

Ministère de l'Enseignement Supérieure

République du Mali

Et de la Recherche Scientifique

Université de Bamako



Un Peuple – Un But – Une Foi

Faculté de Pharmacie



Année Universitaire 2017/2018

Thèse N°...../20..

THESE

**ETUDE DES MEDICAMENTS NON-CONFORMES AU
LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE DU 1^{ER} JANVIER AU 31
DECEMBRE 2016**

Présentée et soutenue publiquement le .././20..

Par

Monsieur Jacques Lassine KOUMARE

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Ababacar I. MAIGA

Membres: Dr Seydou Moussa COULIBALY

Dr Dougoutigui Job TANGARA

Co-directeur : Dr Hamadoun Abba TOURE

Directeur de thèse : Pr Benoit Yaranga KOUMARE

DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce présent travail :

- **à mon père :** Henry Koumaré

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

- **à ma mère :** Kadiatou Traoré

Votre souci constant pour notre réussite fait de vous une mère exemplaire. Soyez comblés de ce modeste travail, qui est le fruit de votre bénédiction de tous les jours ;

- **à mon oncle :** Benoit Y. Koumaré

Très cher tonton, je ne cesserai jamais de te remercier pour tes conseils et ta grande générosité. Tu as été plus qu'un oncle pour moi, merci pour tous les sacrifices consentis à mon encadrement. Que Dieu te prête longue vie pour qu'on puisse cheminer ensemble le chemin de la réussite. Que le seigneur t'apporte santé, bonheur et longévité ;

- **à ma Tante :** Adèle Traore

Pour tes précieux conseils et tes soutiens moraux qui n'ont jamais fait défaut. Ce travail est l'expression de ma reconnaissance envers toi. Que Dieu t'accorde long vie ;

- **à mes frères et sœur**

Je sais la fierté que vous affichez à mon égard, je tiens donc à vous exprimer mes sentiments fraternels ;

- **à mes cousins et cousines**

Que ce travail soit pour nous un moteur de consolidation du lien de sang qui nous unit.

REMERCIEMENTS

Je rends grâce á DIEU le père tout puissant, créateur de toutes choses, Saint est son nom ;

A notre Sainte Mère MARIE et a JESUS CHRIST notre sauveur.

Mes remerciements vont particulièrement :

- **aux personnels du Laboratoire National de la Santé, particulièrement du service contrôle de qualité des médicaments :**

Merci pour votre gentillesse, vos encouragements, votre disponibilité. Merci pour tous les bons moments que nous avons passé ensemble ;

- **aux Enseignants de la FAPH :**

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

- **a mes camarades de la promotion Pr N'GOLO DIARRA à la FAPH :**

Pour tout ce que nous avons partagé durant ces six petites années, toute ma reconnaissance ;

- **A Tout le personnel de l'officine Baba Diarra ;**
- **A mes Tontons et Tantis ;**
- **A tout mes amis et connaissance .**

Je réitère mes remerciements les plus chaleureux.

- **A Dr DIALLO Tidiane**

Cher maitre, je vous serai toute ma vie reconnaissant, de m'avoir aidé pour la réalisation du présent travail. Je suis très heureux de pouvoir vous exprimer ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir. Je demande à DIEU de vous bénir avec toute votre famille. Merci cher maitre.

**HOMMANGE AUX
MEMBRES DU
JURY**

A notre Maitre et Président du jury

Pr Ababacar I. MAIGA

- ❖ **Professeur titulaire en Toxicologie à la Faculté de Pharmacie.**
- ❖ **Vice Doyen de la Faculté de Pharmacie.**
- ❖ **Ancien Directeur Adjoint de la DPM.**
- ❖ **Ancien Chef de service de la Pharmacie Hospitalière du Point G.**

Cher maître, nous vous remercions d'avoir accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vous nous faites honneur en acceptant de juger ce travail. Nous avons eu le privilège de suivre vos cours : votre compétence, votre rigueur scientifique font de vous un maître admiré par tous les élèves que nous sommes.

Cher maître, nous vous prions d'accepter le témoignage de nos sentiments les plus distingués et les plus respectueux.

A notre Maitre et Juge

Dr Seydou Moussa COULIBALY

- ❖ **Directeur Général Adjoint du Laboratoire National de la Santé.**
- ❖ **Attaché de recherche.**
- ❖ **Ancien Chef de service de la pharmacie hospitalière du Centre Hospitalo-universitaire du Point G.**

Cher maitre, nous avons été honorés de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de faire partie du jury. Cher Maître votre simplicité nous a beaucoup impressionnés. Veuillez accepter l'expression de notre profonde admiration.

A notre Maitre et Juge

Dr Dougoutigui Job TANGARA

- ❖ **Pharmacien analyste.**
- ❖ **Chef de service contrôle qualité des médicaments au LNS.**
- ❖ **Assistant chercheur ; en chimie analytique à la faculté de Pharmacie.**

Cher maitre, merci pour vos précieux conseils et de m'avoir fait partager vos connaissances et votre expérience. Merci pour votre disponibilité, vos encouragements et votre gentillesse. Votre présence au sein de ce jury me touche particulièrement.

A notre Maitre et Co-Directeur de Thèse

Dr Hamadoun Abba TOURE

- ❖ **Maitre Assistant en Chimie Analytique/ Bromatologie à la Faculté de Pharmacie.**

Cher maître, merci d'avoir accepté de co-diriger ce travail malgré vos multiples occupations. Vous nous avez impressionné par votre abord facile, votre simplicité et votre souci pour le travail bien fait. Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre Maitre et Directeur de Thèse

Pr Benoît Yaranga KOUMARE

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

Cher Maitre, tout au long de ce travail, nous avons été sensibles à qualités exceptionnelles et remarquables.

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

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

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

Veillez agréer, cher Maître, l'expression de nos sentiments le plus respectueux.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	16
OBJECTIFS DE L'ETUDE	20
➤ Objectif général.....	20
➤ Objectifs spécifiques	20
I. GENERALITES.....	22
1. Données essentielles sur le médicament et les éléments constitutifs du médicament.....	22
1.1. Données essentielles sur le médicament.....	22
1.2. Les éléments constitutifs du médicament	24
1.3. La date de péremption d'un médicament.....	26
1.4. Lot et numéro de lot d'un médicament.....	26
2. Contrôle de qualité des médicaments.....	26
2.1. Définition du contrôle de qualité	26
2.2. Objectifs du contrôle de qualité	27
2.3. Principes du contrôle de qualité.....	27
2.4. Assurance qualité des médicaments.....	27
2.5. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)	27
2.6. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	28
2.7. Normes de qualité des médicaments.....	28
3. Techniques d'analyse des médicaments.....	28
3.1. Examen visuel	28
3.2. Contrôle de l'étiquetage.....	29
3.3. Essais.....	30
3.4. Identification des médicaments.....	34
3.5. Dosage des médicaments	40
4. Etudes monographiques de quelques médicaments dans certaines classes thérapeutiques étudiées	46
4.1. Les antipaludiques.....	46
4.2. Les antibiotiques	57

4.3. Les antalgiques.....	62
II. METHODES ET MATERIEL	65
II.1. Méthodes	65
II.1.1. Type et période de l'étude	65
II.1.2. Cadre de l'étude.....	65
II.1.3. Critères d'inclusion	66
II.1.4. Critères de non inclusion.....	66
II.1.5. Echantillonnage	67
II.1.6. Traitement, Analyse et Interprétation des données	67
II.1.7. Méthodes de contrôle qualité des médicaments.....	68
II.1.8. Essais	68
II.1.9. Dosage	69
II.2. Matériels	70
II.2.1. Equipements	70
II.2.2. Normes de non-conformité.....	72
III. RESULTATS	74
IV. COMENTAIRES ET DISCUSSIONS DES RESULTATS	84
1. Synthèse des méthodes d'analyse.....	84
2. Limite d'étude.....	84
3. Synthèse des résultats	85
3.1. Qualité et classes pharmacologiques	86
3.2. Qualité et formes galéniques.....	86
3.3. Qualité et région de prélèvement	87
3.4. Qualité et Continent d'origine du fabricant.....	87
3.5. Qualité et contrôle avant ou après commercialisation.....	87
3.6. Qualité et Circuit de distribution/prélèvement.....	88
V. CONCLUSION ET RECOMMANDATION	90
V.1. CONCLUSION	90
V.2. RECOMMANDATIONS.....	90
ANNEXE.....	97

LISTES DES FIGURES

FIGURE 1: Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono faisceau.....	37
FIGURE 2: Dosage chimique (titration).....	42
FIGURE 3: Principe de fonctionnement de CLHP.....	44
FIGURE 4 : Structure chimique de Quinine.....	48
FIGURE 5 : Structure chimique de Sulfadoxine.....	51
FIGURE 6 : Structure chimique de Pyriméthamine.....	52
FIGURE 7 : Structure chimique d'artemether.....	55
FIGURE 8 : Structure chimique de Luméfantrine.....	57
FIGURE 9 : Structure chimique d'Amoxicilline.....	58
FIGURE 10 : Structure chimique d'Erythromycine.....	59
FIGURE 11 : Structure chimique de trimethoprime.....	61
FIGURE 12 : Structure chimique de sulfaméthoxazole.....	61
FIGURE 13 : Structure chimique d'Aspirine.....	63
FIGURE 14 : Structure chimique du paracétamol.....	64
FIGURE 15: La répartition des échantillons non conforme selon la région de provenance.....	80
FIGURE 16: La répartition des échantillons non conforme selon la classe thérapeutique.....	81

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I: Uniformité de masse des comprimés.....	31
TABLEAU II: Uniformité de masse pour gélules et poudre.....	32
TABLEAU III: Temps maximal de désagrégation des comprimés et gélules..	33
TABLEAU IV: Répartition des échantillons selon le lieu de prélèvement.....	76
TABLEAU V: Répartition des échantillons selon les continents et les pays fabricants.....	77
TABLEAU VI: La répartition des échantillons avant ou après commercialisation.....	77
TABLEAU VII: Répartition des échantillons selon la classe thérapeutique....	78
TABLEAU VIII: La répartition des échantillons selon leur qualité.....	78
TABLEAU IX: La répartition des échantillons non conforme selon le pays fabriquant.....	79
TABLEAU X: La répartition des échantillons non conforme selon le laboratoire de fabricant affiché sur le conditionnement.....	79
TABLEAU XI : La répartition des échantillons non conforme selon le site de prélèvement.....	79
TABLEAU XII: La répartition des médicaments selon la source de non conformité et la forme galénique.....	81
TABLEAU XIII: La répartition des médicaments selon la source de non- conformité et la classe thérapeutique.....	82
TABLEAU XIV: La répartition des médicaments selon la source de non conformité et avant ou après commercialisation.....	82
TABLEAU XV: La répartition des médicaments selon la source de non conformité et le pays fabricant.....	83

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

A : Absorbance

AIN : Anti Inflammatoire Non stéroïdienne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AO : Appel d'Offre

ARV : Anti Retro Viraux

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

C : Concentration

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

Cm : Centimètre

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CSCoM : Centre de santé communautaire

CTA : Combinaison Thérapeutique a base d'Artemisininine

DCI : Dénomination Commune Internationale

DNS : Direction Nationale de la Santé

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

DV : Dépôt de Vente

ECB : Electrophorèse Capillaire Budget

EPST : Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique

HCNLS: Haut Conseil National de Lutte contre le Sida

HPLC : Chromatographie Liquide à haute Performance

I : Intensité

IS : Inspection de la Santé

IV : Intra Veineuse

L : longueur

LNS : Laboratoire National de la Santé

Log : logarithme népérien

LP : Libération prolongée

ml: millilitre

MRTC: Malaria Research and Training Center

nm : nanomètre

OMP : Office Malien de Pharmacie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

P-RM : Présidence de la République du Mali

PSI : Population Service International

RF : Facteur de Rétention

T : transmittance

UMPP : Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques

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

UV : Ultra-violet

µm : micromètre

Ø : diamètre

% : Pourcentage

INTRODUCTION

INTRODUCTION

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

Un médicament non conforme est un médicament qui présente certains écarts par rapport aux spécifications requises par le dossier d'enregistrement approuvé par l'autorité d'enregistrement et/ou aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur dans le pays d'enregistrement [3]. Normalement, chaque médicament doit respecter les standards de qualité et les spécifications associées. Ces standards et spécifications sont analysés et évalués par l'autorité nationale de réglementation avant que le produit ne soit autorisé pour la commercialisation (Autorisation de Mise sur le Marché).

L'Organisation Mondiale de la Santé estime que 25% de médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou sont de qualités inférieures. Parmi les médicaments contrefaits découverts, de nombreux cas ont montré des effets nocifs pour la Santé et dans d'autres cas extrêmes, l'aggravation des pathologies traitées [40].

D'après les autorités sanitaires américaines, un médicament sur dix vendus dans le monde serait un faux [1]. Les pays Africains sont parmi les plus touchés par le problème de la contrefaçon des médicaments.

On évolue à 30% des médicaments non conformes qui circulent en Afrique. Cette gravité de la situation s'explique par les conditions favorables aux contrefacteurs et surtout par les nombreuses difficultés auxquelles sont confrontés les pays africains sur le plan sanitaire. Le cas du Nigeria semble préoccupant, et ce pays est présenté comme le géant de la contrefaçon en

Afrique. Selon certaines estimations, les produits falsifiés représenteraient près de 50% des médicaments vendus dans ce pays [10]. Il est alors évident que les pays voisins du Nigeria, seront inondés par les médicaments contrefaits.

De ce fait en 1995, lors d'une épidémie de méningite au Niger, un faux vaccin a été distribué à plus de 50.000 personnes, selon l'OMS. Au total, 2500 d'entre elles sont mortes de cette pathologie, suite à l'usage d'une prévention inefficace. En 2009, un sirop toxique contre la toux a fait plusieurs dizaines de morts au Nigeria. Et, aussi en 2011, au Kenya, 3000 malades ont aussi été concernés par la prise de médicaments antirétroviraux falsifiés [1].

Selon une autre étude menée au Mali en 2011 par Sidibé sur la qualité des médicaments antipaludiques ; Il trouva 7,04% de non conforme sur les 810 lots analysés [42].

La contrefaçon des médicaments est une réalité inquiétante du fait de son ampleur et de sa gravité aussi bien sur le plan socio-économique que sur le plan de la santé publique. Ce phénomène s'explique par le fait que nombreux de nos pays en développement ne disposent pas d'industries pharmaceutiques adéquates, dépendent principalement des importations. En plus, ces pays ne sont pas dotés de bons systèmes d'assurance qualité d'où le risque d'être approvisionnés par des produits de mauvaise qualité.

En conséquence, il est nécessaire de mettre en place des mesures préventives et correctives pour assurer la disponibilité des médicaments de bonne qualité et sans risque pour la santé de la population. La garantie de qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé, car un produit de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un pays donné. D'où la nécessité d'avoir des médicaments de qualité et un système de gestion de tous les médicaments analysés qui sont confirmés non conformes.

Dans cette optique, nous avons décidé d'inscrire notre étude, dont l'intitulé est l'Etude des médicaments non conformes au Laboratoire National de la Santé du 1^{er} Janvier au 31 Décembre 2016.

OBJECTIFS

OBJECTIFS DE L'ETUDE

➤ Objectif général

Etude d'une évaluation rétrospective des résultats des médicaments non conformes réceptionnés au Laboratoire National de la Santé du Mali du 1^{er} Janvier 2016 au 31 Décembre 2016.

➤ Objectifs spécifiques

- Déterminer la proportion des médicaments testés selon la classe pharmacologique, le laboratoire de fabrication et l'origine de prélèvement.
- Donner le profil des médicaments non conformes selon la forme galénique, la classe pharmacologique, l'origine de prélèvement et le laboratoire de fabrication.

GENERALITES

I. GENERALITES

1. Données essentielles sur le médicament et les éléments constitutifs du médicament

1.1. Données essentielles sur le médicament

1.1.1. Définition du médicament

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

1.1.2. Définition du médicament essentiel

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

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

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

1.1.3. Définition du médicament générique

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

1.1.4. Dénomination commune internationale

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

1.1.5. Définition de la spécialité ou nom de marque

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

1.1.6. Définition du médicament magistral

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

1.1.7. Définition du médicament contrefait

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

Ne pas confondre contrefaçons et malfaçons :

Le médicament contrefait se caractérise par la présence d'informations erronées véhiculées par l'emballage, l'étiquetage ou le comprimé lui-même. La tromperie doit porter sur l'identité ou la source du médicament et doit avoir été commise volontairement. L'acte délibéré de falsification est difficile à prouver, il représente l'obstacle principal dans l'identification d'une contrefaçon sachant que le critère de qualité ne suffit pas.

Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré qualité ne suffit pas. Cette notion de « volonté à frauder » permet de distinguer les contrefaçons des malfaçons. Les malfaçons ne satisfont pas aux exigences des pharmacopées de référence (européenne, britannique, américaine...) parce que les moyens employés à la fabrication sont insuffisants (ressources humaines, équipements...) ou parce que les matières premières ne sont pas standards. Le non respect des bonnes pratiques de fabrication ne signifie pas que le fabricant a délibérément élaboré un « faux » ou un « mauvais

» médicament : le médicament non conforme n'est donc pas systématiquement une contrefaçon et réciproquement.

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

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

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

1.2. Les éléments constitutifs du médicament

Le médicament est constitué de trois éléments principaux : le PA, les excipients et les conditionnements.

1.2.1. Définition du principe actif d'un médicament

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

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

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

1.2.3. Conditionnement ou emballage et la conservation des médicaments

1.2.3.1. Conditionnement ou emballage des médicaments

Il existe deux types de conditionnement

- Le conditionnement primaire

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

- Le conditionnement secondaire

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

1.2.3.2. Définition de la conservation du médicament

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

-Des agents physiques

Il s'agit surtout de la chaleur et de la lumière qui provoquent des transformations des molécules. Pour les liquides, gélules ou comprimés enrobés pour les poudres).

- Agents chimiques

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

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

1.3. La date de péremption d'un médicament

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

1.4. Lot et numéro de lot d'un médicament

1.4.1. Lot d'un médicament

Quantité d'un médicament qui est fabriquée au cours d'un cycle donné de fabrication.

La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

1.4.2. Numéro de lot d'un médicament

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

2. Contrôle de qualité des médicaments

2.1. Définition du contrôle de qualité

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

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

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

2.2. Objectifs du contrôle de qualité

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

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

2.3. Principes du contrôle de qualité

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

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

2.4. Assurance qualité des médicaments

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

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

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

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

Ces risques sont essentiellement de deux types :

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

2.6. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

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

2.7. Normes de qualité des médicaments

Les spécifications comportent un ensemble de normes judicieusement choisies et assorties de méthodes d'analyse pouvant être utilisées pour évaluer l'intégrité des médicaments ou formes pharmaceutiques et des matières premières. Pour s'assurer de l'uniformité de tous les lots d'un médicament présenté sous une ou plusieurs formes, il est nécessaire d'établir une norme appropriée pour l'identité, la pureté, la teneur, le comportement et d'autres caractéristiques. C'est le strict respect de ces normes qui permet d'obtenir la qualité souhaitée [25].

3. Techniques d'analyse des médicaments

3.1. Examen visuel

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

Mode opératoire

Retirez au moins 20 comprimés ou 20 capsules de leur conditionnement et examinez-les visuellement. Ils ne doivent pas être endommagés. La surface doit

être lisse et généralement de couleur uniforme. Une instabilité physique peut se manifester par les signes suivants :

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

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

3.2. Contrôle de l'étiquetage

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

Mode opératoire

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

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

3.3. Essais

3.3.1. Uniformité de masse

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

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

Mode opératoire : Cas des comprimés

Peser individuellement 20 unités ou pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminer la masse moyenne.

La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau ci- dessous [23].

Tableau I: Uniformité de masse pour les comprimés

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

Source : Pharmacopée Européenne, 4ème édition 2002

Dans le cas des gélules : On opère comme suit :

- Peser une gélule pleine ;

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

Tableau II : Uniformité de masse pour gélule et poudre

Forme Pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart en pourcentage	Nombre de Comprimés
Gélules, granulés non enrobés et poudre (en unité de prise)	Moins de 300 mg	± 10,0	Minimum 18
		± 20,0	Maximum 2
	Plus de 300 mg	± 7,5	Minimum 18
		± 15,0	Maximum 2

Source : Pharmacopée Européenne ,4ème édition, 2002.

3.3.2. Volume moyen

Préparations liquides

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

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

Préparations semi-solides

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

3.3.3. Test de désagrégation

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

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

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

Tableau III: Temps maximal de désagrégation

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

Source : Pharmacopée Européenne, 4ème édition 2002

3.3.4. Détermination du pH

- Verser environ 50ml de la solution tampon, pH 4,0 dans un bêcher.

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

3.3.5. Limpidité et couleur de la solution

Limpidité de la solution

Dans les tubes à essai à fond plat comparables de 15 à 25 mm de diamètre intérieur en verre neutre sans couleur et transparent, placer assez de solution à analyser et la suspension appropriée de référence fraîchement préparée de façon que les tubes à essai, soient remplis à une profondeur de 40mm. Cinq(5) minutes après la préparation de la suspension de référence, comparer les contenus des tubes à essai contre un fond noir en observant dans une lumière du jour diffuse dans l'axe vertical des tubes.

Couleur de la solution

➤ Méthode I

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

➤ Méthode II

On utilise des tubes à essai identiques de verre neutre, sans couleur et transparent, à fond plat et un diamètre interne de 15 à 25 mm, comparer une couche de 40 mm du liquide à examiner avec une couche de 40mm d'eau ou de

solvant ou de la solution référence prescrite dans la monographie. Examiner les colonnes de liquide dans la lumière du jour diffuse en observant vers le bas dans l'axe vertical des tubes contre un fond blanc [23].

3.4. Identification des médicaments

3.4.1. Spectrophotométrie dans l'UV/visible

Rappel théorique sur le spectrophotomètre UV/visible

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

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

Principe

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

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

On parle aussi de transmittance dont la relation définie par:

$$T = \frac{I}{I_0} \quad \text{C'est à dire que} \quad A = -\log T$$

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

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

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

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

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

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

l (en m) est la longueur du trajet optique

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

Selon la loi de B er-Lambert, l'absorbance est additive (mais non la transmittance).

Ainsi, pour une solution contenant plusieurs espèces absorbantes, l'absorbance de la solution est la somme de leurs absorbances. Pour n espèces absorbantes :

$$A = \sum_{i=1}^n A_i(\varepsilon_{\lambda_i}, l=1\text{cm}, c_i) = \varepsilon_{\lambda_1} l c_1 + \varepsilon_{\lambda_2} l c_2 + \dots + \varepsilon_{\lambda_n} l c_n$$

Domaine UV-visible de la spectrophotométrie

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

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

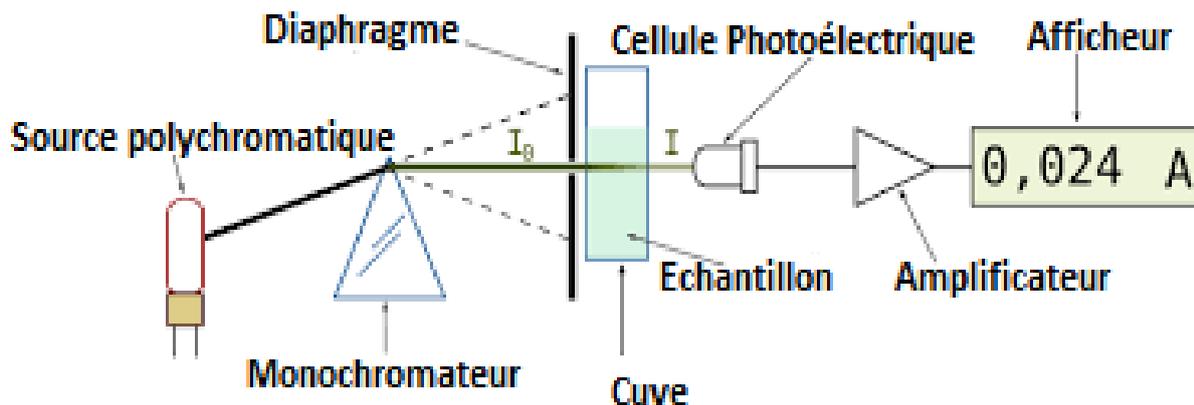


FIGURE 1: Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono faisceau.

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

La lumière monochromatique incidente d'intensité I_0 traverse alors une cuve contenant la solution étudiée et l'appareil mesure l'intensité I de la lumière transmise.

La valeur affichée par le spectrophotomètre est l'absorbance à la longueur d'onde étudiée.

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

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

Limites

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

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

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

Plus la densité du soluté est importante, plus le faisceau de lumière incident sera réfracté avec une valeur donnée. Cette tendance est normalement infime mais devient plus prononcée avec les hautes concentrations. Ainsi la réfraction réduit l'intensité de la lumière transmise et l'instrument indique faussement une absorbance plus élevée.

Généralement, ce phénomène peut être évité en travaillant avec des concentrations inférieures à 0,01 mol/l [32].

Description du spectrophotomètre

Un spectrophotomètre est composé de trois éléments principaux :

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

➤ L'émetteur :

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

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

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

➤ L'analyseur

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

➤ **La cellule d'analyse**

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

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

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

3.4.2. Chromatographie sur Couche Mince : CCM

Définition

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

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

Principe

La séparation des constituants s'effectue par migration dans la phase stationnaire grâce

à l'action de la phase mobile. Ensuite, les substances incolores seront rendues visibles (détection).

Choix du système

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

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

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

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

Choix de la phase stationnaire

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

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

Choix de la phase mobile

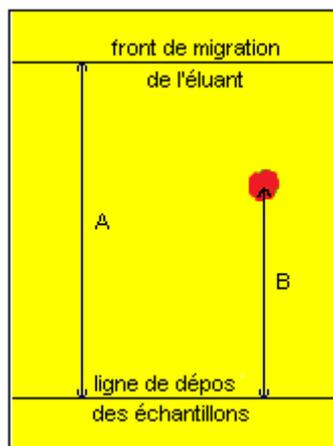
Le choix de la phase mobile (qui est un solvant ou un mélange de solvants) dépend avant tout de la polarité des constituants de l'échantillon et de la phase stationnaire.

Ces deux phases doivent avoir des polarités opposées.

Rapport frontal et avantages de la CCM

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

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



3.5. Dosage des médicaments

3.5.1. Dosage chimique

Principe d'un dosage

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

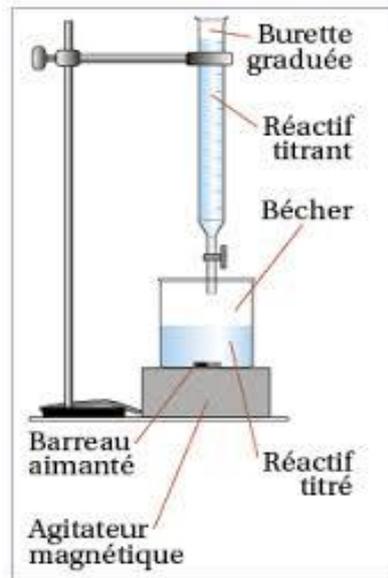


FIGURE 2 : Dosage chimique

3.5.2. Electrophorèse Capillaire

□ La technique d'analyse par électrophorèse capillaire

L'électrophorèse capillaire repose sur le déplacement d'espèces chargées, au tube capillaire rempli d'un milieu conducteur, suite à l'application d'un champ électrique. La séparation des composés à analyser, résulte de la différence entre leur vitesse de migration, comme en électrophorèse classique sur gel.

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

On détecte le passage des molécules à travers le capillaire à l'aide d'un détecteur UV.

Lorsqu'une molécule passe, elle absorbe une certaine quantité de lumière et le détecteur transcrit cette information en un signal visible sous forme de pic dans un électro chromatogramme [8].

3.5.3. Dosage par HPLC

Principe

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

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

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

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

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

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

Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme. En effet, il dirige sur un enregistreur un signal constant appelé ligne de base en présence du fluide porteur seul ; au

passage de chaque soluté séparé, il conduit dans le temps à l'enregistrement d'un pic.

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

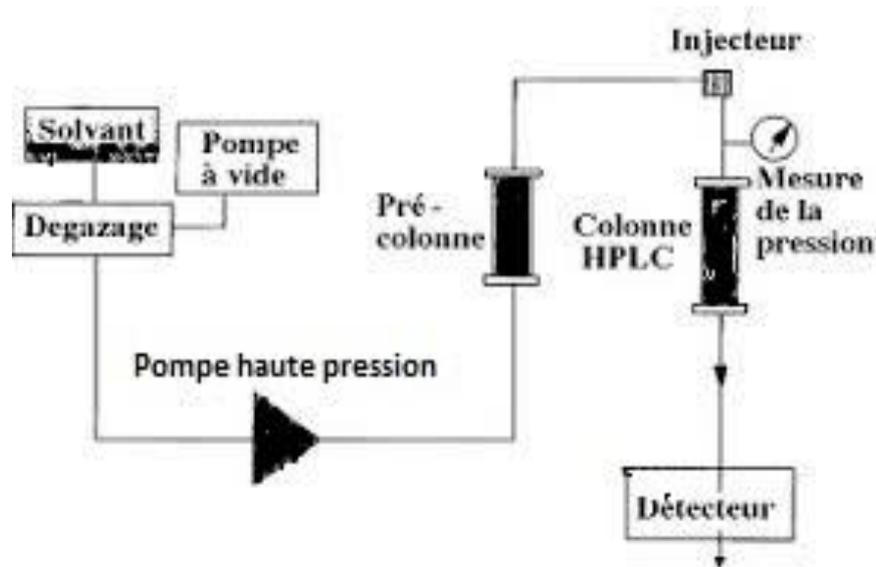


FIGURE 3: Principe de fonctionnement de CLHP

Les différentes parties d'une chaîne CLHP

- **Un réservoir de solvant (éluant)** qui contient la phase mobile en quantité suffisante. Plusieurs flacons d'éluant (solvants de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'éluant (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe doseuse.

La pompe : elle est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la proportion du solvant. Elle permet de travailler:

- **en mode isocratique**, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse.

- **en mode gradient**, c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluant.

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

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

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

- **La phase stationnaire**

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

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

- **La phase inverse**: la phase inverse est majoritairement composée de silices greffées par des chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbones (C8 et C18). Cette phase est apolaire et nécessite donc un éluant polaire (ACN, MeOH, H₂O). Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier.

Contrairement à une phase normale il n'y a pas d'évolution de la phase stationnaire au cours du temps et la qualité de la séparation est donc maintenue constante.

La phase mobile : l'interaction plus ou moins forte entre la phase mobile et la phase stationnaire normale ou à polarité inversée se répercute sur les temps de rétention des solutés. La polarité de la phase stationnaire permet de distinguer deux situations de principe :

- Si la phase stationnaire est polaire, on utilisera une phase mobile peu polaire, la chromatographie est dite en phase normale ;
- Si la phase stationnaire est très peu polaire, on choisira une phase mobile polaire (le plus souvent des mélanges de méthanol ou d'acétonitrile avec de l'eau), c'est la chromatographie en phase inverse. En modifiant la polarité de la phase mobile, on agit sur les facteurs de rétention k des composés.

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

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

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

➤ **Détecteurs**

Deux types de détecteurs sont classiquement utilisés

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

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

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

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

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

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

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

4.1. Les antipaludiques

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

➤ **Quinine**

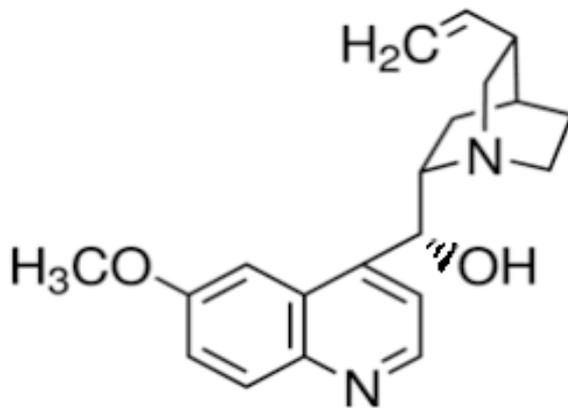


FIGURE 4 : Structure chimique de la Quinine : (8 α , 9R)-6'-Méthoxycinchonan-9-ol trihydrate.

Poids moléculaires: 324,4g/mol (C₂₀H₂₄N₂O₂)

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

vivax, *P. malariae* et *P. Ovale*, mais pas les gamétocytes parvenus à maturité de *P. falciparum*.

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

Formulations

Cette molécule existe sous forme de comprimés de chlorhydrate de quinine, de dichlorhydrate de quinine, de sulfate de quinine et de bisulfate de quinine contenant respectivement 82% ; 82% ; 82,6% et 59,2% de quinine base.

Pharmacocinétique

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

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

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

Elle est bien absorbée après injection intramusculaire en cas de paludisme grave.

La liaison aux protéines plasmatiques, principalement à l'alpha 1- glycoprotéine acide, est de 80% chez les sujets en bonne santé, mais s'élève jusqu'à près de 90% chez les sujets impaludés.

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

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

Toxicité

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

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

La quinine ne doit être administrée qu'en perfusion intraveineuse, jamais en injection.

Le surdosage de quinine peut être à l'origine d'une toxicité oculaire, notamment d'une cécité due à sa toxicité rétinienne directe et d'une cardiotoxicité et peut donc être mortel.

Les effets cardiotoxiques sont moins fréquents qu'avec la quinidine et comprennent des troubles de la conduction, des arythmies, un angor, une

hypotension conduisant à un arrêt cardiaque et à un collapsus circulatoire. Le traitement est essentiellement un traitement de soutien, l'attention étant portée sur le maintien de la tension artérielle, de la glycémie et de la fonction rénale et au traitement des arythmies [4].

➤ Sulfadoxine

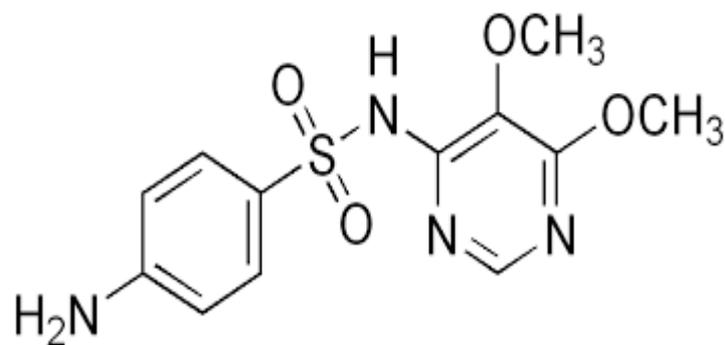


FIGURE 5 : Structure chimique de Sulfadoxine

4-amino-N-(5,6-dimethoxy-4-pyrimidynyl) benzene sulfonamide.

Poids moléculaires: 310,3g/mol (C₁₂H₁₄N₄O₄S)

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

Formulations

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

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

Pharmacocinétique

La sulfadoxine est rapidement absorbée au niveau des voies digestives. Le pic des concentrations sanguines se produit au bout de 4 heures après administration

orale. Sa demi-vie d'élimination terminale est de 4 à 9 jours. Près de 90 à 95% de la sulfadoxine se fixent aux protéines plasmatiques. Elle est très largement distribuée dans les tissus et les liquides organiques, passe dans la circulation foetale et on en retrouve dans le lait maternel. Elle est principalement excrétée telle quelle dans les urines.

Toxicité

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

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

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

➤ **Pyriméthamine**

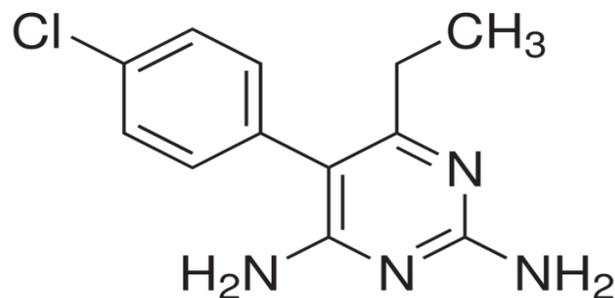


FIGURE 6 : Structure chimique de Pyriméthamine : 5-(4-chlorophenyl)-6-ethyl-2,4-pyriminediamine.

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

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

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

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

Formulations

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

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

Pharmacocinétique

La pyriméthamine est presque complètement absorbée au niveau des voies digestives et le pic des concentrations plasmatiques se produit 2 à 6 heures après l'ingestion orale. Elle se concentre principalement dans les reins, les poumons, le foie et la rate et près de 80 à 90% de la pyriméthamine se fixent aux protéines plasmatiques. Elle est métabolisée dans le foie et lentement excrétée par les

reins. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 jours. La pyriméthamine franchit les barrières hémato-encéphalique et placentaires et on la retrouve dans le lait maternel. L'absorption de la préparation intramusculaire est incomplète et n'est pas suffisamment fiable pour qu'on puisse recommander cette formulation.

Toxicité

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

Des doses plus importantes peuvent provoquer des symptômes digestifs tels qu'une glossite décapillante, des douleurs abdominales et des vomissements, des effets hématologiques, notamment une anémie mégaloblastique, une leucopénie, une thrombopénie et une pancytopénie et des effets sur le système nerveux central : céphalées et vertiges.

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

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

➤ Artemether

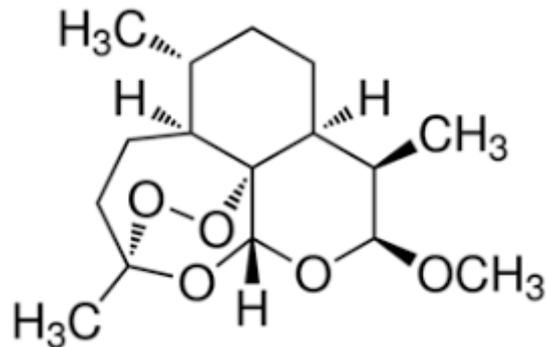


FIGURE 7 : Structure chimique d'artemether : (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-decahydro-10- -3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2- metoxy benzodioxepin.

Poids moléculaire: 298g/mol(C₁₆H₂₆O₅).

L'artemether est un dérivé de la dihydroartémisinine. Il est issu par méthylation de cette dernière en donnant le méthyléther de la dihydroartémisinine. Il est plus soluble dans les lipides que l'artémisinine et l'artésunate. Il peut être administré en solution pour injection intramusculaire à base d'huile ou par voie orale. Il est également formulé avec de la luméfantine (précédemment connue sous le nom de benflumétol) pour un traitement associé.

Formulations

Cette molécule se présente sous forme de :

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

En formulation associée avec la luméfantine :

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

Pharmacocinétique

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

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

L'artemether est métabolisé en dihydroartémisinine, qui est son métabolite actif. Après administration intramusculaire, l'artemether est prédominant ; par contre, après administration orale c'est la dihydroartémisinine qui prévaut.

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

Toxicité

Chez toutes les espèces animales testées, l'artemether et l'artémotil administrés par voie intramusculaire provoquent un type particulier et inhabituel de lésions neuronales au niveau de certains noyaux des troncs cérébraux. Sa neurotoxicité chez les animaux d'expérience est liée aux concentrations sanguines prolongées qui font suite à son administration intramusculaire, puisqu'elle est beaucoup moins fréquente avec les mêmes doses administrées par voie orale, ou avec des doses analogues de médicaments solubles dans l'eau comme l'artésunate.

Les études cliniques, neurophysiologiques et anatomopathologiques effectuées chez l'homme n'ont montré aucun résultat de ce type dans le cadre de l'usage

thérapeutique de ces composés. La toxicité est par ailleurs semblable à celle de l'artémisinine.

➤ **Lumefantrine (benflumétol)**

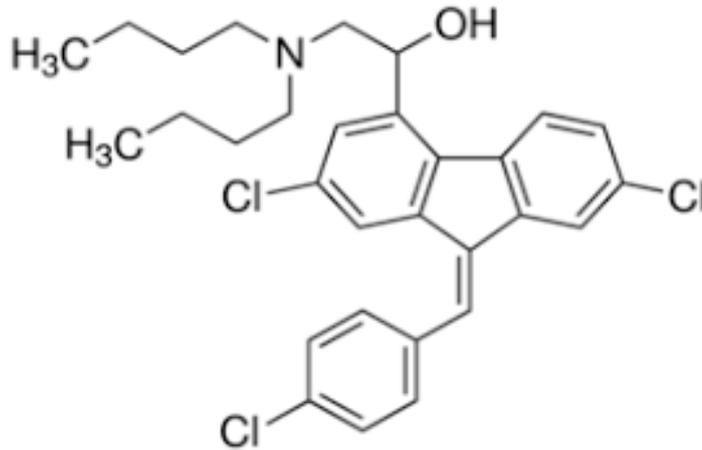


FIGURE 8 : Structure chimique de Lumefantrine.

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

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

Formulation

Uniquement disponible sous forme de préparation orale dans laquelle elle est associée à de l'artemether : comprimés contenant 20 mg d'artemether et 120 mg de lumefantrine.

Pharmacocinétique

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

L'absorption augmente de 108% après un repas et est plus lente chez les malades présentant un accès palustre aigu que chez les convalescents. Le pic des

concentrations plasmatiques s'observe environ 10 heures après administration. Sa demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 jours.

Toxicité

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

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

4.2. Les antibiotiques

Les molécules les plus analysées sont :

- **Amoxicilline**

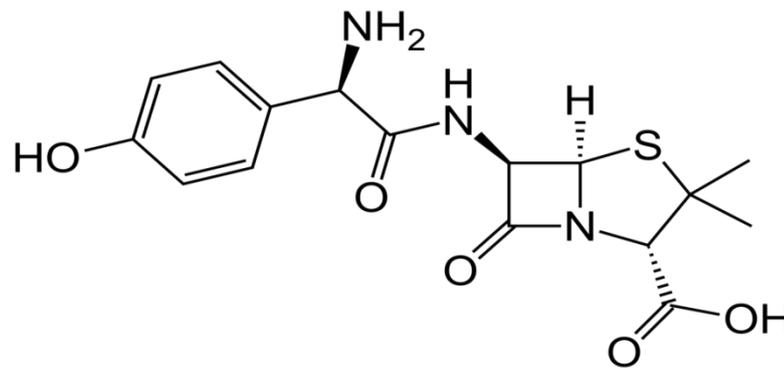


FIGURE 9 : Structure chimique d'Amoxicilline.

Poids moléculaire : 365, 405 g/mol

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

L'amoxicilline est parfois combinée avec l'acide clavulanique qui est un inhibiteur de β -lactamase pour augmenter le spectre d'action contre les

organismes Gram-négatifs et pour surmonter la résistance des bactéries productrices de β -lactamase aux antibiotiques.

Formulation

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

Pharmacocinétique

Amoxicilline est rapidement absorbée après administration orale.

Toxicité

Une toxicité grave est peu probable avec de fortes doses d'amoxicilline.

Fortes doses d'amoxicilline peut provoquer des nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales ; l'hématurie peut survenir [31].

➤ Erythromycine

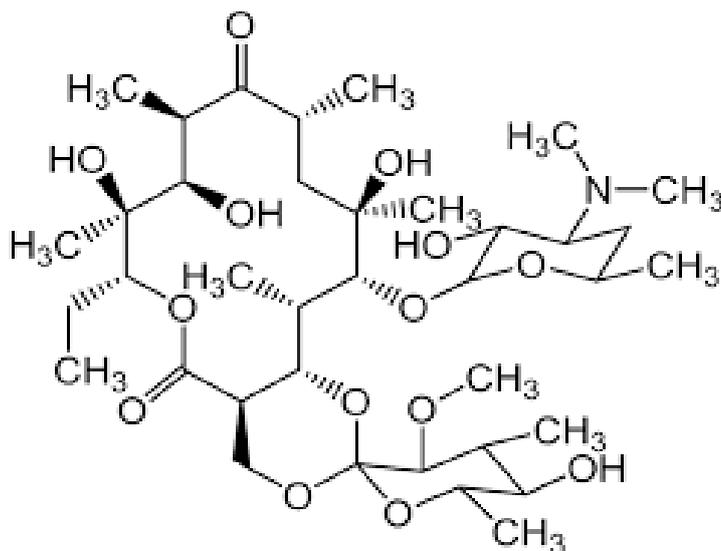


FIGURE 10 : Structure chimique d'Erythromycine.

Poids moléculaire : 733,9268g/mol

L'érythromycine est un antibiotique macrolide qui a un spectre antimicrobien similaire ou légèrement plus large que celui des pénicillines. Elle est souvent utilisée chez des personnes allergiques aux pénicillines. Pour les infections des voies respiratoires, elle offre un meilleur spectre contre des organismes atypiques y compris le mycoplasme.

On l'utilise également pour traiter les infections à Chlamydia, la syphilis, et la gonorrhée.

Sous forme de traitement dermique local, elle est fréquemment utilisée pour traiter l'acné. L'érythromycine est produite par une souche d'Actinomyces : SACCHARO POLYSPORA ERYTHRAEA, que l'on appelait autrefois STREPTOMYCES ERYTHRAEUS.

Formulation

Cette molécule se présente sous forme d'Erythromycine Estolate, Erythromycine Ehy succinate, Erythromycine gluceptate, Erythromycine lactobionate, Erythromycine propionate et Erythromycine stéarate

Pharmacocinétique

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

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

Toxicité

- **Effets aigus** : Crampes et malaises abdominaux, possibilité de nausées, vomissements et diarrhée; réaction allergique possible: fièvre, éosinophilie, éruptions cutanées.
- **Effet chronique** : Possibilité de cholestase caractérisée par des nausées, des vomissements, des crampes abdominales et par un ictère [17].

➤ Cotrimoxazole

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

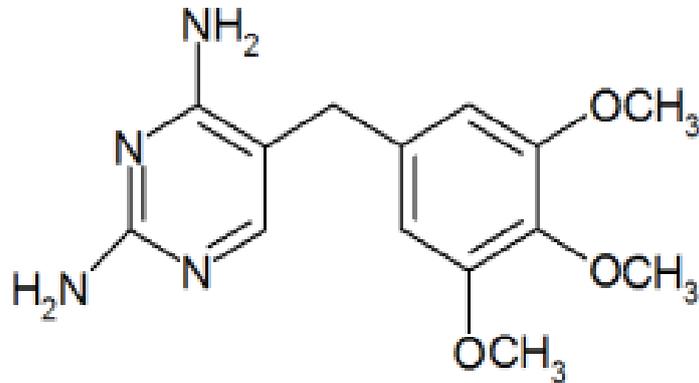


FIGURE 11 : Structure chimique de triméthoprime.

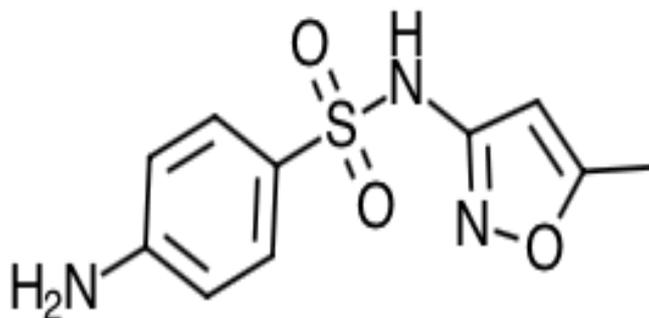


FIGURE 12: Structure chimique de sulfaméthoxazole (C₂₄H₂₉N₇O₆S)

Poids moléculaire : 543,595 g/mol

Formulation

Cette molécule est administrée par voie orale sous forme de :

- comprimés contenant 400mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprime;

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

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité : 95% pour le triméthoprime (voie orale) et 85% pour le sulfaméthoxazole (voie orale)
- Métabolisme : hépatique
- Demi-vie d'élimination est de 9 heures en moyenne pour le sulfaméthoxazole et 10 heures pour le triméthoprime
- Excrétion : rénale

Mécanisme d'action

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

Toxicité

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

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

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

4.3. Les antalgiques

Les molécules les plus analysées sont les suivantes: Aspirine et Paracétamol.

➤ Aspirine

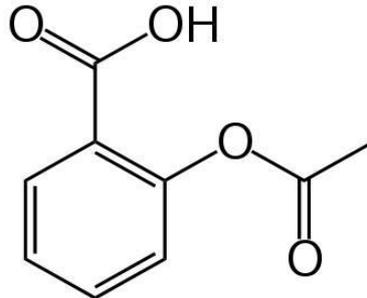


FIGURE 13 : Structure chimique d'Aspirine.

Poids moléculaire : 180g/mol

Formulation : elle se présente sous forme d'Aspirine tamponnée effervescente, Aspirine entérique à pH=8, Aspirine soluble (Aspégic), Aspirine ordinaire non hydrolysable

Pharmacocinétique

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

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

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

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

Les salicylates sont éliminés surtout par voie rénale.

Toxicité

- Risque d'intoxication en cas d'absorption massive (acidose) ;

- Augmente la durée de gestation et du travail lors de l'accouchement ;
- Parfois observation : œdème de Quincke, asthme ou choc anaphylactique.

➤ **Paracétamol**

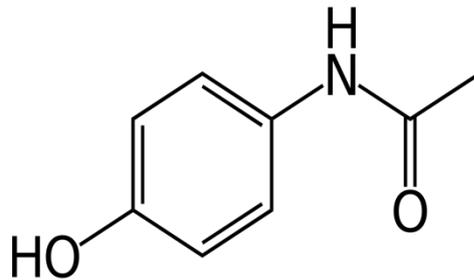


FIGURE 14 : Structure chimique du paracétamol.

(N-acetyl-p-amino-phénol).

Poids moléculaires : 151,2g/mol.

Formulation : existe en comprimé de 500mg et en sirop de 250mg/5ml, 125mg/5ml.

Pharmacocinétique

- La résorption digestive est rapide, Diffusion rapide et complète ;
- le temps de demi-vie plasmatique est d'environ 2h ;
- La durée d'action après administration est de 30minutes à 6 heures ;
- Le taux de fixation faible sur les protéines plasmatiques est d'environ 20% ;
- l'élimination se fait par les reins.

Toxicité

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

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

PARTIE

EXPERIMENTALE

II. METHODES ET MATERIEL

II.1. Méthodes

II.1.1. Type et période de l'étude

C'est une étude rétrospective sur l'étude des cas de non-conformité des médicaments analysés au LNS. Notre étude s'est déroulée du 1^{er} Novembre 2016 au 02 Janvier 2018 soit 13 mois.

II.1.2. Cadre de l'étude

L'étude s'est déroulée au Laboratoire National de la Santé de Bamako, qui est un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST).

En Juin 1990, le Laboratoire National de la Santé (LNS) a été créé par Ordonnance N°9034/PRM sous le statut de service rattaché à la Direction Nationale de la Santé Publique (DNSP).

Après une décennie de fonctionnement, il fut érigé en établissement public à caractère Scientifique et Technologique (EPST), suivant Ordonnance N° 00-40/P-RM du 20 septembre 2000 crée le LNS-EPST et le Décret N°586/P-RM du 23 novembre 2000 fixe son organisation et ses modalités de fonctionnement. Le 12 décembre 2008, la structure a signé une convention hospitalo-universitaire pour l'encadrement des étudiants et internes par les enseignants. Cette convention est en cours d'actualisation avec l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB).

Conformément à l'article 2 de l'Ordonnance N° 00-40/P-RM du 20 septembre 2000 portant création du LNS-EPST, le LNS a pour mission de contrôler la qualité des médicaments, des aliments, des boissons ou toute substance importée ou produite en République du Mali et destinée à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaine et animale.

A ce titre il est chargé de :

- ✓ Donner son avis technique pour l'autorisation ou l'interdiction de l'usage de tout aliment, médicament ou boisson à usage alimentaire, thérapeutique ou diététique ;
- ✓ Prélever et analyser des échantillons dans toute unité de production, d'importation, de distribution, de conservation de produits alimentaires, thérapeutiques ou diététiques ;
- ✓ Participer à la formation universitaire et post universitaire ;
- ✓ Entreprendre des activités de recherche scientifique et technique ;
- ✓ Contribuer à l'élaboration des normes et veiller à leur application.

Notre étude a été réalisée au sein du service contrôle qualité des médicaments qui est une unité du LNS.

II.1.3. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans notre étude, tous les échantillons de médicaments analysés dans le cadre des missions de routine, des appels d'offres de la PPM et de l'autorisation de mise sur le marché, dont les résultats ont été confirmés non conformes durant la période du 1er janvier au 31 décembre 2016.

II.1.4. Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus dans notre étude :

- ✓ Les cas de non-conformité enregistrés pour une deuxième ou troisième fois ;
- ✓ Les molécules non conformes qui ont été envoyées pour des essais inter-laboratoires ;
- ✓ Les médicaments à identité inconnue.

II.1.5. Echantillonnage

Notre échantillonnage était basé sur une sélection exhaustive de toutes les molécules figurant dans le registre des médicaments du service contrôle qualité des médicaments(SCQM).

Nous avons pris en compte les paramètres de collecte suivants :

- ✓ La surveillance des produits : mission (pré et post marketing), demande d'expertise, structure de demande d'analyse ;
- ✓ L'analyse des médicaments ;
- ✓ Les raisons de non-conformité ;
- ✓ Techniques d'analyse
- ✓ Interprétation des résultats

Notre échantillonnage à concerné les médicaments prélevés : lors des missions de routine, des appels d'offres de la PPM et de la demande de l'autorisation de mise sur le marché.

Les prélèvements ont été effectués essentiellement dans le district de Bamako et dans les cinq (05) régions du Mali suivant la chaîne de distribution du médicament

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

II.1.6. Traitement, Analyse et Interprétation des données

Pour la saisie des données nous avons utilisé le logiciel Microsoft Office Excel 2007, et l'analyse statique des données, par logiciel EPI Info 6.04d ;SPSS.

II.1.7. Méthodes de contrôle qualité des médicaments

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

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

II.1.8. Essais

Ils consistent à la recherche de :

II.1.8.1. Poids moyen et l'écart type

Intérêt [34, 37]

L'essai d'uniformité de masse des comprimés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque Cp), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des comprimés d'un même lot.

Principe [34, 35]

Le test d'uniformité de masse appliqué aux comprimés d'un même lot, consiste à vérifier, que les poids individuels d'un nombre spécifié de comprimés prélevés sur le lot, se trouvent dans un intervalle étroit autour du poids moyen des comprimés de l'échantillon prélevé.

II.1.8.2. Volume moyen

Intérêt

C'est de s'assurer qu'au cours de la fabrication, chaque flacon de solution d'un même lot, a été suffisamment précis et uniforme pour garantir un même volume et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des flacons d'un même lot.

Principe

Consiste à vider le flacon 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.

II.1.8.3. Test coloré

Intérêt

L'intérêt est d'identifier le principe actif recherché dans la molécule par les réactifs spécifiques ou appropriés (L'absence ou la présence du PA).

Principe

Consiste à prendre une quantité bien précise de la forme (solide, liquide ou poudre) du médicament à analyser et ajouter le(s) réactif(s) spécifique(s) ou approprié(s), tout en respectant le mode opératoire écrit par les monographies. L'apparition de la coloration spécifique montre la présence du PA recherché.

II.1.8.4. Temps de désagrégation (mécanique)

Intérêt [38]

Le test de désagrégation des comprimés et des gélules permet de s'assurer, que leur vitesse de désagrégation ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du PA qu'ils contiennent.

Principe

Le test de désagrégation appliqué aux comprimés et aux gélules, est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies [34] [36].

II.1.9. Dosage

Le dosage permet de déterminer la quantité (teneur) de principe actif présent dans le médicament.

Il a été réalisé par spectrophotométrie UV/visible et par chromatographie liquide sous haute performance.

II.1.9.1 Spectrophotomètre UV-Visible (AGILENT 8453) :

Intérêt

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

Principe

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

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

II.1.9.2. Chromatographie Liquide à Haute Performance (CLHP)

Intérêt

L'identification d'un PA contenu dans un médicament par le CLHP, a pour but de s'assurer que ce dernier contient bel et bien le PA spécifié par le fabricant. Par cet essai, il est possible de déceler des médicaments contrefaits par substitution du PA [39].

Principe

L'identification par CLHP d'un PA contenu dans un médicament est conforme, si le pic principal du chromatogramme issu de la solution du médicament (comprimé) analysé a le même temps de rétention que celui de la référence.[34]

II.2. Matériels

II.2.1. Equipements

Le service contrôle qualité des médicaments est doté :

- Chromatographie Liquide sous Haute Performance(HPLC)
- Chromatographie Liquide Ultra Performance(UPLC)
- Agitateur Magnétique (P SELECTA) ;
- Agitateur Mécanique (P SELECTA et JANKE&KUNKEL(IKA)) ;
- Balance (Sartorius ME235P) ;
- Balance (Scaltec SPB31 maximum 210g, d=0,1mg) ;
- Bain-marie (FANKE GERBER) ;
- Bain-marie (HWS24) ;
- Désagrégation (ERWEKA) ;
- Distillateur (PYREX MERITW400) ;
- Dissolutest (ERWEKA) ;
- Etuve (WTC BINDER 7200) ;
- Hotte (CaptairChem by Erlab) ;
- Hotte (CAPTAIN) ;
- Lampe à rayonnement UV ;
- pH mètre (INOLAB) ;
- Ultra-son(Agitateur) (BRANSON 5510) ;
- Unité de filtration sous vide (MILLIPORE).
- Papier aluminium ;
- Plaques de CCM ;
- Seringues ;
- Spatules ;
- Béchers ;
- Cylindres ;
- Fioles(10ml,20ml,25ml ,50ml ,100ml,200ml,250ml,500ml,1l,2l,3l,4l.);
- Filtre et filtre-seringue de porosité 0.45 µm ;
- Pipettes (1ml, 2ml, 5ml, 10ml, 20ml, 25ml, 50ml) ;
- Erlenmeyers (25ml, 75ml, 75ml, 100ml).

II.2.2. Normes de non-conformité

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 : Les pharmacopées européenne ; pharmacopées américaine ; pharmacopées britannique et pharmacopées internationale.

RESULTATS

III. RESULTATS

Durant notre période d'étude, nous avons enregistré 18 cas de non-conformité sur les 1433 échantillons analysés, soit un taux de 1,26%.

Les échantillons ont été repartis suivant plusieurs critères :

- lieu de prélèvement ;
- le pays de fabrication ;
- continent de fabrication ;
- les classes thérapeutiques ;
- contrôle avant ou après commercialisation ;
- qualité ;
- le laboratoire de fabrication affiché sur le conditionnement ;
- les formes galéniques ;

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

TABLEAU IV: Répartition des échantillons selon le lieu de prélèvement.

Désignation	Effectifs	Pourcentage (%)
PPM	434	30,29
MISSIONS	374	26,1
DPM	263	18,35
PSI-Mali	187	13,05
PNUD	46	3,21
USAID	18	1,26
PLAN MALI	16	1,12
HUMANNWELL	15	1,05
CRS	14	0,98
CHU Gabriel Toure	2	0,13
INTER LABO	1	0,06
AUTRES	63	4,4
TOTAL	1433	100

Les échantillons collectés sont des lieux différents et le plus grand nombre proviennent de la PPM avec 434 échantillons.

TABLEAU V : Répartition des échantillons selon les continents et les pays fabricants.

Continents	Pays fabricant	Effectifs	Pourcentage (%)
Asie (n=1118)	Inde	620	43,27
	Chine	498	34,75
Europe (n=159)	Belgique	67	4,68
	France	24	1,67
	Allemagne	19	1,33
	Angleterre	14	0,98
	Danemark	13	0,91
	Grèce	10	0,69
	Italie	5	0,35
	Pays Bas	3	0,21
	Autriche	2	0,14
	Suisse	2	0,14
Amérique (n=107)	Etats Unis	107	7,46
Afrique (n=47)	Mali	20	1,39
	HUW pharma Afrique SA	15	1,05
	Kenya	12	0,84
Océanie	Australie	2	0,14
TOTAL		1433	100

L'Inde avec 622 sur les 1433 échantillons collectés est le premier pays de provenance.

TABLEAU VI: La répartition des échantillons avant ou après commercialisation.

Type de contrôle	Effectifs	Pourcentages
Pré-marketing	816	56,94
Post-marketing	617	43,06
TOTAL	1433	100,00

Sur 1433 échantillons collectés et analysés le plus grand nombre provient du contrôle pré-marketing soient 816 lots.

TABLEAU VII: Répartition des échantillons selon la classe thérapeutique.

Classes thérapeutiques	Effectifs	Pourcentages (%)
Anti paludiques	371	25,89
Antibiotiques	287	20,03
Solutés	122	8,52
Anti fongiques	97	6,77
Analgésiques	81	5,65
Anti inflammatoires	78	5,44
Anti parasitaires	75	5,23
Anti gastriques	55	3,84
Antianémiques et les vitamines	38	2,65
Anti septiques	38	2,65
Médicaments cardiovasculaire	33	2,30
Anti tussif	33	2,30
Anti viraux	27	1,88
Anti spasmodiques	25	1,74
Médicaments du système nerveux central	20	1,40
Anti histaminiques	14	0,98
Neuroleptiques	10	0,70
Anti diabétiques	8	0,56
Myorelaxantes	6	0,42
Anti diarrhéiques	6	0,42
Eau pour préparation injectable	6	0,42
Anesthésies locale	3	0,21
TOTAL	1433	100,00

Les antipaludiques représentent la classe thérapeutique la plus exprimée, avec une quantité de 371 lots.

TABLEAU VIII: La répartition des échantillons selon leur qualité

Qualités	Effectifs	Pourcentages (%)
Conforme	1415	98,74
non conforme	18	1,26
TOTAL	1433	100,00

Sur 1433 échantillons collectés et analysés, 18 ont été déclarés non conformes aux spécifications des pharmacopées et documents utilisés

TABLEAU IX: La répartition des échantillons non conformes selon le pays fabricant.

Pays fabricant	Effectifs	Pourcentage (%)
Chine	13	72,22
Inde	3	16,67
Suisse	2	11,11
TOTAL	18	100,00

La chine représente 72,22 % des échantillons déclarés non conformes

TABLEAU X: La répartition des échantillons non conformes par fabricant

Pays fabricant	Effectifs	Pourcentage (%)
Wuzhishan, southern pharmaceutical	11	61,11
Jiangsu pharmaceutical	2	11,11
T&T PHARMA CARE	2	11,11
Novartis pharmaceutical	2	11,11
Agio pharmaceutical	1	5,56
TOTAL	18	100,00

Le laboratoire Wuzhishan, southern pharmaceutical présente le plus grand nombre de non conforme soit un taux de 61,11% des non conforme.

TABLEAU XI: La répartition des échantillons non conformes selon le site de prélèvement

Provenance	Effectifs	Pourcentage (%)
Missions	14	77,78
PSI	2	11,11
PPM	2	11,11
TOTAL	18	100,00

Presque la totalité des échantillons, déclarés non conformes proviennent des missions. Cela s'explique par l'importance que le LNS donne à la surveillance de la qualité des médicaments sur toute l'étendue du territoire.

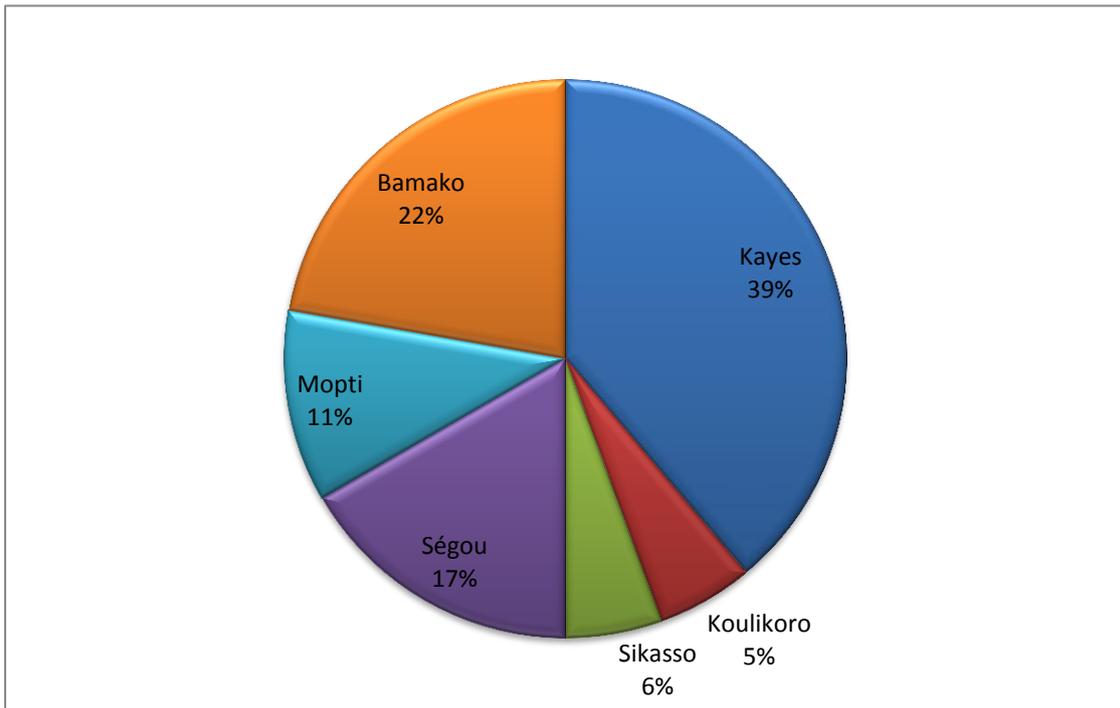


FIGURE 15 : La répartition des échantillons non conformes selon la région de provenance.

La région de Kayes compte le taux le plus élevé de non conformes, soit 38,88 % ; suivi de Bamako 22,22 %.

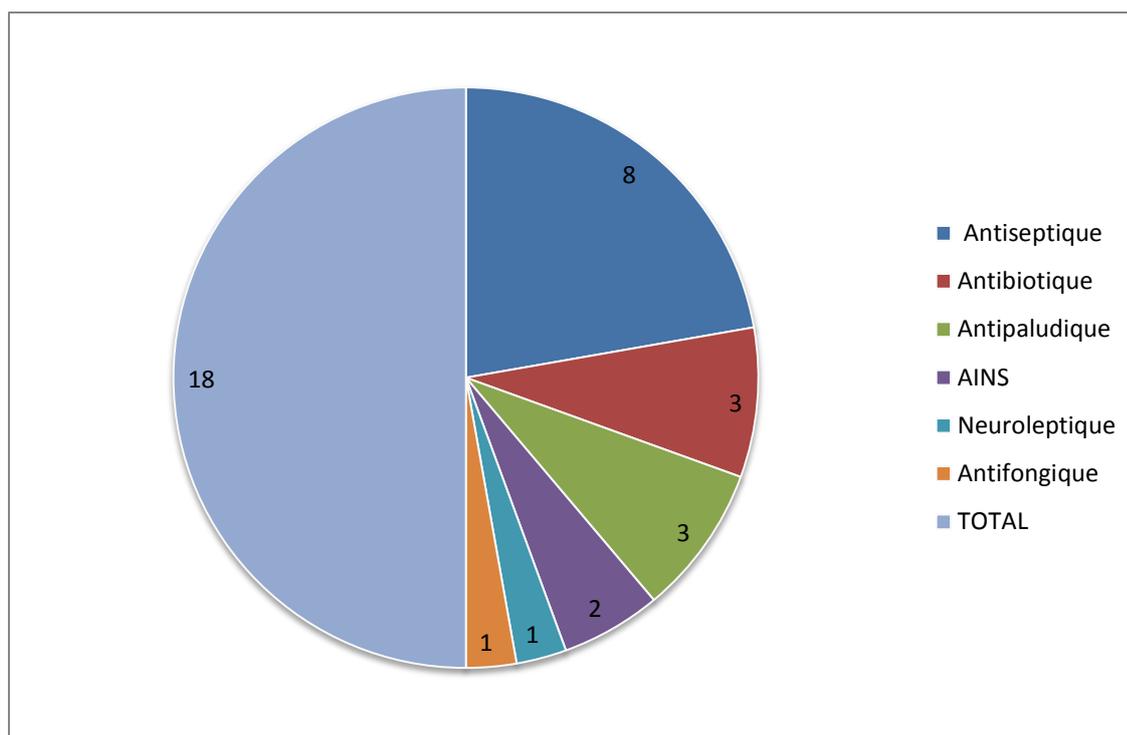


FIGURE 16: La répartition des échantillons non conformes selon la classe thérapeutique.

Les antiseptiques représentent le plus grand nombre des molécules déclarées non conformes soit 44,43%.

TABLEAU XII: La répartition des médicaments selon la source de non-conformité et la forme galénique.

Forme galénique	Effectifs				Total
	Sous dosé	Sur dosé	Absence du PA	Autres	
Solution	6	0	2	2	10
Poudre	0	0	1	0	1
Crème	1	0	0	0	1
Comprimé	4	0	0	1	5
Suspension buvable	1	0	0	0	1
TOTAL	12	0	3	3	18

La forme solution représente le taux le plus élevé de non-conformité avec un taux de 55,55%.

TABLEAU XIII: La répartition des médicaments selon la source de non-conformité et la classe thérapeutique.

Classe thérapeutique	Effectifs				Total
	Sous dosé	Sur dosé	Absence du PA	Autres	
Anti septique	5	0	2	1	8
Anti biotique	2	0	1	0	3
Anti fongique	1	0	0	0	1
Anti paludique	2	0	0	1	3
AINS	1	0	0	1	2
Neuroleptique	1	0	0	0	1
TOTAL	12	0	3	3	18

Les antiseptiques présentent le nombre le plus élevé de non conforme, dont la cause principal est du au sous dosage.

TABLEAU XIV: La répartition des médicaments selon la source de non conformité et avant ou après commercialisation.

Contrôle avant ou après commercialisation	Effectifs				Total
	Sous dosé	Sur dosé	Absence du PA	Autres	
Pré-marketing	1	0	0	1	2
Post marketing	11	0	3	2	16
TOTAL	12	0	3	3	18

C'est lors des surveillances post marketing que nous avons constatés le plus grand nombre d'échantillons non conformes.

TABLEAU XV: La répartition des médicaments selon la source de non conformité et le pays fabriquant.

Pays Fabriquant	Effectifs				Total
	Sous dosé	Sur dosé	Absence du PA	Autres	
Chine	9	0	2	2	13
Inde	1	0	1	0	3
Suisse	2	0	0	1	2
TOTAL	12	0	3	3	18

La chine représente le plus grand nombre des échantillons déclarés non conformes avec un taux de 72,22%.

**COMMENTAIRES
ET DISCUSSION**

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS DES RESULTATS

1. Synthèse des méthodes d'analyse

Les différentes méthodes d'analyse utilisées pour cette étude étaient entre autre : Méthode chimiques et Méthode physicochimiques.

➤ Méthodes chimiques

Les réactions colorées ont été utilisées pour nos identifications et les résultats étaient confirmés par spectrophotométrie UV/visible. Comme exemple : la Quinine et le métronidazole.

➤ Spectrophotomètre UV/visible

On a utilisé les analyses spectrophotométriques pour l'identification et le dosage de plusieurs molécules de nos échantillons. Cependant elles dénotent une attention particulière dans les dilutions et les pipetages des échantillons. La cuve doit être bien nettoyée afin de donner une réponse à l'application de la loi de Beer-Lambert.

➤ Dosage par HPLC

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

2. Limite de l'étude

L'objectif général de notre étude était, l'étude d'une évaluation rétrospective des résultats des médicaments non conformes réceptionnés au laboratoire National de la santé du Mali du 1^{er} janvier 2016 jusqu'au 31 décembre 2016.

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

- la provenance : c'est ainsi qu'on retrouve des résultats avec la mention « autres ».
- L'origine de l'échantillon qui n'était pas toujours mentionnée.
- la confusion entre le laboratoire fabriquant et le pays fabriquant.

3. Synthèse des résultats

Sur un total de 1433 échantillons prélevés ou réceptionnés puis analysés et archivés, 18 étaient non conformes, soit un taux de 1,26%.

Dans notre étude, les antipaludiques constituaient la classe pharmacologique la plus représentée quantitativement soit un taux de 25,89%.

Les antiseptiques ; antibiotiques ; antipaludiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens comportaient les plus grands taux de non-conformité avec respectivement 44,43% ; 16,67% ; 16,67% et 11,11%.

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

-Absence de principe actif indiqué

Sur les 18 échantillons non conformes de notre étude, trois(3) ne contenaient pas le principe actif indiqué. Sur les 18 échantillons, 1 concerne les antiseptiques, 1 les antipaludiques et 1 les AINS. Ils peuvent entraîner des échecs thérapeutiques voir, des cas d'intoxication.

Ce taux est nettement supérieur à celui obtenu lors d'une étude menée à Bamako par KOMGUEP [11] qui n'a noté aucun cas de non-conformité sur un total de 101 échantillons antipaludiques sur une période allant d'octobre 2003 à novembre 2004 et par MBADINGA[14] qui n'a noté qu'un cas de non conformité sur un total de 109 échantillons et inférieur à celui obtenu lors d'une étude de l'OMS « Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain : Etude analytique dans trois pays Africains, le Cameroun, le Tchad et le Madagascar » [19] qui a enregistré 12 échantillons Antibiotiques sans principe actif sur un total de 62 échantillons non conformes.

- Surdosage

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

Au cours de nos analyses, nous n'avons enregistré aucun échantillons sur dosés. Ce qui diffère à celui de MBADINGA [14] qui a enregistré 11 échantillons surdosés sur 109 échantillons et comparable à celui obtenu lors d'une étude menée au Burkina par MADINGAR [12] qui n'a noté aucun cas de surdosage.

- Sous-dosage

Sur les 18 échantillons non conformes de notre étude, 15 molécules étaient sous dosés. Ce taux est nettement inférieur à celui obtenu lors d'une étude de l'OMS : « Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain » [19] qui a enregistré 34 échantillons sous-dosés sur 162 échantillons, soit 20,98% et supérieur à celui obtenu lors d'une étude menée au Mali par DICKO [6] qui a enregistré 2 échantillons sous dosés sur 12 échantillons, soit 20% de sous dosage.

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

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

3.1. Qualité et classes pharmacologiques

Les non-conformités enregistrées dans cette étude provenaient en majorité de classes pharmacologiques suivantes : Antiseptiques ; antibiotique ; antipaludiques et les AINS avec respectivement 44,43% ; 16,67% ; 16,67% et 11,11%.

3.2. Qualité et formes galéniques

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

La forme solution s'avère être la plus représentée de notre étude soit 55,55% suivi des comprimés avec 5 échantillons non conformes sur un total de 18 échantillons, soit **5,56 %** du total des échantillons non conformes. Ce taux est

largement supérieur à ceux observés dans l'étude de KONATE A. [33], qui avait enregistré 11,59%, de non-conformité de la forme solution.

3.3. Qualité et région de prélèvement

Il est important de rappeler que l'échantillonnage a concerné principalement les cinq(05) régions du Mali (Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou et Mopti) et le district de Bamako du 1^{er} janvier au 31 décembre 2016, à l'exception de la région de Gao, Tombouctou et Kidal qui n'a pu être couverte pour des raisons de sécurité de 2007 à 2011. On a recensé des cas de non-conformité à Kayes (38,88%), Koulikoro (5,56%), Sikasso (5,56%), Ségou (16,67%), Mopti (11,11%) et le district de Bamako (22,22%). Nous constatons que Kayes représente le plus grand nombre de non conformités. Ce phénomène peut découler de sa position géographique. Kayes étant une zone frontalière, elle pourra être facilement accessible pour toute contre bande notamment les trafiquants des médicaments.

3.4. Qualité et Continent d'origine du fabricant

Nous observons que dans notre étude ni l'Océanie, ni l'Afrique, ni l'Amérique n'observent aucun non conforme et que l'Asie et l'Europe détenaient toutes des cas de non-conformité avec respectivement 88,89% et 11,11%. Ces données sont conformes à celles de l'étude de KONATE A. [33], dont le fort taux était détenu par l'Asie avec 55,19% contre 22,98% pour l'Europe. L'étude de MADINGAR [12], avait également enregistré respectivement des taux de 63,04% et 5,43%, en Asie et en Europe.

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

3.5. Qualité et contrôle avant ou après commercialisation

Le nombre d'échantillons prélevés lors de la surveillance pré-marketing est supérieur à celui des surveillances pos-marketing, soit 816 échantillons de surveillance pré-marketing contre 617 de surveillance post-marketing.

Nous notons que la non-conformité est plus élevée pour la surveillance post-marketing avec 56,94% d'échantillons non conformes contre 43,06% pour la surveillance pré-marketing.

3.6. Qualité et Circuit de distribution/prélèvement

En vue de contrôler la qualité de nos médicaments en touchant à toute la chaîne de distribution, le prélèvement a été fait à tous les niveaux du circuit de distribution. C'est ainsi que les non conformités ont été décelées dans les échantillons issus des Missions ; de PSI et de la PPM, avec des taux respectivement de 3,74 % ; 1,07 % ; 0,46% .Ce résultat diffère à l'étude menée par KONATE A.[33], des échantillons défectueux ont été enregistrés sur beaucoup de circuit de distribution mais en majorité dans les l'inspection de la santé ; des clients ; de PSI ; DNS ; PNLP et des hôpitaux et Centres de santé, avec **85,71% ; 40% ; 25 % ; 14,29% ; 11,11% et 10,25%**.

**CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS**

V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

V.1. CONCLUSION

Au terme de ce travail, nous avons constaté à travers nos résultats que la non conformité touche autant les secteurs public que privé.

Notre étude a concernée les échantillons issus du district de Bamako et les différentes régions du Mali dans le cadre d'une analyse de conformité au LNS.

Les échantillons analysés étaient au nombre de 1433 dont 1415 conformes, soit un taux de **98,74 %**.

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

Les non-conformités décelées étaient de 4 types : Sous-dosage, Surdosage, Absence du principe actif et Autres.

Nos échantillons provenaient des continents suivants : Asie, Europe, Amérique, Afrique, Océanie.

Pour tout secteur confondu, la taille de nos échantillons était de 1433 dont 18 non conformes.

V.2. RECOMMANDATIONS

AU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE.

- Prélever le même nombre d'échantillons dans toutes les régions pour une gestion rationnelle et surtout une comparaison des résultats à la même échelle.
- Informer immédiatement les autorités de réglementation quant aux résultats d'analyse non conformes pour d'éventuelles dispositions à prendre ;
- Mettre en place un mécanisme de coordination d'alerte rapide et efficace entre les différents acteurs.

A LA DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT

- Veiller à ce que les médicaments de fabrication locale et des médicaments importés répondent aux normes de qualité et de sécurité avant leur circulation sur le marché.

A LA DIRECTION DE L'INSPECTION DE LA SANTE

-Faire régulièrement des surveillances post marketing.

AUX GROSSISTES, AUX OFFICINAUX ET AUX DEPOTS DE VENTE

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. <https://www.la-croix.com> l'Afrique face au fléau des faux médicaments. Visité le 10 janvier 2018.
- [2]. Ballereau Françoise Vincent, Luc Le quay, Louis, Gomes, Mavoun, Danielle
Rozel, Anne – Valerie (2002),
Technique simple de contrôle et d'étude de stabilité de médicaments essentiels dans les pays en développement.
- [3]. IRACM (institut international de recherche anti contrefaçon de médicaments)
<https://www.iracm.com> définition de se qu'on appelle médicament falsifié. Consulté le 02 janvier 2018.
- [4]. CISSE Hariratou H, Contrôle de qualité des antipaludiques au LNS de 2009-2010, thèse de pharmacie, Bamako, 2011, page 73.
- [5]. Cours de Chimie : Chromatographie Liquide à Haute Performance, Académie de Nancy, 2009,
http://www.ac-nancy-metz.fr/enseign/physique/chim/jumber/hplc/chromatographie_en_phase_liquide_fichie_rs/hplc.html , visité le 02 mars 2017.
- [6]. DICKO Mohamed, Etude comparative de la qualité des médicaments en spécialités et des génériques soumis pour l'obtention d'autorisation de mise sur le marché malien de 2002 à 2005 ; Thèse de pharmacie, Bamako, 2007, page 22.
- [7]. DIOP A, Sarr S.O, Diop YM et al, Contrôle de qualité de quelques molécules antibiotiques utilisées au Sénégal, 2009, page 251-254.
- [8]. Electrophorèse capillaire but du projet école, d'Ingénieurs et d'Architectes de Fribourg, 2008, project.eia-fr.ch/électrophorèse.

- [9]. HAMANI Abdou Idrissa, Les médicaments de la rue à Niamey: modalités de vente et contrôle de qualité de quelques médicaments anti-infectieux, thèse de pharmacie, Bamako, 2005, page 35.
- [10]. Organisation Mondiale de la Santé.- Informations pharmaceutiques. Genève 1991, vol.3, n°1 /3-5.
- [11]. KOMGUEP Serge Kouonang (2005), Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartémisinine) au Laboratoire National de la Santé ; Thèse de Pharmacie, Bamako, page23.
- [12]. MADINGAR Patrick Djim-Madjim, Contrôle de qualité des médicaments : cas des antipaludéens au Burkina, thèse de pharmacie, Bamako, 2010, page 55.
- [13]. Mamata Oumarou Garba, Contrôle de qualité de certains antiparasitaires (Métronidazole, Mebendazole, niclosamide, praziquantel) au laboratoire national de la sante, Thèse de pharmacie, Bamako, 2003, page 42.
- [14]. MBADINGA Mbadinga Carine Geralde, Contrôle de qualité d'amodiaquine et de la quinine au Laboratoire National de la Sante ; Thèse de Pharmacie, Bamako, 2004, page10.
- [15]. Organisation Mondiale de la Santé, Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents ; Volume 1 ; GENEVE, 1998.
- [16]. Organisation Mondiale de la Santé, Directives pour le traitement du paludisme, WHO/HTM/MAL, 2006, 282p.
- [17]. Organisation Mondiale de la Santé, Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : Médicaments utilisés en dermatologie, 1999, page 132.
- [18]. Organisation Mondiale de la Santé, Mondialisation et accès au médicaments-série « Economie de la santé et médicament » No.007 (1999 ; 118pages).

- [19]. Organisation Mondiale de la Santé, Programme d'action pour les médicaments essentiels, Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain, Etude analytique dans trois pays africains : Cameroun, Tchad, Madagascar. OMS/DAP, 1995, 76p.
- [20]. Organisation Mondiale de la Santé, série de rapports techniques Neuvième rapport du Comité OMS d'experts (comprenant la Liste modèle révisée des médicaments essentiels) ; l'utilisation des médicaments essentiels, 2000, 79p.http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_895_fre.pdf visité le 21 Novembre 2017.
- [21]. Pharmacopée européenne addendum, 2001, Page 191.
- [22]. Pharmacopée européenne addendum 4.1, 2002.
- [23]. Pharmacopée européenne, 4ème édition, 2002, page 186
- [24]. Pharmacopée européenne, sixième édition tome 1, 2008.
- [25]. Pharmacopée internationale, Epreuves, méthodes et normes générales Normes de qualité pour les substances, excipients et préparations pharmaceutiques. 3ème édition, Volume 4, OMS, 1994, GENEVE.
- [26]. PHYSAGREG, Cours de Chimie, Chapitre 7 : Les Dosages, 2002, <http://www.physagreg.fr/Cours1ere/Chimie/Cours/Chimie-chapitre7-dosage.pdf> visité le 21 Octobre 2017.
- [27] REMED, PIMED, WENOS, Ministère de la coopération et de la commission européenne ; Echanges de médicament entre pays européens et pays en développement, efficacité des systèmes de régulation, problèmes et perspectives, Octobre 1996.
- [28]. TOGO Jules Amadou, Contribution à la qualité de l'électrophorèse capillaire ECB50 pour le contrôle des médicaments au Laboratoire National de Santé du Mali, thèse de pharmacie, Bamako, 2012, page 69.
- [29]. Vulgaris-médical, le médicament

<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/medicament-5351.html> visité le 23

Octobre 2017.

[30]. Wikipedia Encyclopedie libre, Acide acetyl salicylique, Paracétamol, 2012,

www.wikipedia.org/wiki/acide-acetylsalicylique consulté le 10 décembre 2012.

[31]. Wikipedia Encyclopedie libre, Amoxicilline, 2012,

www.wikipedia.org/wiki/amoxicilline consulté le 10 Mai 2017

[32]. Wikipedia Encyclopedie libre, Dosage par spectrophotomètre, 2012,

<http://fr.wikipedia.org/wiki/fichier:spectrophotometer-fr.svg>, Consulté le 21 Mars

2017.

[33]. KONATE A., Contribution au contrôle de qualité des médicaments au LNS : Analyse rétrospective de 1997 à 2011, thèse de pharmacie, Bamako, 2012

[34]. Pharmacopée européenne -5ème Edition ; 2004 - Version électronique (CD-ROM)

[35]. A. Le Hir. Comprimés. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, 2001. p : 251-77.

[36]. E. Levacher et collaborateurs. Méthodes générales d'analyse des formes solides. In : Pharmacotechnie industrielle, 2ème édition. IMT Editions, 2006. p : 423-431.

[37]. A. Le Hir. Contrôle de répartition dans les préparations présentées en unités de prises. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, 2001. p : 238-240.

[38]. A. Le Hir. Biodisponibilité des formes orales. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson, 2001. p: 290-304.

[39].Organisation mondiale de la santé (OMS). Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits. Genève ; 2000 (Document non publié WHO/EDM/QSM/99.1)

[40]. Barbereau S. La contrefaçon des médicaments : un phénomène en pleine expansion. Med Trop 2006 ; 66 : 529-32.

[41].TRAORE K. Contrôle de la qualité des médicaments essentiels génériques en Dénomination Commune Internationale Commercialisés au Mali. Thèse Pharm., Bamako, 2000 ;page 31.

[42].Ousmane I. SIDIBE Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept régions (O7) administratives du Mali par Chromatographie sur Couche Mince

(CCM) : Opérationnalisation des kits minlabs. Thèse Pharm. Bamako 2011 ;page 52

ANNEXE
FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : KOUMARE

Prénom : Jacques Lassine

Titre de la thèse : Contribution à l'étude des produits (médicaments) non conformes au laboratoire national de la santé : Analyse rétrospective du 1^{er} janvier au 31 décembre 2016.

Année académique : 2017-2018

Ville de Soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie.

Tel : (00223) 77521967

Secteur d'intérêt : contrôle de qualité

Résumé : Cette étude s'inscrit dans le cadre d'une des missions fondamentales du Laboratoire National de la Santé du Mali : sauvegarder la santé des populations humaine par le contrôle permanent de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés.

Pour ralentir la propagation des médicaments contrefaits et promouvoir un usage sécurisé des médicaments, il s'avère nécessaire de développer des outils de contrôle et de gestion de leur qualité.

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de l'étude des médicaments non conformes analysés au Laboratoire National de la Santé. Analyse rétrospective du 1^{er} janvier au 31 décembre 2016.

L'Objectif général était de contribuer au suivi d'une évaluation rétrospective des résultats de médicaments non conformes réceptionnés au laboratoire National de la santé du Mali du 1^{er} janvier au 31 décembre 2016. C'est une occasion pour savoir l'état des lieux des faux médicaments à travers le pays, ainsi que les dangers sur la santé de la population.

Au total 1433 échantillons de médicaments ont été analysés par des tests chimiques et physicochimiques entre autres : l'Inspection physique et visuelle, le test de désagrégation et le test colorimétrique. Parmi ces échantillons testés, seuls 18 étaient non conformes (1,26%).

La source de la non conformité était due au sous dosage dont 12 cas sur les 18 médicaments non conformes (66,67%).

Mots clés : Contrôle de qualité, Médicaments, Non-conformité, Etude, Rétrospective.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de cette faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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

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

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

JE LE JURE !