonnes pratiques de fabrication (BPF) dans toutes les opérations jusqu'au contrôle du produit fini au laboratoire, sans oublier l'attention portée aux emballages(22).

7.1. Normes de qualité

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 des normes appropriées 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 (21).

7.2. Contrôle Qualité

Toutes les mesures prises, y compris la définition des spécifications, l'échantillonnage, les essais et l'autorisation analytique, pour garantir que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis sont conformes aux spécifications établies pour l'identité, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques. Cela comprend :

- L'inspection des installations de fabrication des produits ainsi que celle des dossiers de contrôle de qualité pour garantir que les médicaments sont fabriqués selon les règles de BPF ;
- Le contrôle des matières premières et des excipients ;
- Le contrôle de l'intégrité des médicaments avant et après distribution ;
- Le contrôle des médicaments importés à leur point d'entrée et ultérieurement.

Toutes ces activités reposent sur la collecte et l'évaluation de la qualité d'échantillons de médicaments et permettent de vérifier s'ils répondent aux normes de qualité établies pour déterminer leur acceptabilité(21).

7.3. Surveillance après commercialisation

Activités de surveillance qui se déroulent à la suite de l'approbation du marché d'un médicament, y compris : maintien de l'autorisation de produit et/ou enregistrement des variations ou des renouvellements ; inspections régulières des fabricants, grossistes, distributeurs et détaillants; tests de contrôle de la qualité; pharmacovigilance; contrôle de la promotion; déclaration publique de produits de mauvaise qualité; traitement des plaintes du marché ; enlèvement et élimination des produits non conformes. La surveillance après commercialisation ou post-marketing surveillance (PMS) est généralement considérée comme une fonction réglementaire clé et fait référence à l'ensemble des activités complètes de surveillance de la qualité.

7.4. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments

Partie de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont toujours produits et contrôlés dans le respect des normes de qualité appropriées à leur destination et conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché (23).

Tout médicament avant d'être mis en vente est produit par un laboratoire fabricant qui doit respecter les BPF. Il s'agit des éléments de l'assurance de la qualité recommandée par l'OMS (24). Les BPF 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 couvrent tous les aspects de la production et englobent le matériel

utilisé, les locaux, jusqu'à l'hygiène du personnel. Ces pratiques permettent de minimiser les risques existant dans le processus de fabrication des produits pharmaceutiques.

7.5. Système OMS de certification (Préqualification)

La Préqualification de l'OMS vise à garantir l'accès à des produits de santé clés qui répondent aux normes mondiales de qualité, de sécurité et d'efficacité/performance, afin d'optimiser l'utilisation des ressources de santé et d'améliorer les résultats en matière de santé.

Ce sont des activités entreprises pour définir le besoin d'un produit ou d'un service, pour solliciter les expressions d'intérêt d'entreprises désireuses de fournir le service ou le produit en question, et pour examiner le produit ou le service offert par rapport aux spécifications techniques, et l'établissement ou le produit ou le service est préparé, par référence aux normes courantes des *bonnes pratiques de fabrication* (BPF). La Préqualification est requise pour tous les médicaments, quels que soient leur composition et leur lieu de fabrication/homologation (25). La préqualification de l'OMS des laboratoires est devenue un symbole fiable et réputé de sécurité, de qualité et d'efficacité parmi les parties prenantes.

7.6. Système ISO

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation non gouvernementale, indépendante, composée de 162 organismes nationaux de normalisation. Par ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux. A ce jour, l'ISO a publié plus de 21 500 Normes internationales et publications associées, couvrant la quasi-totalité des secteurs, des technologies à la sécurité des denrées alimentaires, en passant par l'agriculture et la santé.

La Norme ISO/CEI 17025 est une référence internationale pour les laboratoires d'essais et d'étalonnage souhaitant mettre en évidence leur capacité à produire des résultats fiables.

- Elle permet aux laboratoires de démontrer qu'ils fonctionnent de manière compétente et qu'ils produisent des résultats valides, ce qui renforce la confiance dans leur travail, tant au niveau national que mondial.
- Elle contribue également à faciliter la coopération entre les laboratoires et d'autres organismes, notamment en facilitant une plus large acceptation des résultats entre pays.
- Elle permet aussi que les rapports d'essai et les certificats soient acceptés d'un pays à l'autre sans qu'il soit nécessaire de procéder à d'autres essais, une mesure qui permet de faciliter le commerce international.

La préqualification OMS ainsi que le système ISO permettent aux organismes d'avoir les certificats suivants :

Enregistrement : Procédure par laquelle un organisme d'enregistrement indique les caractéristiques pertinentes d'un produit, d'un processus ou d'un service, ou les détails d'un organisme ou d'une personne, sur une liste appropriée accessible au public ou une procédure utilisée pour donner l'assurance écrite garantissant la conformité d'un système aux exigences spécifiées.

Accréditation : Procédure par laquelle un organisme faisant autorité reconnaît formellement qu'un organisme ou une personne est compétente pour effectuer des tâches spécifiques

Certification : procédure permettant de fournir une assurance écrite garantissant la conformité d'un produit, d'un processus, d'un service ou des qualifications d'une personne aux exigences spécifiées

7.7. Autorisation de Mise sur le Marché

Comme son nom indique, c'est une autorisation délivrée par l'autorité compétente d'un pays pour la vente d'un produit sur le marché national après évaluation de sa sécurité, de son efficacité et de sa qualité. Tout médicament en vente dans un pays doit obtenir l'AMM. Afin d'obtenir cette autorisation, le demandeur de l'AMM doit préparer un dossier dans lequel il doit procurer :

- L'innocuité du produit pour l'homme ;
- L'efficacité du produit ;
- Les effets secondaires et la toxicité.

En effet l'AMM donne des renseignements permettant de contrôler la qualité, l'efficacité et l'innocuité d'un produit. Elle informe sur les matières premières utilisées, 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 (26).

8. Méthode générale d'analyse des médicaments

L'évaluation de la qualité d'un médicament au laboratoire se réalise à la fois sur le conditionnement et sur le produit qu'il contient.

Les étapes d'un contrôle se déroulent ainsi :

➤ La traçabilité : dans chaque laboratoire de contrôle, une recherche d'information est effectuée en premier lieu dans la base de données afin de savoir si le produit a bien été fabriqué par un site de l'entreprise qui apparaît sur le packaging. Les analyses portent sur le numéro de lot, la date de fabrication, etc.

- L'examen visuel des conditionnements : cet examen porte sur l'analyse des polices d'impression, des empreintes de gravures, des pattes de collage sur les étuis... Tous ces éléments sont comparés par imagerie au vrai référentiel.
- L'analyse chimique générale : lors de cette analyse, des techniques de spectroscopie sont utilisées pour déterminer la composition du produit et la comparer aux caractéristiques des références enregistrées dans une base de données.
- L'analyse chimique précise : il s'agit de la dernière étape si la contrefaçon est avérée. Elle permet d'approfondir l'analyse chimique et de déterminer si le principe actif, des produits toxiques... sont présents dans le produit. Les techniques utilisées ici sont le plus souvent des techniques de chromatographie en phase liquide ou gazeuse qui permettent une identification de composés inconnus en grande quantité ou à l'état de traces.

8.1. Analyse de l'étiquetage et du conditionnement

L'étiquète constitue un élément important dans le cadre de l'assurance qualité des médicaments. L'étiquette doit être apposée sur tous les médicaments en vente libre. Cependant toutes les préparations pharmaceutiques doivent être conformes aux normes d'étiquetage spécifiées dans les bonnes pratiques de fabrication. Les indications suivantes doivent figurer sur l'étiquette du récipient :

- Nom du médicament ;
- Teneur en substances actives ;
- Liste des excipients ;
- Mode d'utilisation et voie(s) d'administration ;
- Mise en garde spéciale selon laquelle le médicament doit être maintenu hors de portée et de la vue des enfants ;
- Date de péremption ;
- Précautions particulières de conservation ;
- Numéro d'autorisation de mise sur le marché ;
- Numéro de lot ;
- Instructions d'utilisation ;
- Nom et adresse du fabricant (27).

8.2. Chromatographie sur Couche Mince

Il s'agit d'une méthode de chromatographie plane dont la phase mobile est un liquide. Elle permet de séparer les composés ou les purifier.

Son mode de fonctionnement est simple. Une plaque est un support en verre ou en aluminium recouvert sur une face par une phase stationnaire en couche uniforme. Cette phase stationnaire est en général de la silice. Il est possible d'y intégrer un agent de fluorescence pour permettre une lecture en Ultraviolet si les composés de l'échantillon ne sont pas colorés. Au début de l'analyse un trait au crayon à papier est tracé horizontalement à un centimètre du bas de la plaque CCM. Puis à l'aide d'un capillaire, des dépôts sont réalisés sur le trait tracé. Ces dépôts correspondent à l'échantillon à analyser et aux témoins de comparaison. Parallèlement l'éluant ou phase mobile est préparé dans une cuve en verre sur 5mm de hauteur et la cuve est laissée à saturation. Puis la plaque est déposée debout (verticalement) dans la cuve et les composés vont alors être entraînés, par capillarité, en suivant la migration de l'éluant sur la plaque. Lorsque celui-ci arrive en haut de la plaque, celle-ci est sortie de la cuve et le front du solvant est repéré par un trait. L'éluant est laissé à évaporer. Puis, la révélation des migrations a lieu. Celle-ci peut se faire sous lumière Ultraviolet si la phase mobile contient un agent fluorescent, par pulvérisation de vanilline sur la plaque ou par pulvérisation de permanganate de potassium. Par comparaison avec les témoins (si la migration d'un composé est au même niveau que celle d'un témoin) on peut alors conclure quant à l'identité des différents composants ou on peut mettre en évidence des impuretés.

○ **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.

$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par la substance}}{\text{distance parcourue par le front du solvant}}$$

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.

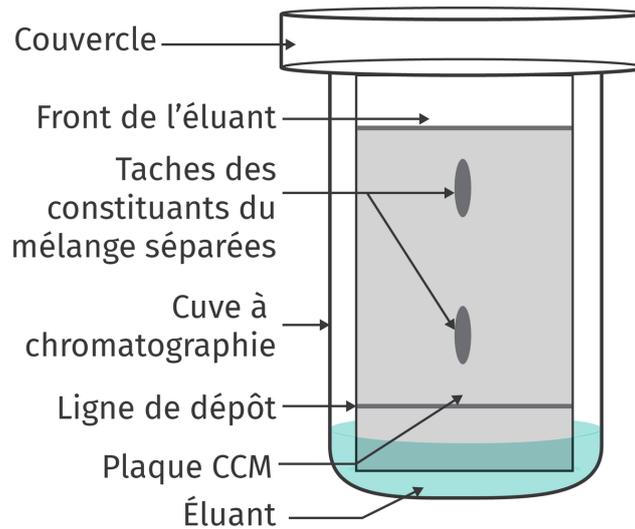


Figure 3: Schéma illustrant le fonctionnement de la CCM

8.3. Techniques d'analyse permettant de déterminer la teneur des composants du produit

La chimie analytique est une branche de la chimie qui permet « la séparation des constituants d'un échantillon de matière, l'identification et la détermination de leurs quantités respectives. L'analyse qualitative révèle la nature chimique des substances présentes. L'analyse quantitative permet de chiffrer l'importance relative d'une ou de plusieurs d'entre elles qu'on appellera analytes »

8.3.1. Dosage par tirage

Doser (ou titrer) une espèce chimique (molécule ou ion) en solution, c'est déterminer sa concentration molaire dans la solution considérée. Dans le cas d'un dosage destructif ou direct, on utilise une réaction chimique. 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 :

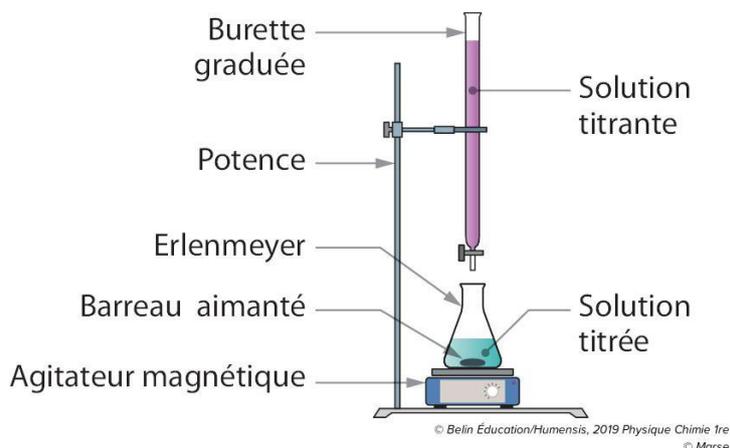


Figure 4: Schéma de titrage chimique

8.3.2. La spectrométrie UV-Visible :

Le spectromètre ultraviolet-visible (UV-Vis) est défini comme un système optique capable de produire un rayonnement monochromatique dans la plage de 200 à 780 nm et comme un dispositif capable de détecter la transmission optique, généralement exprimée en l'absorbance (A), dont la fonction principale est de mesurer l'absorbance ou la transmission déclarée à une ou plusieurs longueurs d'onde définies.

Un spectromètre UV-Vis peut également être appelé spectrophotomètre ou spectromètre d'absorption (28).

Principe

La spectroscopie UV-Visible se réalise à l'aide d'un spectrophotomètre. Lorsque la cuve contenant la solution est placée dans un spectroscope, elle reçoit un rayonnement d'intensité I_0 ; une partie de cette lumière incidente notée I_0 est absorbée par le milieu et le reste, noté I , est transmis. L'intensité (I) du rayonnement issu de la cuve est donc inférieure à l'intensité du rayonnement initial (I_0). La fraction de la lumière incidente absorbée par une substance de concentration C contenue dans une cuve de longueur l , est donnée par la loi de Beer-Lambert :

$$DO = A = \log(I_0/I) = \varepsilon l C$$

ε : coefficient d'extinction molaire.

A : absorbance spécifique d'une substance dissoute, se rapporte à l'absorbance d'une solution à 10 g/L sous une épaisseur de 1 cm à une longueur d'onde déterminée (28).

Dans la loi de Beer-Lambert, l'absorbance (A) ou densité optique (DO) d'une solution à une longueur d'onde donnée, λ , est définie comme le logarithme en base 10 de l'inverse de la transmittance (T) pour le rayonnement monochromatique.

Elle s'exprime par l'équation suivante :

$$A = \log 10 \times \frac{1}{T} = \log 10 \frac{I_0}{I} \text{ avec } T = \frac{I}{I_0}$$

I_0 : Intensité du rayonnement monochromatique incident ;

I : Intensité du rayonnement monochromatique transmis.

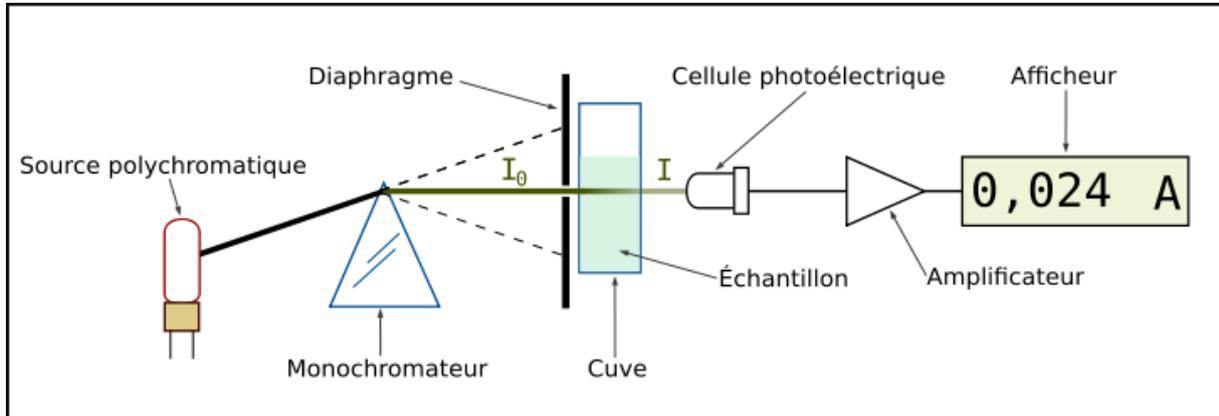


Figure 5 : Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono faisceau.

8.3.3. Chromatographie Liquide Haute performance (HPLC) :

La HPLC est une méthode de séparation des constituants d'un mélange qui peut être simple ou complexe. Elle permet une identification et une quantification des constituants du mélange (29).

La HPLC se présente comme décrit sur le schéma ci-dessous.

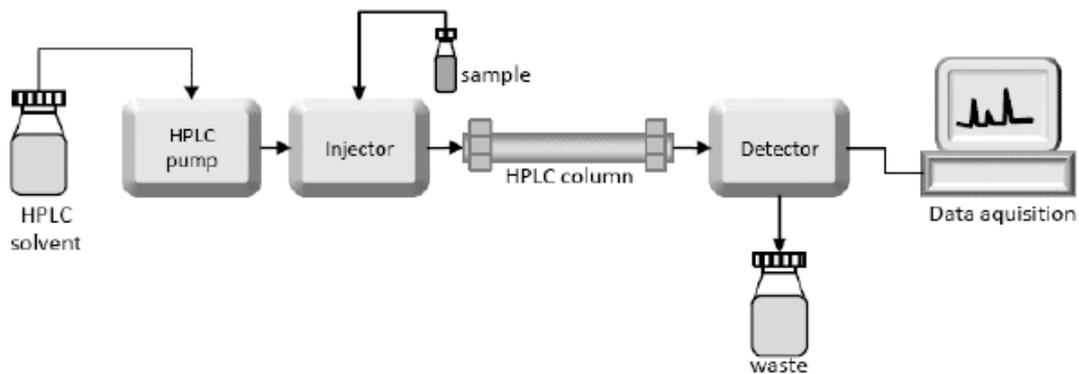


Figure 6 : Schéma représentant le fonctionnement de l'HPLC

L'échantillon à injecter doit être préparé de manière à être en phase liquide limpide et dépourvu de particules. Une micro extraction peut être réalisée lors de sa préparation.

Un réservoir de phase mobile liquide est relié à une pompe. Cette phase mobile sert d'éluant, c'est elle qui va entraîner l'échantillon dans le système. Plusieurs flacons d'éluant (solvants de polarités différentes) peuvent être utilisés pour réaliser des gradients d'élutions, c'est-à-dire modifier petit à petit la polarité de la phase mobile, à l'aide de la pompe. La pompe permet de

contrôler le débit de la phase mobile mais également de programmer les gradients d'élutions des différents solvants qui lui sont reliés. On peut ainsi travailler en mode isocratique (avec 100% du même solvant) ou en mode gradient (avec une variation de la concentration du mélange des éluants).

L'échantillon est injecté via une vanne d'injection constituée par une boucle d'injection de volume connu. Ce système permet d'obtenir un volume d'injection constant ce qui est important pour l'analyse quantitative. Les injections peuvent se faire de manière manuelle mais aujourd'hui les passeurs automatiques sont fortement utilisés dans les laboratoires pour des gains de temps.

L'échantillon est ensuite entraîné par la phase mobile au sein de la colonne réalisée en matériau inerte (inox ou verre). Le diamètre interne est constant (4 à 20 mm) et de longueur comprise généralement entre 15 et 30 cm. La colonne renferme une phase stationnaire permettant la séparation des composés par rétention. Deux types de phases sont possibles :

- **La phase normale** constituée de gel de silice qui est un matériau très polaire. Pour éviter les interactions entre la phase mobile et la phase stationnaire, il faut utiliser une phase mobile apolaire. Ainsi, les composés polaires de l'échantillon seront plus retenus que les composés apolaires qui sortiront alors en premier de la colonne. Cependant la phase mobile doit avoir une certaine polarité pour éviter que les composés polaires ne soient trop retenus dans la colonne.
- **La phase inverse** qui contient de la silice greffée par des chaînes carbonées à 8 ou 18 atomes de carbone en général. Cette phase est donc apolaire et l'utilisation d'une phase mobile polaire est nécessaire. Ici se sont les composés polaires qui seront élués en premier. Il faut également jouer sur la polarité de la phase mobile afin d'éviter que les composés apolaires ne soient trop retenus.

MÉTHODOLOGIE

IV.MÉTHODOLOGIE

1. Cadre d'étude

1.1. Cadre d'étude

L'étude se déroule au niveau du laboratoire national de la santé (LNS) qui est un établissement public à caractère scientifique et technologique. Selon l'article 2 de l'ordonnance N°00-40/P-RM du 20 septembre 2000 portant création du LNS, il est chargé de contrôler la qualité des médicaments, aliments et boissons et d'autres substances produits ou importés en République du Mali et destiné à des fins thérapeutiques diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaine et animale.

Le LNS est composé de trois grands services techniques, à savoir :

- ✓ Service contrôle qualité du médicament ;
- ✓ Service contrôle qualité des aliments et boissons ;
- ✓ Service contrôle qualité des eaux.

L'étude sera effectuée au niveau du service de contrôle de qualité des médicaments, disposant de tout l'équipement nécessaire pour effectuer l'analyse des médicaments.

1.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive à visée analytique sur la qualité de la gentamicine injectable dispensée dans les centres de santé et officines privées de Bamako.

1.3. Période d'étude

Notre étude s'est déroulée sur une période qui s'étend du 25 novembre 2022 au 30 Septembre 2023 au service contrôle qualité des médicaments (SCQM) du Laboratoire National de la Santé (LNS).

1.4. Population d'étude

1.4.1. Critères d'inclusion

L'étude concerne seulement les échantillons de gentamicine injectable analysés pendant la période d'étude.

1.4.2. Critères de non inclusion

Les échantillons analysés avant et après la période d'étude ainsi que les lots périmés ne seront pas inclus.

1.4.3. Méthode d'échantillonnage

Notre étude a porté sur la gentamicine vendue dans les centres de santé et certaines pharmacies de BAMAKO. Le nombre total d'échantillons à prélever a été calculé à l'aide de l'outil MedRS (30). Cet outil permet de calculer le nombre d'échantillons avec un intervalle de confiance de 95%. Ainsi, sur la base de ces analyses, 53 échantillons ont été recueillis, voir tableau en annexe.

Tous les échantillons prélevés ont été selon le plan d'échantillonnage du LNS, étiquetés et codifiés.

Un formulaire de collecte d'échantillons a été renseigné pour chaque échantillon comprenant les informations suivantes :

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

Les échantillons prélevés ont été emballés, transportés et stockés de manière à éviter toute détérioration, brisure ou contamination et transportés dans leur récipient d'origine et conformément aux instructions de stockage du produit concerné et cela, du site de collecte jusqu'au LNS. Ces échantillons ont été stockés dans l'échantillothèque du LNS à une température < 25°C, à l'abri de la lumière, puis testés dans les délais de péremption conformément aux Bonnes Pratiques de Stockage. La réticence de certains agents de santé lors des prélèvements, les lourdeurs administratives pour avoir l'accord avant les prélèvements et la taille de l'échantillonnage sont les difficultés ou limites de notre étude.

1.4.4. Techniques et outils de collecte

L'échantillonnage a été effectué de façon probabiliste sur la base d'estimations fiables et de calculs statistiquement valides selon le plan d'échantillonnage du LNS.

1.5. Outils de traitement et de saisie des données

La saisie des données a été effectuée avec les logiciels Word et Excel et le traitement avec le logiciel SPSS version 20

1.6. Considérations éthiques

L'étude a été conduite conformément aux principes de Bonne Pratique de Laboratoire en vigueur, les exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais (ISO 17025) et le strict respect de la confidentialité des résultats de l'analyse.

1.7. Méthodes de contrôle qualité de la gentamicine injectable

L'évaluation a été réalisée selon les normes de la Pharmacopée Britannique (BP) par des méthodes d'essai (pH, Volume Moyen), d'identifications (Chromatographie sur Couche Mince, Minilab®) et de dosages (Spectrophotométrie UV-Visible). En plus de ces méthodes de la Pharmacopée Britannique, d'autres méthodes ont été utilisées (Dossier du Fabricant, Méthodes In-house).

1.7.1. Essais

➤ Examen visuel

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

➤ Détermination du Volume Moyen :

✚ Intérêt

La Pharmacopée Américaine précise que le volume moyen est utilisé pour fournir l'assurance que les liquides oraux, lorsqu'ils sont transférés du contenant d'origine, fourniront le volume de forme posologique déclaré sur l'étiquette. Le volume moyen de liquide obtenu à partir des 10 contenants n'est pas inférieur à 100% et le volume de tout récipient est inférieur à 95% du volume déclaré dans l'étiquetage (31).

✚ Principe

Consiste à vider l'ampoule aussi complètement que possible et déterminer 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.(32)

➤ Détermination du pH

✚ Intérêt :

On constate souvent que la tolérance, la stabilité et l'efficacité d'un produit varient avec le pH. Il faut donc choisir un pH qui ne soit pas trop mal toléré et qui assure cependant une stabilité acceptable du principe actif.

Principe :

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

Le pH de la gentamicine injectable est compris entre 3,0 et 5,5 selon la Pharmacopée Britannique (33).

➤ **Méthode d'identification**

Pour l'identification du principe actif, nous avons utilisé la technique du Minilab® de GPHF. La tache obtenue à partir de la solution d'essai doit correspondre en termes de couleur, de taille, d'intensité, de forme et de distance de déplacement (facteur de rétention relatif) à celle du chromatogramme obtenu avec la solution étalon et sans taches supplémentaires indiquant la présence de composés ou de contaminants non déclarés selon la formule : (31).

$$\%Rf = \frac{RfStd - RfEch}{RfStd} * 100 \leq 5\%$$

1.7.2. Dosage :

➤ **Spectroscopie UV-visible (AGILENT 8453) :**

Les absorbances ont été lues à l'aide d'un modèle Agilent 8453 spectrophotomètre, équipé d'un PDA 1024 éléments (Agilent Technologies, Allemagne). Tous les spectres ont été enregistrés en utilisant le domaine de longueur d'onde UV-Vis de 200 à 500 nm. Les données acquises ont été traitées avec le logiciel Chemstation.

Mode opératoire :

Pour toutes les solutions étalons et échantillons, une solution de NaOH 0,1N a été utilisé comme solvant.

Étant donné que la densité optique s'est avérée être le plus élevé sur le spectre à 217 nm, la quantification a été effectuée à cette longueur d'onde.

- **Préparation du standard :** la substance de référence était du sulfate de gentamicine en tant que poudre pure de la Pharmacopée Britannique.

Une feuille d'aluminium a été placée sur le plateau de mesure de la balance de poche électronique ; après avoir été réglé à zéro, on a mesuré exactement 0,0144g environs de la substance de référence qui correspond à 10mg de sulfate gentamicine en utilisant une spatule. Vider avec précaution la feuille d'aluminium dans une fiole jaugée de 10mL et faire écouler tout le résidu solide à l'aide de 10mL de NaOH 0,1N en utilisant une pipette graduée.

Renfermer la fiole et le mettre dans un agitateur à ultrason jusqu'à dissolution de tous les solides. La solution finale obtenue doit contenir 1mg/ml de gentamycine sulfate.

- **Préparation de l'échantillon** : l'échantillon a été préparé dans les mêmes conditions que le standard avec une concentration finale de 1mg/mL de sulfate de gentamycine et NaOH 1N comme solvant.
- **Validation de la méthode** : Avant utilisation d'une méthode, il est impératif de procéder à sa validation analytique pour garantir son adéquation à l'objectif visé. Ainsi, nous avons entrepris la validation analytique de la méthode dans le but de déterminer la précision, la reproductibilité et la linéarité de la méthode. Les premiers résultats obtenus permettent l'utilisation de la méthode dans le contrôle qualité de routine de la gentamycine injectable au LNS.

1.8. Interprétation

Les résultats sont considérés comme non conformes lorsque toutes les déterminations du protocole analytique ne sont pas conformes aux normes données dans les pharmacopées suivantes : pharmacopée britannique ; pharmacopée américaine et internationale.

RÉSULTATS

V.RÉSULTATS :

Durant cette étude, 20 cas de non-conformités ont été enregistrés sur les 53 échantillons analysés, soit un taux de 38 %. Les échantillons ont été repartis suivant plusieurs critères :

- Le lieu de prélèvement ;
- Le pays de fabrication ;
- Le nom sur la boîte ;
- Le statut d'enregistrement ;
- Le principe actif ;
- Selon la qualité des échantillons (Volume Moyen, pH, Spectrophotomètre UV/visible, CCM).

Tableau II : Répartition des échantillons selon le secteur de prélèvement

Secteur	Effectif	Pourcentage (%)
OFFICINE PRIVÉE	32	60,4
CSCOM	11	20,7
HOPITAL	4	7,5
CSREF	3	5,7
LNS	3	5,7
Total	53	100

Le privé représente le secteur avec le plus grand taux de prélèvement soit 60,4%

Tableau III: Répartition des échantillons selon le pays de provenance

Provenance	Effectif	Pourcentage (%)
CHINE	35	66,0
TOGO	9	17,0
INDE	9	17,0
Total	53	100,0

La chine représente le pays avec le plus grand échantillon de provenance.

Tableau IV:Répartition des échantillons selon le nom sur la boîte

Secteur	Effectif	Pourcentage (%)
Gentamycine	40	75,4
Gentamycine TM	9	17,0
Gentamycine sixer	2	3,8
Genglob	1	1,9
Devgentam	1	1,9
Total	53	100

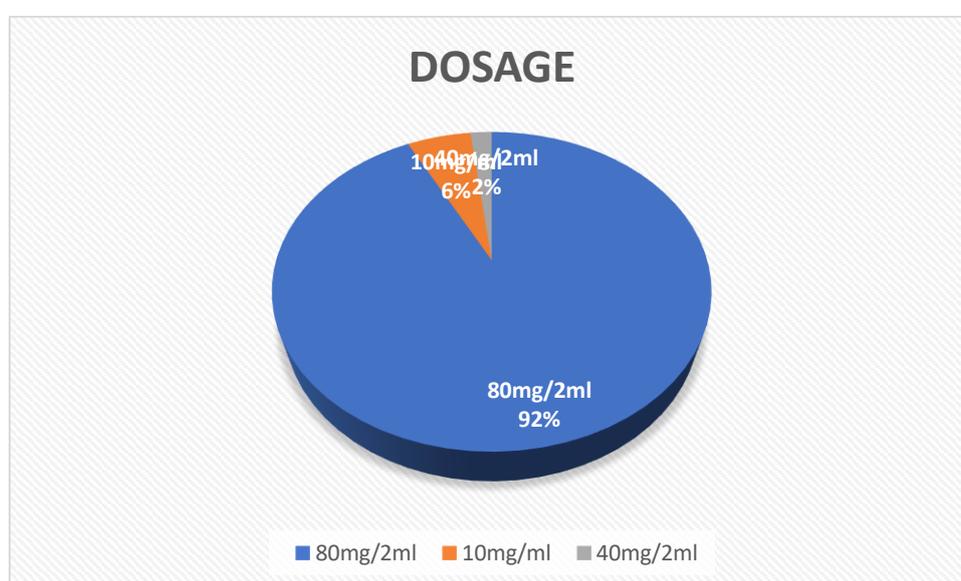


Figure 7: Répartition des échantillons selon le dosage.

Le sulfate de gentamicine 80mg/2ml est le plus représenté avec un taux de 92%

Tableau V: Répartition des échantillons selon le statut d'enregistrement

DÉSIGNATION	Effectif	Pourcentage (%)
AMM Non valide	42	79,0
AMM valide	11	21,0
Total	53	100

Plus de 79% des échantillons avaient leur AMM non valide.

Tableau VI: Répartition des échantillons selon la conformité du volume moyen

Conformité VM	Effectif	Pourcentage (%)
Conforme	51	96,2
Non conforme	2	3,8
Total	53	100

Le taux de non-conformité est de 3,8% selon la conformité du volume moyen

Tableau VII: Répartition des échantillons selon la conformité du pH

Conformité pH	Effectif	Pourcentage (%)
Conforme	48	90,6
Non conforme	5	9,4
Total	53	100

Le taux de non-conformité est de 9,4% selon la conformité au pH

Tableau VIII: Répartition des échantillons selon la conformité à la CCM

Conformité CCM	Effectif	Pourcentage (%)
Conforme	53	100,0
Non conforme	0	0
Total	53	100

Tous les échantillons sont conformes sur CCM

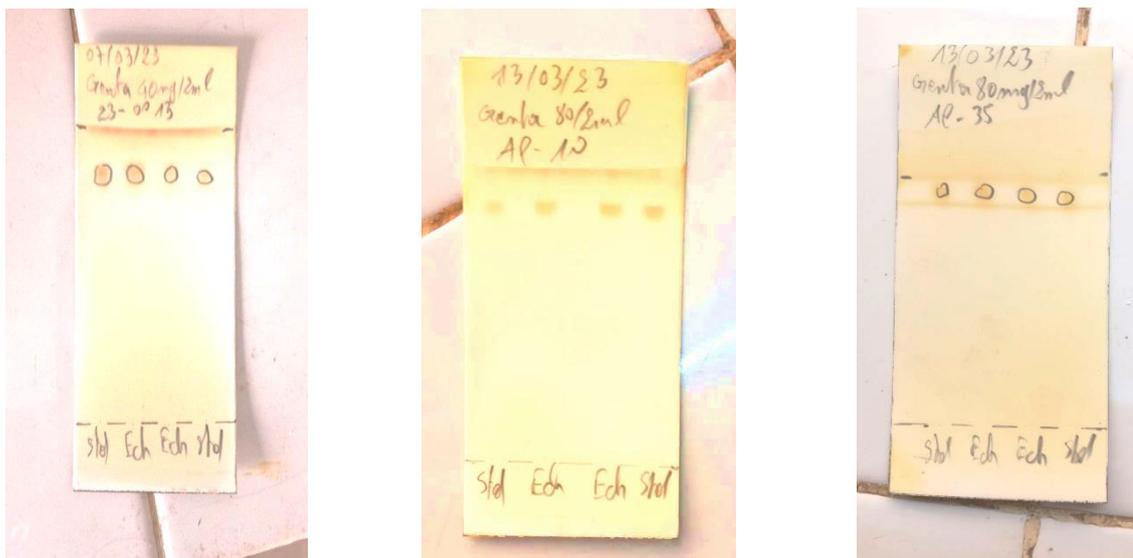


Figure 8: quelques plaques CCM conformes

Tableau IX: Répartition des échantillons selon la conformité par spectroscopie UV/visible

Conformité Spectro UV	Effectif	Pourcentage (%)
Conforme	36	67,9
Non conforme	17	32,1
Total	53	100

Le taux de non-conformité est de 32,1% sur spectroscopie UV/visible.

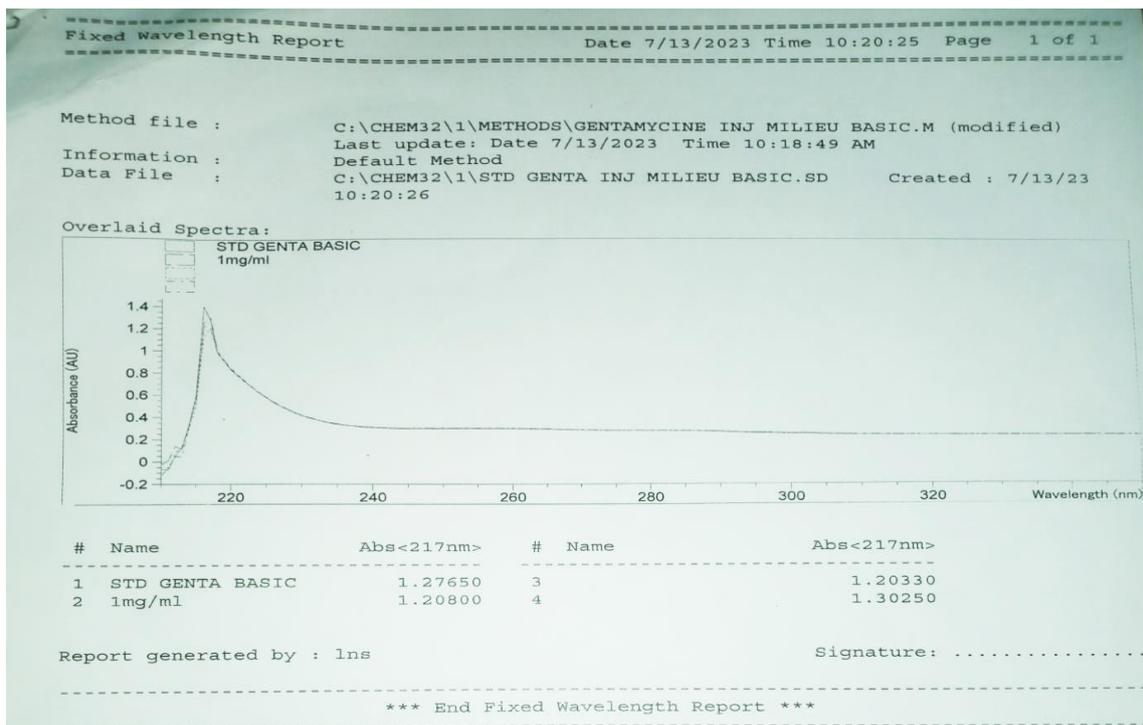


Figure 9: Spectre de dosage du standard

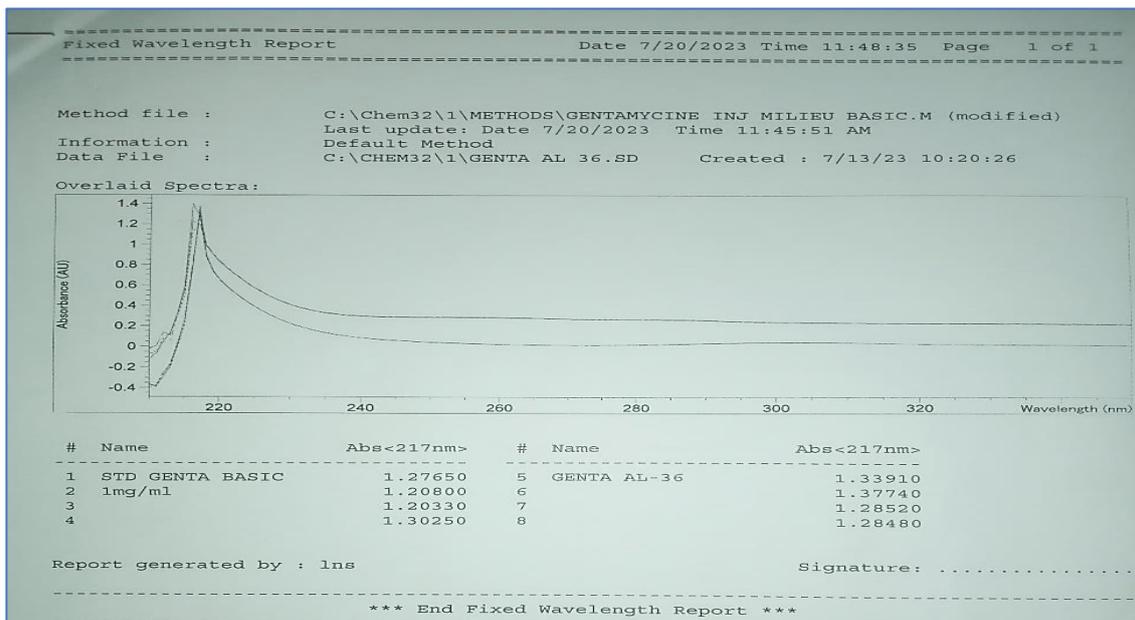


Figure 10: Spectre de dosage de l'échantillon AL-36

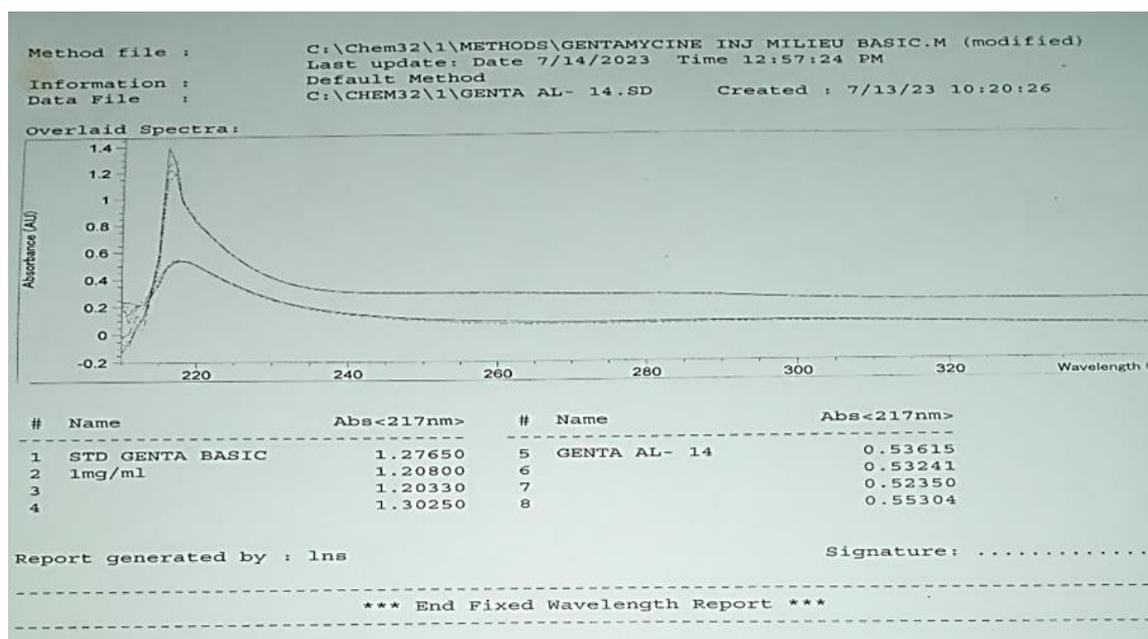


Figure 11: Spectre de dosage de l'échantillons AL-14

Tableau X: Répartition des échantillons selon la conformité du spectro Uv-visible par rapport au volume moyen

		Spectro uv visible		Totale
		Conforme	Non conforme	
VM	Conforme	34	17	51
	Non conforme	2	0	2
Totale		36	17	53

Les échantillons non conformes au volume moyen sont conformes au spectro Uv-visible.

Tableau XI: repartition des échantillons selon la conformité au spectro Uv-visible par rapport au pH

		Spectro uv visible		Totale
		Conforme	Non conforme	
pH	Conforme	35	13	48
	Non conforme	1	4	5
Totale		36	17	53

4 échantillons non conforme au pH sont non conforme au spectro Uv-visible.

Tableau XII: repartition des échantillons selon la conformité au volume moyen par rapport au pH

		VM		Totale
		Conforme	Non conforme	
pH	Conforme	46	2	48
	Non conforme	5	0	5
	Totale	51	2	53

Les échantillons non conformes au pH sont conformes au volume moyen.

Tableau XIII: Situation globale de non-conformité

Conformité Globale	Effectif	Pourcentage (%)
Conforme	33	62,0
Non conforme	20	38,0
Total	53	100

Globalement 20 échantillons sont non conformes soit 38%.

Tableau XIV: Répartition des échantillons selon la conformité par pays de provenance

Pays	Global		Totale
	Non conforme	Conforme	
Chine	14	21	35
Inde	5	4	9
Togo	1	8	9
Totale	20	33	53

La chine représente le pays avec le plus grand taux d'échantillons non conforme de prévenance soit 68,42%

Tableau XV: Répartition des échantillons selon leur statut d'enregistrement et conformité

AMM	Global		Totale
	Non conforme	Conforme	
Non valide	19	23	42
Valide	1	10	11
Totale	20	33	53

Globalement 19 échantillons non conforme avait leur AMM non valide soit 95%.

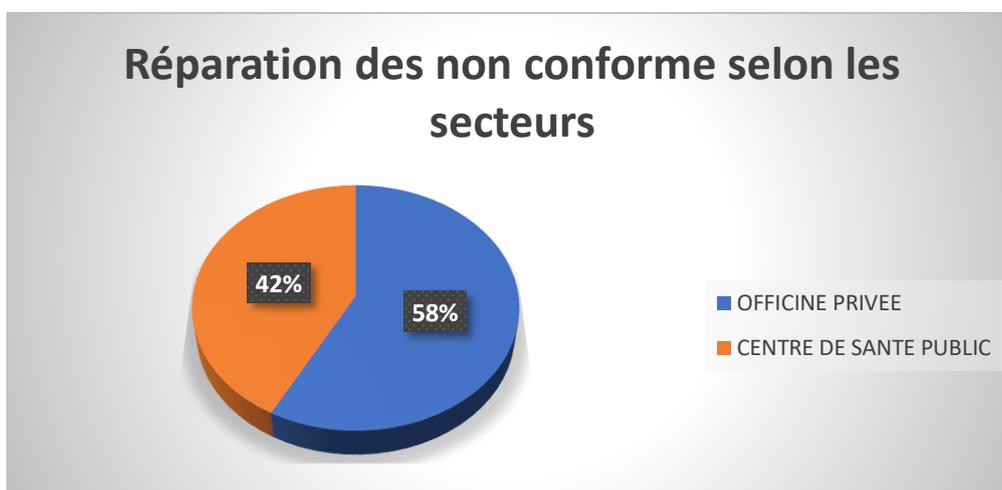


Figure 12: Répartition des échantillons non conforme selon le secteur de prélèvement

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI.COMMANTAIRE ET DISCUSSION

1. Limites de l'étude

Notre étude a porté sur tous les échantillons prélevés dans les structures de santé et Officine privée de Bamako pendant la période d'étude conformément au programme d'activité du LNS. Comme tout travail humain, le nôtre a été confronté à des insuffisances :

- L'indisponibilité du produit dans certains centres de santé ;
- Le refus catégorique de participer à l'étude de certaines structures ;
- Tous les réactifs n'étaient disponibles pour effectuer la méthode HPLC.

2. Synthèse des méthodes analytiques

Les différentes méthodes d'analyse utilisées pour cette étude étaient entre autres : Méthode physicochimiques et la qualité pharmaceutique.

2.1. Analyse physico-chimique

Tous les échantillons étaient conformes aux bonnes pratiques de fabrication lors de l'inspection de l'emballage et des étiquettes des emballages primaire et secondaire des différents échantillons utilisés pour l'analyse selon les spécifications de l'USP.

Les résultats obtenus pour l'analyse physico-chimique, le pH et la CCM ont été analysés par rapport aux spécifications USP et BP. Le pH du produit peut refléter le pH intrinsèque de l'ingrédient pharmaceutique actif. Dans cette étude, sur 53 échantillons 5 étaient non conformes au pH. Tous les échantillons étaient conformes à la CCM.

2.2. Analyse de la qualité pharmaceutique

Le volume moyen

Lors de notre étude, sur 53 échantillons 2 étaient non conforme par rapport au volume moyen selon les spécifications de la pharmacopée britannique relative à l'uniformité volumique des préparations à dose unique, qui se situent entre 90 et 110 %. Les causes de non-conformité étaient dues à volume moyen hors spécifications (supérieur ou inférieur au volume moyen).

La spectroscopie UV-Visible

C'est une méthode analytique quantitative et qualitative qui consiste à mesurer absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution. Elle demande beaucoup d'attention dans la dilution et le pipetage.

La méthode présentée est basée sur la capacité de la gentamicine à former des combinaisons complexes absorbant la lumière UV-Visible en milieu NaOH à 1N et à une concentration finale de 1 mg/mL de l'échantillon après dilution. Elle obéit à la loi de Lambert Beer, elle peut donc être utilisée pour déterminer le sulfate de gentamicine.

Dans cette optique la détermination de la teneur en principe actif a montré que 36 échantillons étaient conformes aux spécifications requises selon la norme de la pharmacopée Britannique avec une gamme de contenu médicamenteux allant de 90% à 110%. Les causes de non-conformité étaient dues à un sous dosage mais aussi à un ou surdosage en principe actif.

2.3. Qualité des données

Les échantillons non conformes ont fait l'objet d'un traitement OOS conformément à la procédure du laboratoire qui décrit la gestion des résultats hors spécifications. Toutes les données ont été soumises pour examen et approbation par les fonctions de contrôle qualité du laboratoire conformément à notre procédure de contrôle des dossiers techniques, qui décrit les dispositions spécifiques au certificat d'analyse et de contrôle requis avant l'approbation finale.

3. Synthèse des résultats

Au total 53 échantillons ont été prélevés ou réceptionnés puis analysés selon un protocole basé sur le risque parmi lesquels 33 étaient conformes et 20 non conformes. Ces échantillons étaient composés de sulfate de gentamicine dosés à 80 mg/2mL, 10 mg/mL, 40 mg/2mL et provenaient majoritairement du secteur privé avec un taux de 60,4% suivi du secteur public avec 39,6%. Ces résultats sont différents de ceux de *Dembélé et al.* qui ont trouvé 70% pour le secteur public et 30% pour le secteur privé lors d'une étude sur l'assurance qualité pharmaceutique du Diazepam injectable (34). Cette différence s'explique par la méthodologie utilisée.

La Chine représentait le plus grand pays de provenance des échantillons avec un taux de 66% suivi du Togo et l'Inde avec 17% chacun. Ces résultats sont différents de ceux de **Romain SIKA** selon son étude : Evaluation de la qualité du diazépam injectable prélevé dans les centres de santé et officines privées au mali en 2022 qui a obtenu l'Inde 65,1%, suivie de la France 21,1% et la Chine 13,8% (35). Ces résultats sont différents de ceux des PMS des dernières années (36–38). Cette différence pourrait s'expliquer par la différence de méthodologie.

Cette étude a révélé 79% des échantillons avaient leur AMM non valide. Ce résultat confirme celui de *Dembele et al.* qui ont aussi trouvé lors d'une étude sur l'assurance qualité pharmaceutique du Diazépam injectable que tous les échantillons de Diazépam injectable étaient non enregistrés ou AMM non valide (34). Cela pourrait expliquer le taux élevé de non-conformité obtenu au cours de notre étude qui est de 38% et de celle de *Dembele et al.* Ce résultat est aussi proche de celui du Groupe de travail sur la santé des enfants qui a trouvé un taux de non-conformité de 41% lors d'une étude internationale sur la qualité de la gentamicine injectable (39). Ce résultat pourrait s'expliquer par le non-respect du Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels et autres Produits de Santé (SDADME-PS).

Dans notre étude, le secteur privé représentait 58% des échantillons non-conformes et 42% du secteur public, ces résultats sont différents de ceux de Romain SIKA et SIDIBE qui ont constaté que 20% et 80% provenaient respectivement pour le secteur privé et le secteur public (13,35).

Les causes de non-conformité étaient dues à un sous dosage en principe actif, un surdosage en principe actif et/ou à un volume moyen ou un pH hors spécifications.

Parmi les échantillons non conformes 14 provenaient de la Chine 5 de l'Inde et 1 du Togo ce qui équivaut respectivement en termes de pourcentage à 70%, 25%, 5 %.

En outre la majorité des échantillons ayant un pH hors spécification étaient non conformes à la spectroscopie UV-visible. La spectroscopie UV-visible nous a révélé que certains échantillons conformes selon la CCM étaient non conformes. Ceci s'explique par le fait que la CCM est une méthode d'identification qui permet de détecter même des traces du principe actif, contrairement à la spectroscopie UV-visible qui est une méthode de quantification du principe actif.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1. CONCLUSION

La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé. L'utilisation de médicaments inefficaces, de mauvaise qualité et nocifs expose à un échec thérapeutique, une exacerbation de la maladie, une résistance aux médicaments et parfois même à la mort. Elle contribue également à réduire la confiance des consommateurs dans les systèmes de santé, les prestataires des soins, les fabricants et les distributeurs de produits pharmaceutiques.

Au terme de notre étude sur l'évaluation de la qualité de la gentamicine injectable dispensée dans les centres de santé et officines privées de Bamako, nous avons constaté que la non-conformité touche autant le secteur privé que le secteur public. Tous les échantillons prélevés étaient non enregistrés ou avaient leur AMM expiré et provenaient essentiellement de la Chine et de l'Inde.

Les causes de non-conformité étaient dues soit à un sous dosage en principe actif, un surdosage en principe actif et/ou à un volume moyen ou un pH hors spécifications.

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

2. RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail nous formulons les recommandations suivantes :

➤ AU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTÉ (LNS)

- Etendre cette étude à tout le pays pour un grand nombre d'échantillons.
- Envoyer systématiquement à la DPM les résultats d'analyse non conformes pour des mesures à prendre.
- Renforcer les capacités du LNS.

➤ DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MÉDICAMENT

- Veiller au respect du Schéma Directeur d'Approvisionnement des Médicaments Essentiels et autres Produits de Santé (SDADME-PS).
- Mettre en place un mécanisme de coordination d'alerte rapide et efficace entre les différents acteurs.
- Renforcer le contrôle post marketing des médicaments et autres produits de santé.
- Assurer la mise à jour régulière des données AMM des médicaments.

➤ À L'INSPECTION DE LA SANTÉ

- Veiller au respect des Bonnes Pratiques de Stockage des produits pharmaceutiques sur toute la chaîne de distribution.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Diop A, Sarr SO, Diop YM, Niang AA, Ndiaye B. [Control of the quality of cotrimoxazole medicines used in Senegal]. *Thérapie*. 1 sept 2008;63(5):405-8.
2. Étude de l'impact socioéconomique et sur la santé publique des produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/a-study-on-the-public-health-and-socioeconomic-impact-of-substandard-and-falsified-medical-products>
3. Access to medicines and vaccines.
4. Establishment of the African Medicines Agency: progress, challenges and regulatory readiness - PubMed [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685518/>
5. Appel GB, Neu HC. Gentamicin in 1978. *Ann Intern Med*. 1978;89(4):528-38.
6. Gres E. Pratiques de prescriptions des antibiotiques selon la classification AWARE chez les enfants de moins de cinq ans au niveau décentralisé et en milieu hospitalier en Afrique de l'Ouest (2021-2022).
7. mali_nap_2019_2023.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2024]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/nap-library/mali_nap_2019_2023.pdf?sfvrsn=a767a737_1&download=true
8. Draft_01_final_Manuel_SDADME_PS_2021 (3).docx.
9. Begert L. Le conditionnement des médicaments: un élément essentiel de protection des patients. :127.
10. Quelles sont les différentes dénominations des médicaments ? [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.weka.fr/sante/dossier-pratique/maitrise-des-risques-et-de-la-qualite-dt86/quelles-sont-les-differentes-denominations-des-medicaments-5225/>
11. Les différentes dénominations des médicaments et laquelle utiliser ? - Réussis ton IFSI [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://reussistonifsi.fr/denominations-medicaments/>
12. Pharmacie galénique _ Bonnes pratiques de fabrication des médicaments (PDFDrive.com).pdf.
13. SIDIBE OI. controle de qualité des médicaments antipaludiques dans 7 regions administratives du Mali. 2011;1-99.
14. MEDBOX | Médicaments Contrefaits - Guide pour l'élaboration de mesures visan... [Internet]. [cité 17 janv 2024]. Disponible sur:

- <https://www.medbox.org/document/medicaments-contrefaits-guide-pour-lelaboration-de-mesures-visant-a-eliminer-les-medicamentes-contrefaits#GO>
15. Substandard and falsified medical products [Internet]. [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>
 16. Qu'est ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
 17. Bryskier A. Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques. ELLIPSES; 1999.
 18. Byrn S, Clase K, Ekeocha Z, Masekela F. Product Information Report. 2022;(March).
 19. Plus M. Gentamicin Injection Job Aid to Assist with Laboratory Testing. 2023;(April).
 20. Budd E, Cramp E, Sharland M, Hand K, Howard P, Wilson P, et al. Adaptation of the WHO Essential Medicines List for national antibiotic stewardship policy in England: being AWaRe. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2019;74(11):3384-9.
 21. Emmanuel AS, Qualite CDE, Medicaments DES, Toliara DLE province DE. ANDRIANANTENAINTSOLO Samuel Emmanuel CONTROLE DE QUALITE DES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES DANS L'EX-PROVINCE DE TOLIARA Thèse de Doctorat en Médecine.
 22. Truchaud A, Cazaubiel M, Dik M, Le Neel T, et Lustenberge... - Google Scholar [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=Truchaud+A%2C+Cazaubiel+M%2C+Dik+M%2C+Le+Neel+T%2C+et+Lustenberger+P.+L%27assurance+qualité+%3A&btnG=
 23. TRS 986 - Annex 3: Système modèle d'assurance de la qualité de l'OMS pour les agences d'approvisionnement [Internet]. [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/trs-986-annex-3>
 24. Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS des produits pharmaceutiques: Grands principes [Internet]. [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/bonnes-pratiques-de-fabrication-pour-les-substances-actives-pharmaceutiques>
 25. for WEC on S. Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques : vingt-septième. 1980;

26. OMS G. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques. Recueil de directives et autres documents. v.1. 1998;
27. Tièmoko MD. Contrôle de qualité des médicaments antirétroviraux au Laboratoire National de la Santé du Mali. Univ Sci Tech Technol Bamako. 2011;88.
28. USP-NF <857> Ultraviolet-Visible Spectroscopy [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-4C5C1937-524A-4BED-95E7-384EDE3745E0_4_en-US?source=TOC
29. Ranger J. Les techniques de Contrôle Analytique adaptées à la lutte contre les médicaments de contrefaçon. 2015;109.
30. MEDRSPROD | Sample Size Calculator [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://pqmplustools.com/medrsprod/Home/VIEWoNLY/samplesizecalculator/lookup>
31. Evaluation de la qualité du diazepam injectable prélevé dans les centres de santé et officine privée au Mali 2022-2023.
32. Etude des médicaments non conformes au laboratoire national de la santé du 1^{er} janvier au 31 décembre 2016.
33. Medsafe. Gentamicin Injection Datasheet. 2019;(2):42020.
34. Pharmaceutical Quality Assurance of Diazepam Injection at the National Health Laboratory of Mali | International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical Science. 24 déc 2022 [cité 18 janv 2023]; Disponible sur: <https://ijpbms.com/index.php/ijpbms/article/view/215>
35. Sika KTJR. Evaluation de la qualité du diazepam injectable prélevé dans les centres de santé et officines privées au mali en 2022. [Internet] [Thesis]. USTTB; 2023 [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/12171>
36. Dembélé O, Coulibaly S, Dakouo J, Koumaré B. PRE- AND POST-MARKETING CONTROL OF DRUG QUALITY AT THE NATIONAL HEALTH LABORATORY, BAMAKO-MALI. *Univers J Pharm Res*. 15 janv 2022;
37. Dembele O, Coulibaly SM, Cissé BM, Cissé M, Dakouo J, Cissé NH, et al. Risk-Based Post-Marketing Surveillance (RB-PMS) of antimalarial drugs and maternal, neonatal and reproductive health (MNCH) in Mali. *J Drug Deliv Ther*. 7 mars 2022;12(2):6-10.
38. Risk-Based Post-Marketing Surveillance (RB-PMS2) of Antimalarial and MNCH drugs in Mali (PY2) | International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical Science. 27 sept 2022 [cité 30 mars 2023]; Disponible sur: <https://ijpbms.com/index.php/ijpbms/article/view/146>
39. Health C, Force T. medicines for newborn and child health for primary health care : pediatric amoxicillin and gentamicin. 2022;

ANNEXES

ANNEXES

Annexe I : Exemple de formulaire de collecte d'informations

	LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE
Exemple de formulaire de collecte d'informations pour une enquête sur la qualité de certains médicaments antipaludiques et médicaments Santé de la Reproduction, Maternelle, Néo-Natale et Infantile en circulation au Mali	

Code Unique de l'échantillon : _____

(Nom de la région/numéro d'identification de l'installation) (A: B)

Type de lieu de collecte : Privé : _____; Public: _____; ONG: _____

Nom du point de vente du médicament/ lieu/endroit où l'échantillon a été prélevé:

Adresse (avec numéro de téléphone, numéro de fax et adresse électronique, le cas échéant):

Nom du produit de l'échantillon: _____

Nom du (des) principe(s) pharmaceutique(s) actif(s) (DCI) avec le dosage: _____

Forme pharmaceutique (comprimé, gélule, poudre pour injection, etc.): _____

Taille de l'emballage, type et matériau d'emballage du récipient: _____

Numéro de batch/lot: _____

Date de fabrication: _____ Date d'expiration: _____

Statut réglementaire dans le pays, numéro d'enregistrement, le cas échéant: _____

Nom et adresse du fabricant: _____

Quantité collectée (nombre d'unités d'échantillonnage ou de récipients multidoses prélevés) : _____

Conditions de stockage/climatiques sur le site/point d'échantillonnage (température et humidité, l'indication des conditions pendant la journée uniquement est acceptable, commentaires sur l'adéquation des locaux où les produits sont stockés sur le site particulier pour l'information de la DPM _____

Anomalies, remarques ou observations pouvant être considérées comme pertinentes, le cas échéant :

Date du prélèvement de l'échantillon : _____

Nom et signature des échantillonneurs :

Nom et signature du Superviseur :

1. _____

2. _____

Note:

- ✓ Les échantillons prélevés doivent rester dans leur récipient d'origine, intact et non ouvert.
- ✓ Ce formulaire de collecte d'informations sur les échantillons doit toujours être conservé avec l'échantillon prélevé.
- ✓ Les procédures d'échantillonnage appropriées doivent être suivies.
- ✓ La base de données Excel doit être correctement remplie.

Annexe II :

No	Code de l'échantillons	Nom de marque	Fabricant	Numéro de lot	Pays de provenance	Statut d'enregistrement	Resultat
1	AL-01	Gentamicine	SINO PHARMACEUTICAL EQUIPEMENT CO.LTD	200548	Chine	AMM non valide	Pass
2	AL-02	Gentamicine	SINO PHARMACEUTICAL EQUIPEMENT CO.LTD	201148	Chine	AMM non valide	Pass
3	AL-03	Gentamicine	Tong Mei Laboratoire	90522	Togo	AMM non valide	Pass
4	AL-04	Gentamicine	SINO PHARMA	201148	Chine	AMM non valide	Pass
5	AL-05	Gentamicine	Kwality Pharmaceuticals ltd	N-16147	Inde	AMM non valide	Non conforme
6	AL-06	Gentamicine	NORTH CHINA Pharmaceutical	220340	Chine	AMM non valide	Pass
7	AL-07	Gentamicine	Tong Mei Laboratoire	90522	Togo	AMM valide	Non conforme
8	AL-08	Gentamicine	Tong Mei Laboratoire	140720	Togo	AMM valide	Pass
9	AL-09	Gentamicine	NORTH CHINA Pharmaceutical	220340	Chine	AMM non valide	Pass
10	AL-10	Gentamicine	NORTH CHINA Pharmaceutical	220340	Chine	AMM non valide	Pass
11	AL-11	Gentamicine	Farmasino pharmaceutical	FS210107	Chine	AMM non valide	Pass
12	AL-12	Gentamicine	NORTH CHINA Pharmaceutical	220340	Chine	AMM non valide	Pass
13	AL-13	Gentamicine	NORTH CHINA Pharmaceutical	220340	Chine	AMM non valide	Pass
14	AL-14	Gentamicine	Pharma international	P200905	Chine	AMM non valide	Non conforme
15	AL-15	Gentamicine	Tong Mei Laboratoire	90522	Togo	AMM Valide	Pass
16	AL-16	Gentamicine	NORTH CHINA Pharmaceutical	220340	Chine	AMM non valide	Pass
17	AL-18	Gentamicine	Tong Mei Laboratoire	90522	Togo	AMM valide	Pass
18	AL-19	Gentamicine	Pharma international LTD	P200905	Chine	AMM non valide	Non conforme
19	AL-20	Gentamicine	Guizhou Tiandi pharmaceutical	211034	Chine	AMM non valide	Non conforme
20	AL-21	Gentamicine	NASBIC CORPORATION GROUP CO,LTD	210213	China	AMM non valide	Non conforme
21	AL-22	Gentamicine	Tong Mei Laboratoire	90522	Togo	AMM valide	Pass
22	AL-23	Gentamicine	Humanwell pharma mali	201126	Chine	AMM non valide	Pass
23	AL-24	Gentamicine	Humanwell pharma mali	200697	Chine	AMM non valide	Non conforme
24	AL-25	Gentamicine	SINO PHARMACEUTICAL EQUIPEMENT CO.LTD	200548	Chine	AMM non valide	Non conforme
25	AL-26	Gentamicine	Trading private limited	S210245	Inde	AMM valide	Pass

26	AL-27	Gentamicine	Tianjin king york group hubei	210528	Chine	AMM non valide	Non conforme
27	AL-28	Gentamicine	Tianjin king york group hubei	210528	Chine	AMM non valide	Non conforme
28	AL-29	Gentamicine	Farmasino pharmaceutical	FS210107	Chine	AMM non valide	Pass
29	AL-30	Gentamicine	Humanwell pharma mali	210447	Chine	AMM non valide	Non conforme
30	AL-31	Gentamicine	Guizhou Tiandi pharmaceutical	211034	Chine	AMM non valide	Non conforme
31	AL-32	Gentamicine	NORTH CHINA Pharmaceutical	220340	Chine	AMM non valide	Pass
32	AL-33	Gentamicine	NORTH CHINA Pharmaceutical	220340	Chine	AMM non valide	Pass
33	AL-17	Gentamicine	Trading private limited	S210245	Inde	AMM valide	Pass
34	AL-34	Gentamicine	Tong Mei Laboratoire	90522	Togo	AMM valide	Pass
35	AL-35	Gentamicine	Farmasino pharmaceutical	FS210107	Chine	AMM non valide	Pass
36	AL-36	Gentamicine	BENLEX TRADING PVT LTD	220456	Inde	AMM non valide	Pass
37	AL-37	Gentamicine	NORTH CHINA Pharmaceutical	220340	Chine	AMM non valide	Pass
38	AL-38	Gentamicine	DEVLIFO CORPORATION	31D22001	Inde	AMM non valide	Non conforme
39	AL-39	Gentamicine	Tianjin king york group hubei	210528	Inde	AMM non valide	Non conforme
40	AL-40	Gentamicine	NORTH CHINA Pharmaceutical	20210303	Chine	AMM non valide	Pass
41	AL-41	Gentamicine	SHAN DONG YIKANG PHARMACEUTICAL	210107	chine	AMM non valide	Pass
42	AL-42	Gentamicine	Farmasino pharmaceutical	FS210207	Chine	AMM non valide	Pass
43	AL-43	Gentamicine	Tong Mei Laboratoire	90522	Togo	AMM valide	Pass
44	AL-44	Gentamicine	Tianjin king york group hubei	210528	Chine	AMM non valide	Non conforme
45	AL-45	Gentamicine	SHAN DONG YIKANG PHARMACEUTICAL	20210303	Chine	AMM non valide	Pass
46	AL-46	Gentamicine	Farmasino pharmaceutical	FS210107	Chine	AMM non valide	Pass
47	AL-47	Gentamicine	Tianjin king york group hubei	210528	Chine	AMM non valide	Non conforme
48	AL-48	Gentamicine	Tong Mei Laboratoire	90522	Togo	AMM valide	Pass
49	AL-49	Gentamicine	CHINA NATIONAL PHARMACEUTICAL GROUP	201148	chine	AMM non valide	Pass
50	AL-50	Gentamicine	Kwality Pharmaceuticals ltd	N-16147	Inde	AMM non valide	Non conforme
51	23-0013	Gentamicine	ACCELIUS GLOBAL	EL2201	Inde	AMM non valide	Non conforme
52	22-0354	Gentamicine	Kwality Pharmaceuticals ltd	N-19719	Inde	AMM non valide	Non conforme
53	23-0255	Gentamicine	Humanwell pharma mali	101220702	Chine	AMM non valide	Non conforme

Annexe III : FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : DAKOUO

PRÉNOM : Mawé Albert

Titre de la thèse :

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE LA GENTAMICINE INJECTABLE DISPENSÉE DANS LES CENTRES DE SANTÉ ET OFFICINES PRIVÉES DE BAMAKO.

Ville de Soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie.

Tel : 00223 73334495

E-MAIL : mawelbertdakouo@gmail.com

Secteur d'intérêt : contrôle de qualité, réglementation pharmaceutique, santé publique.

Résumé de la thèse

La gentamicine est un antibiotique aminoglycoside produit par *Micromonospora echinospora*. C'est un inhibiteur bactéricide de la synthèse des protéines. Elle est généralement utilisée en traitement curatif en association avec les bêta-lactamines. Elle peut être prescrite en monothérapie dans certaine situation clinique, notamment dans le traitement d'infection bactérienne à Gram Négatif.

Cependant pour garantir le succès thérapeutique, il est indispensable d'utiliser des médicaments de qualité dans le contexte actuel où planent les spectres de médicaments de qualité inférieure, sous-standards et falsifiés des médicaments essentiels multisources.

L'objectif général de ce travail était d'évaluer la qualité de la gentamicine injectable vendue dans les centres de santé et officines privées de Bamako.

A cet effet 53 échantillons ont été prélevés dont 32 échantillons du secteur privé et 21 du secteur public soit respectivement 60,4% et 39,6%. Tous les échantillons prélevés étaient non enregistrés ou avaient leur AMM expiré et provenaient essentiellement de la Chine et de l'Inde. Après analyse 20 échantillons étaient non conformes aux spécifications requises. Les causes de non-conformité étaient dues soit à un sous dosage en principe actif, un surdosage en principe actif et/ou à un volume moyen ou un pH hors spécifications.

Les résultats soulèvent clairement la question de l'enregistrement systématique des médicaments avant leur mise sur le marché, le respect du Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels et autres Produits de Santé mais aussi l'importance du contrôle continu de la qualité et de la surveillance post-commercialisation des médicaments pour assurer la santé et garantir l'accès à des médicaments de qualité pour la santé et le bien-être des populations.

Mots clés : Contrôle Qualité, Gentamicine, Bamako.

Abstract

Gentamicin is an aminoglycoside antibiotic produced by *Micromonospora echinospora*. It is a bactericidal inhibitor of protein synthesis. It is generally used as a curative treatment in combination with beta-lactams. It can be prescribed as monotherapy in certain clinical situations, particularly in the treatment of Gram-Negative bacterial infections.

However, to guarantee therapeutic success, it is essential to use quality medicines in the current context where the spectrum of substandard, substandard and falsified medicines of essential multi-source medicines hovers.

The general objective of this work was to evaluate the quality of injectable gentamicin sold in health centers and pharmacies in Bamako.

For this purpose, 53 samples were taken, including 32 samples from the private sector and 21 from the public sector, which is equivalent 60.4% and 39.6% respectively. All samples taken were unregistered or had expired marketing authorization and came mainly from China and India.

After analysis, 20 samples did not comply with the required specifications. The causes of non-compliance were due to either an underdosage of active ingredient, an overdose of active ingredient and/or an average volume or pH outside specifications.

The results clearly raise the question of the systematic registration of medicines before they are placed on the market, compliance with the Master Plan for the Supply and Distribution of Essential Medicines and other Health Products but also the importance of continuous quality control and post-marketing surveillance of medicines to ensure health and guarantee access to quality medicines for the health and well-being of populations.

Keywords: Quality Control, Gentamicin, Bamako.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !