

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi



**UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**

FACULTÉ DE PHARMACIE

FAPH

Année universitaire : 2023-2024

N°/

**EVALUATION DE LA QUALITE DE L'OCYTOCINE
INJECTABLE PRELEVE DANS LES CENTRES DE
SANTE ET OFFICINES PRIVEES AU MALI EN 2023**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 27/07/2024 devant le jury de la
faculté de la pharmacie

Par : Mme GOUDJINOU AFIEMILIE Epouse ADEGBITE

Pour l'obtention du grade de Docteur en pharmacie

(Diplôme d'Etat)

JURY

PRESIDENT DU JURY : Pr Sékou BAH

MEMBRES DU JURY : Dr Dominique Patomo ARAMA

: Dr Bakary Moussa CISSE

CO-DIRECTEUR : Dr Ousmane DEMBELE

DIRECTEUR : Pr Benoît Yaranga KOUMARE

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024**

ADMINISTRATION

Doyen : Sékou BAH, Professeur

Vice-doyen : Souleymane DAMA, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

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

PROFESSEURS HONORAIRES

PROFESSEURS DECEDES

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

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de Conférences	Immunologie
2	Almoustapha I.	MAÏGA	Maître de Recherche	Bactériologie-Virologie
3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de Recherche	Bio-statistique
4	Djibril M.	COULIBALY	Maître de Conférences	Biochimie clinique
5	Djénéba K.	DABITAO	Maître de Conférences	Biologie moléculaire
6	Antoine	DARA	Maître de Conférences	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Maître de Conférences	Parasitologie -Mycologie
8	Laurent	DEMBELE	Maître de Conférences	Biotechnologie Microbien.
9	Seidina S. A.	DIAKITE	Maître de Conférences	Immunologie
10	Fatou	DIAWARA	Maître de Conférences	Epidémiologie
11	Ibrahima	GUINDO	Maître de Conférences	Bactériologie virologie
12	Amadou B.	NIANGALY	Maître de Conférences	Parasitologie-Mycologie
13	Fanta	SANGHO	Maître de Conférences	Santé Publ/Santé commun.
14	Yéya dit Sadio	SARRO	Maître de Conférences	Epidémiologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie
3	Boubacar Tiétie	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Djénéba	COULIBALY	Assistant	Nutrition/Diététique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
6	Kléligui Casimir	DEMBELE	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
7	Yaya	GOÏTA	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
8	Aminatou	KONE	Maitre-Assistant	Biologie moléculaire
9	Birama Apho	LY	Maitre-Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Cheick Amadou	COULIBALY	Attaché de Rech.	Entomologie/parasitologie
2	Michel E.	COULIBALY	Attaché de Rech.	Entomologie/parasitologie
3	Abdallah A.	DIALLO	Attaché de Rech.	Entomologie/parasitologie
4	Bakary	FOFANA	Attaché de Rech.	Recherche clinique
5	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
6	Falaye	KEITA	Attaché de Rech.	Santé publique. /Santé Environ.
7	N'DeyeLallah N.	KOITE	Assistant	Nutrition
8	Oumou	NIARE	Attaché de Rech.	Biologie appliquée
9	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Rech.	Entomologie/parasitologie
10	Aliou	TRAORE	Attaché de Rech.	Sciences biologiques appliquées
11	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAÎTRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maître de conférences	Pharmacie hospitalière
2	Mahamane	HAÏDARA	Maître de conférences	Pharmacognosie

3. MAÎTRE ASSISTANT / CHARGÉ DE RECHERCHE

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

7	Aminata Tiéba	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière
---	---------------	--------	-----------	------------------------

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Sekou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAIGA	Assistant	Législation
6	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORE	Assistant	Gestion pharmaceutique
10	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Professeur	Toxicologie
5	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

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

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumatal	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
6	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
7	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
8	Mohamed	TOURE	Assistant	Pharmacologie

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	GRADE	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

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

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Mamadou L.	DIARRA	Maitre-Assistant	Botaniq.-Bio. Vég Chef de DER
2	Joseph Sékou B.	DEMBELE	Maître-Assistant	Biologie végétale
3	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE


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


CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Mahamoudou	KONE	Droit et éthique
7	Modibo	SANGARE	Anglais
8	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
9	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
10	Fana	TANGARA	Mathématiques
11	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
12	Oumar	SAMASSEKOU	Génétique
13	Boubacar	ZIBEIROU	Physique

Bamako, le 27 mai 2024

P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal


Seydou COULIBALY
Administrateur Civil



DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES :

Je dédicace ce travail aux familles GOUDJINO, SOSSOU, ADEGBITE.

Votre soutien indéfectible, vos encouragements constants, et votre amour inconditionnel ont été les piliers de ma réussite. Chaque étape de ce parcours a été illuminée par votre présence et votre sagesse. Puissent ces pages témoigner de ma profonde gratitude et de mon respect éternel. Merci pour tout.

REMERCIEMENTS

- **DIEU** : Le créateur de l'univers et de tout ce qu'il renferme. L'Alpha et l'Oméga qui a toujours été avec nous, qui m'a permis par sa grâce de venir à bout de ce travail. Eternel je te remercie pour tes hauts faits, ta bonté, ta miséricorde et ton amour indéfectible. Gloire à toi seigneur Jésus
- **Au corps professoral de la faculté de pharmacie** : Tous nos remerciements à nos maîtres pour les enseignements donnés.
- **A ma mère SOSSOU Amélévi Victoire** : Maman, tu as été ma plus grande source de soutien, d'encouragement et d'inspiration tout au long de ce voyage académique. Tes efforts inlassables et ton amour inconditionnel ont été les piliers sur lesquels j'ai construit mon avenir. Tu m'as inculqué des valeurs solides et m'as montré par ton exemple ce que signifie être une femme battante. Ta force, ta résilience et ta sagesse m'ont guidé et m'ont donné le courage de persévérer même dans les moments les plus difficiles. Sans toi, rien de tout cela n'aurait été possible. Que le Seigneur te bénisse et t'accorde une longue vie, pleine de santé et de bonheur.
- **A mon père GOUDJINOU Anani Kossi** : Papa, merci pour ton soutien indéfectible et tes encouragements constants. Ta sagesse et ton exemple m'ont guidé tout au long de ce parcours. Je suis profondément reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Que Dieu te bénisse et te garde en bonne santé.
- **A mon très cher époux Pierre-Paul Adébola ADEGBITE** : Je remercie Dieu pour ses merveilles dans nos vies. Tu as été un instrument par lequel il a permis la réussite de ce travail, et tu n'as épargné aucun effort pour y parvenir. Merci d'être cet époux qui se bat pour l'avenir de notre famille. Nous surmonterons les hauts et les bas car notre Seigneur Jésus-Christ est fidèle. Je t'aime, ma moitié. Que Dieu nous guide sur le droit chemin jusqu'à son retour. Amen.
- **A ma fille Divine-grâce Ahoefa ADEGBITE** : Tu es un cadeau divin pour nous, une source infinie de joie et de lumière dans nos vies. Ta présence illumine nos jours et ton amour nous fortifie. Tu as été une de mes principales sources de motivation, m'inspirant à persévérer et à donner le meilleur de moi-même. Que Dieu te bénisse et te protège toujours. Je t'aime plus que les mots ne puissent exprimer.
- **A mes deux grands frères GOUDJINOU Komi Ephrem, GOUDJINOU Yao Epiphane, ma petite sœur GOUDJINOU Adjowa Emmanuella et mon petit frère GOUDJINOU Elisé** : Compagnons de route dans ce voyage qu'est la vie, je tiens à vous exprimer toute ma

gratitude pour votre présence constante à mes côtés au fil des années. Votre soutien indéfectible, votre amour inconditionnel et votre camaraderie ont été des piliers essentiels de mon parcours. Ensemble, nous avons partagé des moments de joie, surmonté des défis et créé des souvenirs inoubliables. Votre encouragement et votre compréhension m'ont souvent donné la force de continuer et de persévérer. Je vous suis infiniment reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi. Avec toute mon affection et ma reconnaissance,

- **A ma famille GOUDJINOU et SOSSOU :** À la grande famille, unis dans la prière et les encouragements, que ces mots portent l'écho de ma profonde gratitude pour votre soutien inébranlable et vos prières réconfortantes. Votre présence bienveillante illumine mon chemin et me rappelle la puissance de l'amour et de la solidarité.
- **A ma belle-famille ADEGBITE et TOFFOHOSSOU :** En ces mots, je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance pour votre accueil chaleureux, votre soutien constant et votre amour inconditionnel. Votre présence dans ma vie apporte une richesse inestimable et une joie sans pareille. Puissent les bénédictions de Dieu continuer à envelopper notre famille, renforçant nos liens et nourrissant nos cœurs de tendresse et d'affection.
- **Tous mes oncles et toutes mes tantes de la famille GOUDJINOU et SOSSOU :** Merci pour vos prières, conseils et encouragements. Puisse Dieu vous combler de sa grâce et vous accorder la longévité. Je vous aime.
- **Pr Y. POTCHO et sa femme de la Faculté de la Pharmacie de Lomé-Togo :** Merci pour votre confiance. Je suis reconnaissante du fait que Dieu soit passé par vous pour m'envoyer dans ce merveilleux pays le Mali où se trouvait ma destinée.
- **Ma tante Edith ADONSOU :** Tu t'es battue corps et âme pour que je puisse être inscrite à la faculté de pharmacie. Reçois ma sincère reconnaissance
- **Mes cousins, cousines et nièces :** Je vous aime et espère être un modèle pour vous comme vous l'avez toujours souhaité. Que Dieu vous protège
- **Dr Ousmane Bakary COULIBALY, Promoteur de la pharmacie BOUGIE-BA,** merci d'avoir été ce mentor qui a toujours cru en mes capacités. Je suis reconnaissante pour les conseils que vous m'avez prodigués et les connaissances que vous m'avez transmises. Un grand merci à tout votre personnel.
- **Du Mali et du peuple Malien :** Les mots me manquent pour exprimer ma reconnaissance pour toi. Nous sommes venus seule dans ce pays ne sachant à quel sort se vouer mais nous avons retrouvé une famille qui nous a donné tant d'amour. Comme nous aimons le dire Maliba tu es mon pays adoptif et tu m'as tout donné. Que le seigneur te bénisse éternellement ainsi que tes fils et filles.

- **Ma nounou Françoise EDAYE** : Ta présence à mes côtés a été d'une grande aide. Que le seigneur sache te récompenser
- **UESTM** : Vous avez été une famille et un repère, merci pour les entraides, les ambiances et les moments de partages ensemble.
- **Au personnel du LNS : Tanti Niélé TRAORE, Tonton Jacques DAKOUO, DIAKITE Latifa, le Grand BENGALI, Tanti Marie-Curie, Tonton SAYON, le grand OUATTARA, Tanti Rose, Tanti Haoussa, Tanti Tata Sow** : Merci de vos apports, connaissances et pratiques apprises auprès de chacun de vous au Laboratoire.
- **La famille Joseph André HOUNZANGLI et sa femme Tina Marie F. SAMAKE** : En plus des conseils que vous ne cessez de me donner, vous êtes aussi mon père et ma mère spirituels me guidant sur le droit chemin divin. Dieu vous bénisse.
- **La Famille Louise, Mélanie, Patricia, Oumou, Virginia Mimi NOUNAWON et de la MPEN** : Vos prières, encouragements et conseils ont été pour nous une motivation indéfectible pour persévérer dans notre étude. Que le créateur vous donne longue vie.
- **Des pasteurs : Elie NASSOUGOU, Tony KAMPANDA, Samuel WALA ainsi que leurs femmes et enfants** : Dieu vous bénisse.
- **La famille KOUMARE** : Merci d'avoir été cette famille d'accueil pour moi.
- **Mes camarades de la P14 du numéris clausus de la pharmacie** : Nous formons une famille, que Dieu nous préserve du mal et nous accorde une vie familiale et professionnelle exemplaire.
- **A mes frères et sœurs de la faculté : Hélène AGBEMADON, Heiriadou MOUMOUNI, Kofi HODZI, Samuel NOUKPEMEDI, François KOUTADO, Honorine ASSIMTI, Miziath ASSANI, AWOAOU Judith Salif** : Puisse Dieu nous bénir d'avantage et nous garder sur le bon chemin bonne carrière socio-professionnelle à vous.
- **Dr Chaïda ABY-FIHIDY** : Tu as été cette grande sœur que je n'ai jamais eue durant tout le cursus, tes conseils et amour envers nous, nous ont beaucoup encouragés. Je t'aime énormément. Que Dieu t'accorde une vie familiale épanouie.
- **Des Docteurs : Dr Nicolas AKOUEDE, Dr SIKA Romain, Dr Danielle YOUNI N'KUESSOM, Dr Doris, Dr Alida MEUZEBOU, Dr Sonia Koba** : Merci de nous avoir soutenus, aidés, encouragés pour qu'on puisse en arriver là. Bonne carrière socio-professionnelle.
- **Ingénieur Cherifdine Abdoulaye** : Que Dieu te bénisse pour toutes tes contributions.
- **Mes proches et tous ceux que j'ai omis de citer** : Merci de nous avoir aidés et soutenus par vos prières. Demeurez abondamment bénis.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du Jury

Professeur Sékou BAH

- **Professeur de pharmacologie à la FMOS/FAPH ;**
- **Doyen de la FAPH ;**
- **Titulaire d'un PhD en pharmacologie ;**
- **Membre du comité technique de pharmacovigilance ;**
- **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**
- **Chef du service de la pharmacie hospitalière du CHU POINT G**

Honorable Maître,

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

Votre simplicité, votre sagesse, votre disponibilité et votre faculté d'écoute et d'analyse, votre souci du travail bien fait et votre rigueur scientifique sont des qualités professionnelles qui ont suscité en nous admiration et confiance. Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge

Dr Dominique Patomo ARAMA

- **Pharmacien PhD**
- **Maitre de Conférences de Chimie Thérapeutique à la FAPH/USTTB ;**
- **Directeur Adjoint de la Direction de la pharmacie et du médicament,**
- **Membre du Comité d'experts de l'OOAS pour l'homologation des produits pharmaceutiques**
- **Etoile d'argent du mérite national avec Effigie lion debout ;**
- **Certifié en connaissances pratiques et gestion des dispositifs médicaux.**

Cher Maître,

Nous vous remercions sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Votre expertise et vos qualités scientifiques exceptionnelles apportent une valeur inestimable à notre travail. Veuillez trouver ici cher maitre l'expression de notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge

Dr Bakary Moussa CISSE

- **Maître assistant en Pharmacie galénique à la Faculté de pharmacie de l'USTTB**
- **Praticien au laboratoire national de la santé**
- **Chef de service Adjoint du laboratoire de contrôle de qualité du médicament**
- **Chargé de formation et encadrement des étudiants**
- **Secrétaire à l'organisation du collectif des Pharmaciens**

Cher Maître ;

Nous avons été très honorés de vous compter parmi nos membres du jury. Vos qualités intellectuelles et votre ouverture d'esprit font de vous une personne appréciée de tous. L'enseignement et la formation de qualité dont vous nous avez fait bénéficier nous serviront toujours pour notre vie socio-professionnelle. Recevez nos remerciements et notre profonde admiration.

A notre Maître et co-directeur

Dr Ousmane DEMBELE

- **Maître de Conférences de Chimie Thérapeutique à la faculté de Pharmacie de l'USTTB ;**
- **Sous-Directeur Technique du LNS ;**
- **Chef du service de Contrôle Qualité des médicaments au LNS ;**
- **Membre du Comité d'experts de l'OOAS pour contrôle qualité ;**
- **Membre du Comité Technique de l'AMQF ;**
- **Président de la Sous-commission Contrôle et Surveillance du Marché de l'AMQF.**

Cher Maître,

Nous vous sommes profondément reconnaissants d'avoir accepté de co-diriger ce travail de thèse malgré vos nombreuses responsabilités. Votre capacité à concilier excellence académique et disponibilité pour vos étudiants est véritablement remarquable. Nous avons particulièrement apprécié votre clarté d'analyse, votre encouragement et vos conseils éclairés qui ont enrichi notre recherche. Nous vous exprimons notre profonde gratitude et notre admiration sincère pour votre précieuse contribution à cette thèse. C'est un honneur d'avoir pu bénéficier de votre expertise. Veuillez agréer, cher Maître, l'assurance de notre respectueuse considération.

A notre Maitre et Directeur de thèse

Professeur Benoît Yaranga KOUMARE

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

Cher Maître,

Nous vous exprimons notre gratitude infinie pour avoir accepté de diriger ce travail malgré vos nombreuses responsabilités. Votre expertise académique et votre exigence intellectuelle font de vous un professeur remarquable et respecté de tous. Plus qu'un directeur de thèse, vous avez été pour nous un père, un conseiller, Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de notre grande admiration et de notre profonde reconnaissance.

Liste des Abréviations

- AMM - Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
- API - Active Pharmaceutical Ingredient (Ingrédient Pharmaceutique Actif)
- BPF - Bonnes Pratiques de Fabrication
- DCI - Dénomination Commune Internationale
- DPM - Direction de la Pharmacie et du Médicament
- FDA - Food and Drug Administration
- GMP - Good Manufacturing Practice (Bonnes Pratiques de Fabrication)
- HPLC/CLHP- High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance)
- ICH - International Council for Harmonisation (Conseil International d'Harmonisation)
- IS - Inspection Sanitaire
- ISO - International Organization for Standardization (Organisation Internationale de Normalisation)
- LNS - Laboratoire National de la Santé
- MSP - Ministère de la Santé Publique
- OMS - Organisation Mondiale de la Santé
- Ph. Eur. - Pharmacopée Européenne
- PPM – Pharmacie Populaire du Mali
- QC - Quality Control (Contrôle de Qualité)
- SOP - Standard Operating Procedure (Procédure Opérationnelle Standard)
- UNFPA - United Nations Population Fund (Fonds des Nations Unies pour la Population)
- USP - United States Pharmacopeia
- WHO - World Health Organization (Organisation Mondiale de la Santé)

Liste des Figures

Figure 1: Structure 2D et 3D de l'ocytocine (C ₄₃ H ₆₆ N ₁₂ O ₁₂ S ₂).	7
Figure 2: Mécanisme d'action de l'ocytocine	8
Figure 3: Quelques éléments de l'inspection visuelle.	20
Figure 4: Schéma illustrant le fonctionnement de la CCM	22
Figure 5: Pouvoir d'élution de la phase mobile en HPLC	24
Figure 6 : schéma des composants d'un HPLC	25
Figure 7: Le volume moyen : Image couplée d'un agitateur magnétique à un pH-mètre.....	28
Figure 8: Appareil CLHP AGILENT TECHNOLOGIES.....	30
Figure 9: Répartition selon le pays de provenance de l'ocytocine.....	32
Figure 10: Chromatogramme d'un échantillon conforme.....	33
Figure 11: Chromatogramme d'un échantillon non conforme	34
Figure 12: Répartition des échantillons selon la conformité HPLC.....	34
Figure 13: Conformité des échantillons par secteur de prélèvement.....	36
Figure 14: Répartition selon la validité de l'AMM à la DPM.....	36

Liste des tableaux

Tableau I: Matériels –Solvants /Réactifs	26
Tableau II: Répartition des échantillons selon la provenance d'ocytocine	31
Tableau III: Répartition des échantillons selon le secteur de prélèvement	31
Tableau IV: Répartition des échantillons selon la conformité du pH.....	32
Tableau V: Répartition des échantillons selon la conformité du volume moyen.....	32
Tableau VI: Répartition des échantillons selon l'identification par HPLC.....	33
Tableau VII: Répartition des échantillons selon le dosage par HPLC.....	33
Tableau VIII: Répartition des échantillons non conformes par région.....	35
Tableau IX: Répartition des échantillons non conformes selon le pays de provenance	35
Tableau X: Répartition des produits enregistrés ou non en fonction du pays de provenance	37

Table des Matières

I- INTRODUCTION	1
II- OBJECTIFS	3
2.1 OBJECTIF GENERAL	3
2.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES	3
III – GENERALITES	4
1. Présentation du Laboratoire National de Santé (LNS)	4
1.1. Historique	4
1.2. Organigramme	5
1.3. Les missions	5
2. Rappel sur l'ocytocine	6
2.1. L'ocytocine naturelle	6
2.2. Les caractéristiques du médicament	13
2.3. Techniques d'analyse des médicaments	18
IV. Méthodologie	25
4.1. Cadre d'étude	25
4.2. Type d'étude et période d'étude	25
4.3. Critères d'inclusion	25
4.4. Critères de non inclusion	25
4.5. Méthode d'échantillonnage	25
4.6. Techniques d'analyse	26
4.7. Méthodes d'analyse utilisées	27
4.7.1. Examen visuel	27
4.7.2. Aspects physico-chimiques	27
4.8. Outils de traitement et saisie des données	30
4.9. Considérations éthiques	30
V. Résultats	31

VI.	Commentaires et discussion	38
6.1.	Les limites de l'étude	38
6.2.	Qualité des données	38
6.3.	Interprétation des données :	38
6.4.	Analyse physico-chimique :	38
VII.	Conclusion :	41
VIII.	Recommandations	42

INTRODUCTION

I- INTRODUCTION

On entend par médicament 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. Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives) associés à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament). (1)

Issu de la racine grecque *pharmakon*, le médicament renferme à la fois la notion de remède et de poison. (2)

Il est porteur « d'ambivalences et d'oppositions duelles (drogue/poison, marchandise/bien public, nécessaire/superflu, pharmacologiquement actif/placebo, licite/illicite, sous AMM/hors AMM, sur prescription /en automédication) ». (3)

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

Les médicaments de qualité inférieure sont constitués de médicaments falsifiés ou contrefaits et les médicaments sous-standards.

Contrefaire : c'est reproduire frauduleusement quelque chose en le copiant ; tandis que falsifier, c'est altérer volontairement la substance d'un produit dans le but de tromper. Le médicament falsifié peut être contrefait, mais ne l'est pas forcément. (4)

Les médicaments falsifiés contiennent soit des principes actifs différents, soit aucun principe actif ou des principes actifs en quantité insuffisante associés ou non à d'autres produits toxiques. (5). Ce terme de « sous-standard » évoque généralement un « léger sous-dosage, finalement sans grandes conséquences pour les malades ». Le fabricant d'un médicament sous-standard est bien celui qui est indiqué sur les emballages et les documents, mais des défaillances ont entraîné des défauts au cours de l'étape de fabrication (malfaçons) et/ou de distribution (dégradations). Les défauts peuvent être la conséquence d'erreurs, de négligence et/ou d'insuffisances au niveau des équipements, des locaux, du savoir-faire etc. Un sous-standard est fabriqué et distribué dans les circuits légaux. (6)

Selon l'OMS, les médicaments de qualité inférieure constituent un problème de santé surtout dans les pays en voie de développement où sur 10 médicaments, 1 est de qualité inférieure. Sur 1500 signalements de cas de produits de qualité inférieure reçus par l'OMS en 2013, 42% proviennent de l'Afrique Subsaharienne.

Ces médicaments contrefaits ont un impact sur la bonne santé des populations, dans la mesure où la grande majorité des médicaments contrefaits découverts ont rarement été efficaces et sont même dangereux et préjudiciables pour la santé publique (7)

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

L'ocytocine est une hormone peptidique surtout connue pour son rôle dans l'accouchement et l'allaitement. Elle est libérée en grande quantité par l'hypophyse, au cours du travail et provoque les contractions de l'utérus pour faciliter la naissance. Elle stimule également les contractions au cours du troisième stade du travail : la séparation du placenta de la paroi utérine et la compression des vaisseaux sanguins maternels après l'expulsion placentaire (8). Quand les contractions utérines ne sont pas suffisamment puissantes pour comprimer les vaisseaux sanguins, une hémorragie du post-partum peut menacer la vie de la femme. Dans ce cas, une femme recevra un médicament utéro tonique, comme l'ocytocine, pour stimuler les contractions et arrêter le saignement. Selon l'OMS, l'ocytocine est le médicament préféré pour la prévention et le traitement initial de l'hémorragie du post-partum car il est efficace en deux à trois minutes après l'injection et peut être administré à toutes les femmes. En outre, il est plus stable au cours de sa conservation que les autres utéro toniques. (9)

L'ocytocine est un médicament générique qui n'est plus soumis à la protection d'un brevet et elle est abondamment produite et distribuée dans le monde entier (9). Les études démontrent que de l'ocytocine de qualité inférieure circule très couramment dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire. Selon une revue de la littérature effectuée en 2016 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), plus d'un tiers des 559 échantillons provenant d'études menées dans des pays à revenu faible ou intermédiaire étaient non conformes. (10)

C'est dans cette optique que nous avons initié notre étude sur l'ocytocine, afin de s'assurer de sa qualité. Peut-on affirmer avec certitude que l'ocytocine disponible dans les centres de santé, dans les officines et autres structures du MALI est de bonne qualité ?

OBJECTIFS

II- OBJECTIFS

2.1 OBJECTIF GENERAL

Évaluer la qualité de l'ocytocine disponible dans les dépôts des centres de santé et dans les officines de pharmacie du Mali.

2.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer les caractères organoleptiques des différents lots analysés ;
- Déterminer le statut d'enregistrement des échantillons ;
- Identifier par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) la conformité de ces ocytocines ;
- Doser par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) la conformité de ces ocytocines ;
- Déterminer la proportion d'ocytocine injectable de qualité inférieure en circulation dans des établissements de santé sélectionnés.

GENERALITES

III – GENERALITES

1. Présentation du Laboratoire National de Santé (LNS)

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

1.1. Historique

Dans le cadre de la réforme pharmaceutique et pour une mise en œuvre effective de la politique des médicaments essentiels, le Ministère de la Santé a décidé en 1981 de mettre en place un dispositif capable de déceler tout abus ou toute infraction dans les produits pharmaceutiques d'une part et d'apprécier leur qualité, d'autre part. Ce service a été conçu tout d'abord au sein de l'Office Malien de Pharmacie (OMP), suite à la disparition de ce dernier en 1986, à l'Inspection de la Santé (IS). En 1987, une résolution du parlement Européen relative à l'exportation des produits pharmaceutiques, conforme aux préoccupations de l'OMS et de la Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament (FIM) invite les pays du Tiers Monde à créer un service national de contrôle de qualité. C'est dans cette optique que le Mali a sollicité la Communauté Economique Européenne (CEE) pour le financement d'un projet intitulé "Restructuration du Secteur Pharmaceutique". La convention de ce projet a été signée en mars 1987 et la réalisation d'un laboratoire de contrôle de qualité a été prise très largement en compte. Le LNS a été créé en juin 1990 par l'ordonnance N°90-34/P-RM sous le statut de service rattaché à la Direction Nationale de la Santé Publique (DNSP). Après une décennie de fonctionnement en tant que service rattaché, l'analyse de la situation du LNS a permis de déceler les difficultés causées par ce statut notamment :

- L'absence d'autonomie de gestion qui prive le LNS d'une certaine indépendance de gestion ;
- L'absence de personnalité morale qui limite largement les prises d'initiatives et les capacités d'échanges avec les institutions ayant la même vocation ;
- Les difficultés de l'Etat à utiliser pleinement le plateau technique du LNS dans le cadre de la formation universitaire et de la recherche scientifique. Dans le souci de pallier à ces difficultés et contraintes, le Gouvernement a décidé de l'ériger en Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST).

Ainsi, l'ordonnance N° 00-040/P-RM du 20 septembre 2000 crée le LNS-EPST et le Décret N° 586/P-RM du 23 novembre 2000 fixe son organisation et ses modalités de fonctionnement.

1.2. Organigramme

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

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

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

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

1.3. Les missions

Le LNS-EPST, a pour mission de contrôler la qualité des médicaments, des boissons, des aliments ou toutes autres substances importées ou produites en république du Mali et destinées à des fins thérapeutiques, diététiques, ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaines et animales. À ce titre, il est chargé de :

- ❖ Donner son avis technique pour l'autorisation ou l'interdiction de l'usage de tout produit ; médicament, aliment, ou boisson à usage thérapeutique, diététique ou alimentaire ;
- ❖ Prélever et analyser des échantillons dans toute unité de production, d'importation, de distribution, de conservation de médicaments, eaux, boissons diverses, aliments et toutes autres substances introduites dans l'organisme humain et animal dans le but thérapeutique, nutritionnel ou autre et concourant à l'amélioration ou à la détérioration de l'état de santé de l'homme et de l'animal ;
- ❖ Participer à la formation universitaire et post universitaire ;
- ❖ Entreprendre des activités de recherche scientifique et technologique ;
- ❖ Contribuer à l'élaboration des normes et de veiller à leur application.

2. Rappel sur l'ocytocine

2.1. L'ocytocine naturelle

2.1.1. Définition

L'ocytocine (OT) est un peptide de neuf acides aminés synthétisé dans les cellules hypothalamiques qui se projettent soit vers la neurohypophyse, soit vers des sites du système nerveux central. La libération neurohypophysaire d'OT a longtemps été associée à la contraction utérine et à l'éjection du lait. (11)

2.1.2. Origine

En 1906, le scientifique britannique Sir Henry Dale extrait du cerveau humain une substance. C'est par un extrait de lobe postérieur d'hypophyse qu'il mit en évidence une contraction de l'utérus induite, in vivo et in vitro. La substance active fut dénommée ocytocine, en référence à son rôle. En effet, ce terme est un dérivé de deux mots grecs : "oxys" signifiant rapide et "tokos" signifiant naissance. De plus, la découverte de l'activité ocytocique d'extraits posthypophysaires bruts par I. Ott et J.C. Scott. en 1910 a contribué à démontrer le rôle endocrinien de la neurohypophyse. En 1953, l'ocytocine fut isolée par le biochimiste américain Vincent du Vigneaud et son groupe de chercheurs. Sa structure a donc été découverte et définie quant à sa composition en acides aminés (12).

2.1.3. Structure chimique

L'ocytocine est un peptide de neuf acides aminés (un nonapeptide).

Sa séquence est la cystéine - tyrosine - isoleucine - glutamine - asparagine -cystéine- proline - leucine - glycine (H—Cys—Tyr—Ile—Gln—Asn—Cys—Pro—Leu—Gly—NH₂). Les résidus de cystéine forment un pont disulfure. L'ocytocine a une masse moléculaire de 1007 daltons. Une unité internationale (UI) d'ocytocine équivaut à environ 2 microgrammes de peptide pur (13).

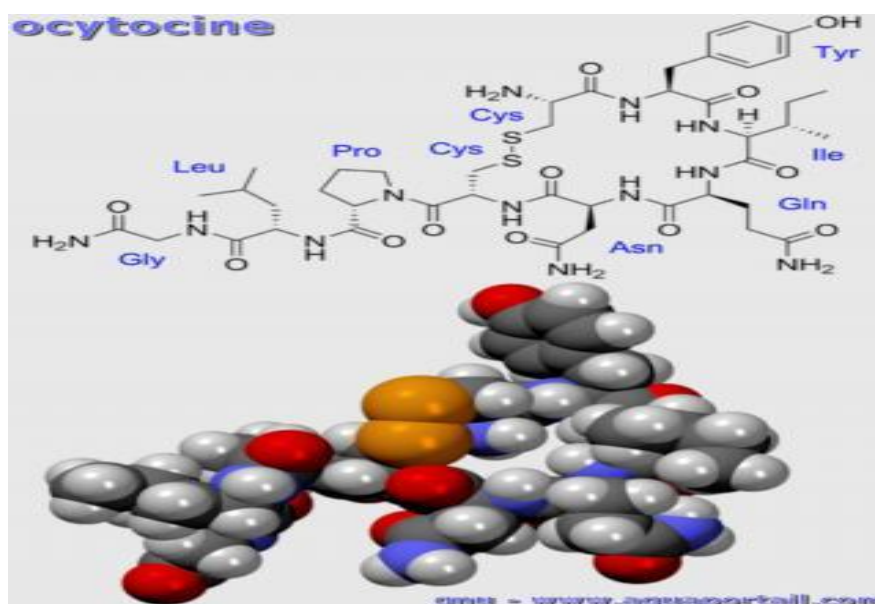


Figure 1: Structure 2D et 3D de l'ocytocine ($C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$). (13)

L'ocytocine est schématisée en formule développée sans stéréochimie (en bleu : code à trois lettres des acides aminés). L'hypothalamus produit de l'ocytocine, mais l'hypophyse postérieure la stocke et la libère dans la circulation sanguine (13).

2.1.4. Mécanisme d'action

Le mécanisme de transduction du signal pour le récepteur de l'ocytocine se trouve dans le myomètre. Ce récepteur est un récepteur classique à 7 domaines transmembranaires lié via une protéine G à la phospholipase C. Après stimulation du récepteur par l'ocytocine (OT), la sous-unité α de la protéine G hétérotrimérique hydrolyse le GTP en GDP et libère la sous-unité $\beta\gamma$ pour stimuler la phospholipase C. Cette enzyme convertit les phosphatidyl inositides en diacylglycérol et en inositol-1,4,5-trisphosphate (IP 3). Le diacylglycérol stimule l'activité de la protéine kinase C provoquant la phosphorylation des substrats qui caractériseront la réponse du type cellulaire spécifique. L'IP 3 stimule le flux de Ca^{2+} dans le cytoplasme à travers les canaux calciques, principalement depuis le réticulum sarcoplasmique mais aussi depuis l'espace extracellulaire. L'augmentation du Ca^{2+} se combinera avec la calmoduline pour stimuler la myosine kinase de la chaîne légère (MLCK) afin de produire une contraction du myomètre. Dans la caduque, une réponse caractéristique serait la synthèse et la libération de prostaglandines (14).

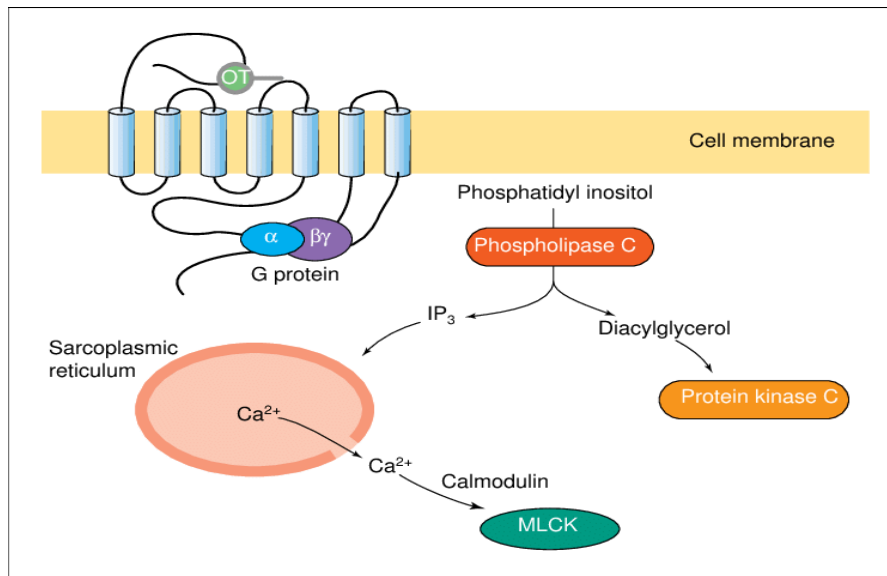


Figure 2: Mécanisme d'action de l'ocytocine

2.1.5. Rôle physiologique

L'ocytocine est un **nonapeptide** synthétisé dans l'hypothalamus qui permet de stimuler l'émission de lait ainsi que les contractions utérines. Cette hormone se comporte dans le cerveau comme un neuropeptide. Elle pourrait inhiber, via le système gabaergique, l'activité de l'amygdale limbique qui est impliquée dans la détection de la peur. Parallèlement, elle favorise le comportement protecteur de la mère envers ses petits, via le système dopaminergique. Chez l'homme, on a mis en évidence un effet de l'ocytocine sur la confiance, l'empathie, la générosité, la sexualité, le lien conjugal et social et la réactivité aux stress. Des études cliniques commencent à tester l'effet bénéfique possible de l'ocytocine dans des cas d'autisme, de phobie sociale et de dépression. Toutefois, les résultats sont encore préliminaires (15).

a) Hormone intracérébrale

Il faut distinguer l'ocytocine libérée dans la circulation à partir de la posthypophyse où elle agit comme une hormone, notamment sur le sein et sur l'utérus, de l'ocytocine intracérébrale, qui agit comme un neuromédiateur et joue un rôle dans les émotions et les comportements. Il y a des récepteurs pour l'ocytocine distribués dans l'ensemble du cerveau et en particulier dans le système limbique et l'amygdale (15).

b) Hormone de la monogamie

Chez l'être humain, il y a également une association entre le polymorphisme d'un des récepteurs pour la vasopressine (V1a) et des traits liés à la stabilité du couple, à la perception des problèmes dans le couple et à la qualité du lien conjugal (15).

c) Hormone de l'orgasme

L'ocytocine est sécrétée lors de l'orgasme dans les deux sexes et induit une contraction spasmodique de la musculature lisse (vésicule séminale, urètre, utérus) survenant lors du coït. Elle agirait via des récepteurs V1a pour la vasopressine. On a suggéré que le retard d'éjaculation induit par les antidépresseurs de type ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) pourrait être dû à leur effet inhibiteur sur la sécrétion d'ocytocine. Toutefois, à part des cas anecdotiques, l'ocytocine n'a pas montré d'effet sur la libido ni sur l'orgasme. Elle pourrait toutefois orienter vers la reconnaissance de stimuli sexuels (15).

d) Hormone de l'amour maternel et de l'attachement (bonding)

Pour accueillir le nouveau-né, la mère met en œuvre une série de comportements qui comprend la fabrication du nid, l'installation du petit, le léchage, la toilette et le frottement du dos. Ces conduites favorisent les liens entre la mère et ses petits en permettant de leur prodiguer confort, chaleur, nourriture et protection. L'ocytocine favorise ce comportement maternel en augmentant la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens. Ces comportements protecteurs maternels sont supprimés par le blocage des récepteurs pour l'ocytocine. Chez l'homme, la prise d'ocytocine augmente la réponse des mères aux cris des enfants par inhibition de l'amygdale et activation de l'insula (mesurées lors d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle : IRMf). Elle renforce les sentiments positifs des sujets proches de leur mère, mais active le sentiment d'insécurité chez ceux dont la relation était distante. Elle n'aurait donc pas une action univoque de souvenir des événements heureux (15)

e) Hormone « antistress » dans les interactions sociales

L'ocytocine inhibe l'élévation d'ACTH (adrénocorticotrophine) et de cortisol induit par l'hypoglycémie à l'insuline et par l'injection de vasopressine (hormone de stress qui stimule la sécrétion de corticolibérine). Par ailleurs, l'ocytocine réduit l'anxiété et les stress survenant lors des interactions sociales. Elle freine la sécrétion de cortisol qui est élevée dans certaines situations : chez des sujets ayant vécu une séparation précoce de leur mère, lors de conflits de

couple et de rejet de groupe chez des étudiants. Elle pourrait médier l'effet inhibiteur sur les stress du support social. Elle augmente le sentiment d'empathie chez les hommes, ainsi que le sentiment d'attachement chez des étudiants peu sûrs d'eux (15).

f) Hormone de la reconnaissance des visages et de la confiance

Si l'on présente des visages à des sujets normaux, l'administration d'ocytocine augmente la probabilité que leur regard se dirige vers les yeux parmi toutes les parties du visage et la reconnaissance des visages. Une observation comparable a été faite chez des enfants autistes, qui ont tendance à éviter les regards. Après la présentation d'une série de visages neutres, joyeux ou en colère, elle augmente le souvenir sélectif des visages joyeux. Elle atténue l'activation des amygdales (mesurée par IRMf), survenant lors de la présentation de visages gais, tristes ou en colère.

Un des fondements du lien social est la capacité d'entrer en contact avec les autres et de leur faire confiance. Celle-ci est une condition pour établir une relation proche et intime. En utilisant une méthode appelée le « jeu de la confiance », on a pu mettre en évidence le rôle de l'ocytocine lors d'opérations boursières fictives. Ces transactions s'accompagnaient d'une hausse des taux sanguins d'ocytocine, lorsqu'elles étaient fructueuses (donc dignes de confiance), mais ne variaient pas lorsqu'elles étaient non bénéfiques. Dans une autre étude portant sur 200 investisseurs, ceux qui avaient reçu un spray d'ocytocine investissaient 17% plus d'argent que leurs partenaires qui avaient reçu un placebo. Enfin la prise d'ocytocine a montré une augmentation de 80% des dons à des œuvres caritatives (15).

2.1.6. Ocytocine synthétique

L'ocytocine de synthèse est commercialisée au Mali sous forme de solution injectable.

L'ocytocine naturelle joue un rôle primordial dans la parturition. C'est pourquoi, dans les années 1950, afin de pouvoir exploiter ses propriétés en obstétrique, un analogue de l'ocytocine naturelle est mis au point : l'ocytocine. Le médicament obtient son autorisation de mise sur le marché en 1970 sous le nom de Syntocinon®. Le but principal recherché avec ce médicament est de raccourcir la durée du travail pour diminuer la morbidité maternelle et fœtale associée à un travail prolongé (12).

2.1.6.1. Propriétés pharmacologiques

Le Syntocinon® se présente sous forme de solution injectable en ampoule : 5 unités internationales (UI) d'ocytocine pour une ampoule de 1 mL. Ces ampoules sont à conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8°C, mais il peut supporter 2h à température ambiante.

- Pharmacodynamique

Les contractions utérines sont observées après 3 à 5 minutes et environ 1 minute d'administration par voie intramusculaire et intraveineuse respectivement. Un état d'équilibre du médicament est atteint après 40 minutes d'administration par voie parentérale. Il est distribué dans tout le compartiment du liquide extracellulaire de la mère. En tant que molécule peptidique hydrophile et polaire (poids moléculaire de 1007), l'ocytocine n'est pas censée traverser facilement les membranes biologiques, telles que la barrière hémato-encéphalique. Moins de 1 % d'une dose administrée d'ocytocine synthétique passe dans le cerveau. De petites quantités peuvent traverser la barrière placentaire et atteindre le fœtus.

- Pharmacocinétique

L'ocytocine a une action rapide et contrôlable. En effet, l'administration se fait soit par voie intraveineuse (IV) soit par voie intramusculaire (IM). Son délai d'action est inférieur à 1 minute pour la voie IV, et de 2 à 4 minutes pour la voie IM. Après une injection IM, la réponse de l'utérus dure de 30 à 40 minutes. Après une injection IV, elle peut être raccourcie. Lorsque le médicament est administré par voie veineuse périphérique, en perfusion IV continue, aux doses appropriées, la réponse utérine est progressive et atteint un plateau en 20 à 40 minutes. En cas de stimulation excessive du muscle utérin, il est possible d'arrêter ou de diminuer le débit de perfusion. Cette action permet à l'activité utérine de décroître rapidement, mais elle peut être facilement maintenue à un niveau inférieur acceptable. En effet, l'ocytocine a une demi-vie (12) courte (de 3 à 17 minutes) ce qui permet au soignant de garder le contrôle plus facilement sur l'effet utérotonique par perfusion IV.

Comme toutes les hormones peptidiques, l'ocytocine dérive d'une prohormone beaucoup plus grosse, dont la neurophysine. Des processus enzymatiques dégradent la prohormone en molécules plus petites. Des prohormones d'ocytocine plus longues ont été démontrées, en particulier au début de la vie. (15) Les molécules qui ne sont pas complètement dégradées en ocytocine mais qui sont allongées à l'extrémité carboxyle de la molécule sont impliquées dans la différenciation cardiaque. Le cerveau et la périphérie produisent tous deux des fragments

actifs ou des métabolites d'ocytocine, qui peuvent exercer des actions comportementales et physiologiques correspondant à celles induites par l'hormone principale, l'ocytocine. L'ocytocine est dégradée par les ocytocinases de deux manières principales : par l'ouverture de l'anneau, donnant ainsi naissance à une variante linéaire de l'ocytocine, et par la suppression d'acides aminés simples des extrémités amino- et C-terminales de l'ocytocine.

Le métabolisme se fait rapidement via le foie et le plasma par l'enzyme ocytocinase, quelques étapes du métabolisme se déroulent également via la glande mammaire. Sa demi-vie est de 1 à 5 minutes.

Les reins et le foie aident à l'élimination des médicaments à base d'ocytocine, la forme inchangée de ce médicament est rarement excrétée dans l'urine.

Un surdosage peut provoquer des contractions utérines titanesques, une altération du flux sanguin vers l'utérus, des ruptures utérines, des convulsions et une embolie amniotique.

Mode d'utilisation : 10 unités par voie intraveineuse ou 20-40 mUnit/min par voie intramusculaire sont injectées en cas d'hémorragie post-partum. 0,5-1 mUnit/min par voie intraveineuse pour l'induction du travail.

2.1.6.2. Indications thérapeutiques

SRMNI : Santé Reproductive Maternelle, Néonatale et Infantile.

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et le Vidal, les indications du Syntocinon® en obstétrique sont les suivantes :

- **La dystocie dynamique** : insuffisance des contractions utérines, en début ou en cours de travail. En 2016, c'est la principale indication du Syntocinon®.
- **La chirurgie obstétricale** : césarienne, interruption volontaire ou médicale de grossesse, l'administration de l'ocytocine se fera après l'acte afin d'obtenir une bonne rétraction utérine. - en cas d'atonie utérine à la suite d'une hémorragie de la délivrance. Toutefois, en pratique l'HAS ajoute d'autres indications au Syntocinon® telles que :
- **Le déclenchement artificiel du travail**
- **La délivrance dirigée** : injection préventive d'une dose d'ocytocine afin de réduire les risques d'hémorragies du post-partum (16).

2.1.6.3. Contre-indications

Les contre-indications à l'administration du Syntocinon® données par l'ANSM sont peu nombreuses, mais non négligeables :

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Dystocies mécaniques : présentations fœtales qui entraînent une impossibilité pour le fœtus de franchir la filière pelvienne maternelle : présentation du front, présentation transverse...
- Fragilité ou distension excessive de l'utérus
- Hypertonie utérine ou souffrance fœtale quand l'accouchement n'est pas imminent
- Troubles cardiovasculaires et toxémie gravidique sévères
- Prédisposition à l'embolie amniotiques (mort fœtale in utero, hématome rétro placentaire)
- Placenta prævia (12).

2.2. Les caractéristiques du médicament

2.2.1. Notions essentielles sur le médicament

a) Définition du médicament

Le code de la Santé publique (article L.5111-1) définit ainsi le médicament : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (17,18).

Le médicament obéit à une réglementation contraignante et s'inscrit dans un circuit de fabrication et de mise à disposition des professionnels et des patients très encadré et strictement surveillé.

b) Les éléments constitutifs du médicament

Le médicament contient :

- **Un principe actif**, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par **un mécanisme d'action curatif** ou **préventif** précis dans l'organisme,
- **Des excipients**, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif (17).
- **Conditionnement** ou emballage Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours ; on différencie le conditionnement en contact avec le médicament et le conditionnement qui n'est pas en contact avec le médicament et qui complète le premier.

Il en existe deux types :

- Le conditionnement primaire : c'est un élément important du médicament car il joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.
- Le conditionnement secondaire : il permet la manipulation et le transport du médicament (ex : boîte de blister, carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade (19).

c) Le lot et le numéro de lot

- Lot : le lot est la quantité d'un médicament qui est fabriquée au cours d'un cycle donné de fabrication ou de production. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.
- Numéro de lot : le numéro de lot est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui permet d'identifier le lot auquel appartient une boîte spécifique de médicament et c'est à partir de ce numéro que la traçabilité de production et de distribution peut être établie. Pour différentes raisons, un laboratoire peut être contraint de rappeler des médicaments et c'est grâce à ce numéro de lot que le rappel de lot peut être (20).

d) Le concept des médicaments essentiels

Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante, sous la forme pharmaceutique appropriée, et à un prix accessible pour les individus et la communauté. Ce concept est par définition souple et adaptable à de nombreuses situations; c'est à chaque pays qu'il incombe de déterminer quels sont les médicaments qu'il considère comme essentiels (21).

e) Un médicament générique

- Est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est désormais tombé dans le domaine public.
- Doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps et démontrer qu'il a la même efficacité thérapeutique (même biodisponibilité) (22).

f) Dénomination Commune Internationale (D. C. I)

Les dénominations communes internationales (DCI) identifient les substances pharmaceutiques ou les principes actifs pharmaceutiques. Chaque DCI est une appellation unique reconnue au niveau mondial et qui relève du domaine public. C'est la carte d'identité officielle propre à chaque médicament. Ce nom chimique simplifié, basé sur la substance active, est commun à tous les pays et figure bien en vue sur les boîtes, quel que soit le nom commercial utilisé (23).

Exemple : gentamicine, ciprofloxacine, ocytocine.

g) Spécialité ou Marque

Tout médicament découvert ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique est la propriété de celui-ci. Cette propriété est protégée par un brevet qui confère le monopole d'exploitation pendant un certain nombre d'année. Le laboratoire donne au médicament un nom de fantaisie ou nom commercial et son conditionnement est particulier. On parle alors de spécialité (24).

2.2.2. Assurance de la qualité des Médicaments

Il convient de s'assurer en priorité que les médicaments disponibles ont été fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication (21, annexe 1) et qu'ils répondent aux normes de qualité généralement admises. Cela suppose que l'origine du produit soit connue et considérée comme fiable. On ne saurait surestimer le danger qu'il y a à se procurer des médicaments auprès de sources anonymes. Il est recommandé d'acheter les médicaments directement à des fabricants confirmés, à leurs représentants officiels, ou à des organismes internationaux connus pour la rigueur avec laquelle ils choisissent leurs propres fournisseurs (21).

L'assurance de la qualité des médicaments, garantie par une mise au point soignée, de bonnes pratiques de fabrication et un suivi de la qualité tout au long de la chaîne de distribution jusqu'à l'utilisateur, est d'une importance cruciale pour tout programme portant sur les médicaments essentiels. Le Comité insiste sur l'importance de tenir compte de la biodisponibilité des médicaments dans l'évaluation de leur qualité (21).

▪ Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques :

Partie de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont toujours produits et contrôlés dans le respect des normes de qualité appropriées à leur destination et conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché (25).

Tout médicament avant d'être mis en vente est produit par un laboratoire fabricant qui doit respecter les BPF. Il s'agit des éléments de l'assurance de la qualité recommandée par l'OMS(26). Les BPF garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon les normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. Les BPF couvrent tous les aspects de la production et englobent le matériel utilisé, les locaux, jusqu'à l'hygiène du personnel. Ces pratiques permettent de minimiser les risques existant dans le processus de fabrication des produits pharmaceutiques.

▪ **Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

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

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

En effet l'AMM donne des renseignements permettant de contrôler la qualité, l'efficacité et l'innocuité d'un produit. Elle informe sur les matières premières utilisées, la composition et la formulation détaillée du produit, l'identification de ses principes actifs, l'interchangeabilité chimique, le conditionnement, la durée de conservation et l'étiquetage (25).

▪ **Surveillance après commercialisation**

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

▪ **Contrôle de qualité des médicaments**

Toutes les mesures prises, y compris la définition des spécifications, l'échantillonnage, les essais et l'autorisation analytique, pour garantir que les matières premières, les produits

intermédiaires, les matériaux de conditionnement et les produits pharmaceutiques finis sont conformes aux spécifications établies pour l'identité, le dosage, la pureté et d'autres caractéristiques. Cela comprend :

- L'inspection des installations de fabrication des produits ainsi que celle des dossiers de contrôle de qualité pour garantir que les médicaments sont fabriqués selon les règles de BPF
- Le contrôle des matières premières et des excipients ;
- Le contrôle de l'intégrité des médicaments avant et après distribution ;
- Le contrôle des médicaments importés à leur point d'entrée et ultérieurement. Toutes ces activités reposent sur la collecte et l'évaluation de la qualité d'échantillons de médicaments et permettent de vérifier s'ils répondent aux normes de qualité établies pour déterminer leur acceptabilité (27).

▪ **Échantillon**

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

▪ **Plan d'échantillonnage**

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

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

▪ **Médicament falsifié**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit un médicament falsifié comme un médicament dont l'identité, la composition ou la source sont délibérément et frauduleusement

déformées. Des fabricants inconnus produisent ces médicaments dans des conditions insalubres et incontrôlées. Ils peuvent contenir des contaminants nocifs, des composants inactifs (tels que de la craie ou de la fécule de maïs ou de pomme de terre), un mauvais API ou une quantité incorrecte du bon API, et aucun API du tout. Les médicaments falsifiés ont souvent pratiquement le même emballage que le médicament authentique, ce qui rend difficile la distinction entre les deux sans effectuer des tests de détection sur les ingrédients du médicament (28). Un médicament falsifié est tout médicament comportant une fausse présentation d'au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;
- Sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;
- Son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés (29).

▪ **Médicament de qualité inférieure**

L'OMS définit un médicament de qualité inférieure, également appelé « hors spécifications », comme un produit médical autorisé qui ne répond pas à ses normes de qualité ou à ses spécifications, ou aux deux. Ils sont essentiellement fabriqués par des fabricants réputés sans volonté de tromper ou d'arnaquer le patient (28).

2.3. Techniques d'analyse des médicaments

2.3.1. L'inspection visuelle et physique

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

renferme. Cette analyse peut se réaliser à l'œil nu, à la loupe ou au microscope. L'analyste recherche les éléments concernant :

- Le nom du médicament,
- Le dosage,
- La composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise et dans le récipient,
- La forme pharmaceutique,
- Les mises en garde spéciales,
- Le numéro de lot de fabrication,
- La date de péremption,
- Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (30).

Conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation cependant le contrôle visuel est soumis à l'erreur humaine et certains défauts peuvent passer inaperçus à l'œil nu.



Figure 3: Quelques éléments de l'inspection visuelle.

2.3.2. Détermination du pH

Le pH représente la concentration des ions hydrogènes dans une solution. Il se définit comme le logarithme négatif de l'activité de l'ion hydrogène.

$$\text{pH} = -\text{Log} [\text{H}^+]$$

Il est mesuré à l'aide d'une électrode de verre, dont le potentiel varie en fonction de la concentration des ions hydrogènes suivant l'équation de Nernst. Ce potentiel est mesuré par rapport à une électrode de référence à l'aide d'un potentiomètre à haute impédance communément appelé pH-mètre.

Pour déterminer le pH d'un échantillon, il faut :

- Vérifier la condition de l'électrode ;
- Etalonner le pH-mètre à l'aide de solution tampon ;
- Préparer les échantillons en le mettant en quantité suffisante dans un contenant dans lequel on plonge l'électrode ;
- Mesurer le pH- des échantillons ;
- Rincer abondamment l'électrode avec de l'eau purifiée puis essuyer l'électrode avec un kleenex type approprié entre chaque échantillon.

2.3.3. Identification

Plusieurs méthodes permettent d'identifier le principe actif d'un médicament selon la pharmacopée utilisée parmi lesquelles :

- **Chromatographie sur Couche Mince**

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

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

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

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

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

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

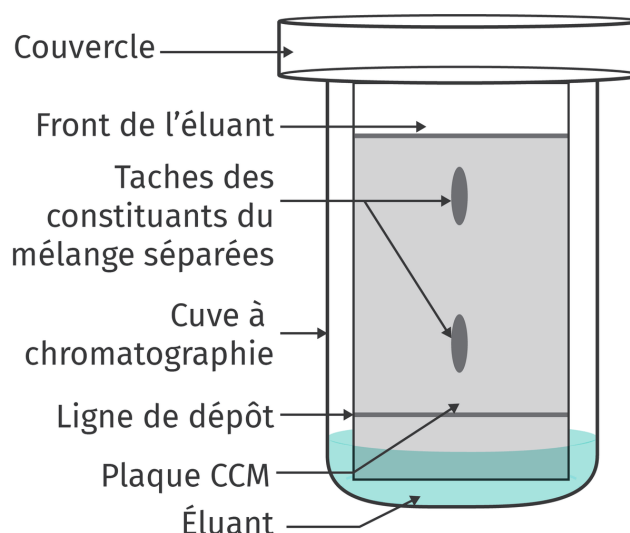


Figure 4: Schéma illustrant le fonctionnement de la CCM

2.3.4. Dosage

- **Chromatographie Liquide à Haute Performance (CLPH)**

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une technique de séparation utilisée pour purifier, identifier et quantifier d'un ou de plusieurs composés d'un échantillon liquide, la grande précision de la chromatographie liquide permet le dosage de composés même à l'état de traces. Cette technique est basée sur la migration progressive des composants dans une colonne analytique, supportant les hautes pressions, avec des vitesses moyennes différentes, créant ainsi une séparation de ces composants selon les affinités pour la phase stationnaire et la phase mobile. Cette technique chromatographique est très utilisée dans plusieurs domaines : industriels, pharmaceutiques, vétérinaires, environnementale et dans la biologie (31).

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

combinaison de ces attributs - rapidité et résolution élevées - conduit à l'appellation « haute performance ». Les solvants utilisés sont des combinaisons miscibles d'eau et de divers liquides organiques (alcools, acétonitrile, dichlorométhane, ...). Souvent, la composition de la phase mobile est modifiée au cours de l'analyse, c'est le mode dit "gradient" ou "élution graduée" (en opposition au mode "isocratique", pour lequel la composition de la phase mobile reste la même tout au long de l'analyse). Par exemple, sur une colonne apolaire, en utilisant un mélange eau/méthanol comme phase mobile, les composants les plus hydrophobes sont élués avec une concentration élevée en méthanol alors que les composants plus hydrophiles sont élués préférentiellement avec une concentration faible en méthanol (32).

La chromatographie liquide à haute performance a plusieurs avantages et inconvénients :

3. Quelques avantages :

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

4. Quelques inconvénients

- ✓ Le coût extrêmement élevé,
- ✓ Une grande consommation d'énergie et de solvant,
- ✓ Contrairement à la CCM, la CLHP n'est pas rapide.

5. Mode opératoire :

✓ Préparation de l'analyse

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

✓ **Exécution de l'analyse**

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

✓ **Calcul de la teneur en principe actif**

Le résultat définitif lorsqu'on effectue un dosage est exprimé en pourcentage sauf indication contraire et est obtenu en utilisant la formule suivante :

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

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

Phase stationnaire polaire	Solvants classés par polarité croissante	Phase stationnaire apolaire
<p style="text-align: center;">Faible</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Pouvoir d'élution</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Fort</p>	<p style="text-align: center;">Hexane</p> <p style="text-align: center;">Toluène</p> <p style="text-align: center;">Trichloroéthane</p> <p style="text-align: center;">Dichlorométhane</p> <p style="text-align: center;">Éther</p> <p style="text-align: center;">Acétate d'éthyle</p> <p style="text-align: center;">Acétonitrile</p> <p style="text-align: center;">Méthanol</p> <p style="text-align: center;">Eau</p>	<p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">Fort</p> <p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">Pouvoir d'élution</p> <p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">Faible</p>

Figure 5: Pouvoir d'élution de la phase mobile en HPLC (34).

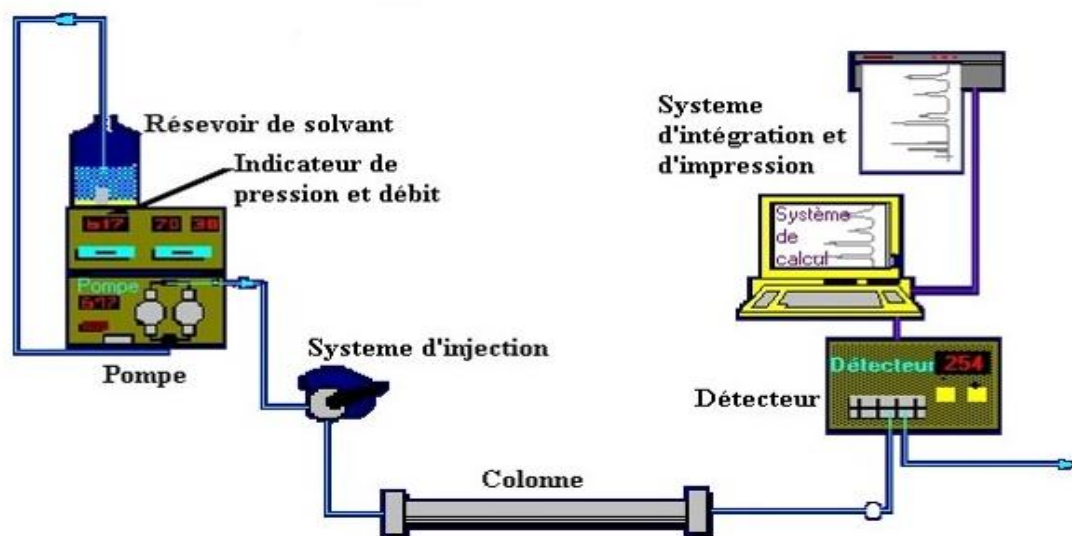


Schéma du principe d'une chaîne HPLC

Figure 6 : Schéma des composants d'un HPLC (32).

- Différentes parties de l'appareil CLHP
 - **Réservoir de liquide** : contient la phase mobile (éluant) qui peut être un ou plusieurs solvants.
 - **Pompe** : permet d'aspirer et de refouler les fluides qui circulent dans le système. Elle permet de travailler en mode isocratique (la composition de la phase mobile reste constante tout au long de l'analyse) ou en mode gradient (la composition de la phase mobile change au cours de l'analyse).
 - **Injecteur** : permet de prélever un volume prédéfini de l'échantillon pour ensuite l'envoyer à l'entrée de la colonne.
 - **Colonne** : c'est un tube construit avec des matériaux qui réagissent le moins possible avec les produits chimiques. Elle renferme la phase stationnaire qui permet la séparation des constituants de l'échantillon.
 - **Détecteur** : mesure la lumière absorbée par le produit à la sortie de la colonne et le traduit en pics, appelé chromatogramme, observable sur l'ordinateur.
 - **L'exportateur de données** : c'est un ordinateur muni d'un logiciel qui permet d'effectuer les programmations nécessaires du système et lire les résultats obtenus.

METHODOLOGIE

IV. Méthodologie

4.1. Cadre d'étude

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

4.2. Type d'étude et période d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective analytique de la qualité de l'ocytocine injectable prélevé dans les centres de santé et officines privées au Mali. L'étude s'est déroulée de Mai 2023 à Mai 2024.

4.3. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude les différents lots d'ocytocine injectable prélevé dans les centres de santé et Officines privées du Mali au cours de l'année 2023.

4.4. Critères de non inclusion

Les lots d'ocytocine injectable périmés ainsi que les autres formes galéniques ne faisaient pas parties de notre étude.

4.5. Méthode d'échantillonnage

Notre échantillonnage était constitué de 34 échantillons. Il a porté sur les formes injectables d'Ocytocine disponibles dans les officines privées et établissements de santé lors des missions de prélèvements. Les prélèvements ont été effectués de manière aléatoire, essentiellement dans le district de Bamako, dans les régions de Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Ménaka, Kidal, Taoudénit, Gao, Tombouctou. Tous les échantillons prélevés ont été étiquetés et codifiés selon le plan d'échantillonnage du LNS. Un formulaire de collecte d'échantillons a été renseigné pour chaque échantillon comprenant les informations suivantes :

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

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

Les échantillons prélevés ont été emballés, transportés et stockés de manière à éviter toute détérioration ou contamination et transportés dans leur récipient d'origine et conformément aux instructions de stockage du produit concerné et cela, du site de collecte jusqu'au LNS dans le respect de la chaîne de froid. Ces échantillons ont été stockés dans l'échantillonnaire du LNS au réfrigérateur entre 2-8°C, à l'abri de la lumière conformément aux Bonnes Pratiques de Stockage, puis testés dans les délais de péremption.

L'insuffisance de la logistique liée aux enregistreurs de données et au respect de la chaîne de froid obligeant de laisser la collecte de ces échantillons aux derniers jours de la mission limitant le nombre des échantillons.

4.6. Techniques d'analyse

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

Tableau I: Matériels –Solvants /Réactifs

Instrument d'analyses	Solvant/Réactifs	Appareillage
Chaîne HPLC	Acide phosphorique	Pompe à vide AP-9901(s)
Papier filtre de diamètre 0.45µm stérile individuel	Acétonitrile Rotisol® HPLC	Système de filtration
Vial	Standard Oxytocine CRS EDQM, Lot : 7.0, ca : 41mg, Id : 00Wgx	Bi-distillateur Sartorius 1EL-18-433(1/2)
Seringue de 10cc	Eau ultra-pure	Bain ultra-son 1EL-21-464.
Eprouvette graduée		CLHP (Agilent Technologie 1260 infinityII).
Fiole 100, 10 mL		pH-mètre (InoLab wTw 7310),
Becher		
Pipette		

4.7. Méthodes d'analyse utilisées

4.7.1. Examen visuel

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

4.7.2. Aspects physico-chimiques

a) Aspects organoleptiques

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

b) Détermination du volume moyen

▪ Intérêt

La Pharmacopée Américaine précise que le volume moyen est utilisé pour fournir l'assurance que les solutions injectables, lorsqu'ils sont transférés du contenant d'origine, fourniront le volume de forme posologique déclaré sur l'étiquette. Le volume moyen de solution obtenu à partir des 10 contenants n'est pas inférieur à 100% et le volume de tout récipient est inférieur à 95% du volume déclaré dans l'étiquetage (35).

▪ Principe

Vider un ou plusieurs récipients aussi complètement que possible (pour les formes parentérales avec une seringue) et déterminez le volume de son contenu. Le résultat obtenu doit-être supérieur ou égal à la valeur indiquée sur l'étiquette.

$$\text{Volume moyen} = \frac{\sum \text{volume de 2 unités}}{\text{nombre d'unités en (mL)}}$$

Volume moyen du contenu \geq volume moyen indiqué

c) Détermination du pH

▪ Intérêt

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

▪ Principe

Nous avons introduit le contenu de 4 quatre ampoules dans des béchers en fonction de leur numéro de lot, avant de passer à la lecture du pH, nous avons étalonné le pH-mètre. Ensuite, nous avons émergé l'électrode dans la solution, et la valeur du résultat s'est affichée sur la boîte électronique. Après chaque analyse nous rinçons l'électrode avec de l'eau distillée et nous essuyons avec un kleenex type KIMTECH.

Le pH de l'ocytocine est compris entre 3,5 à 4,5 selon la Pharmacopée Britannique (36).

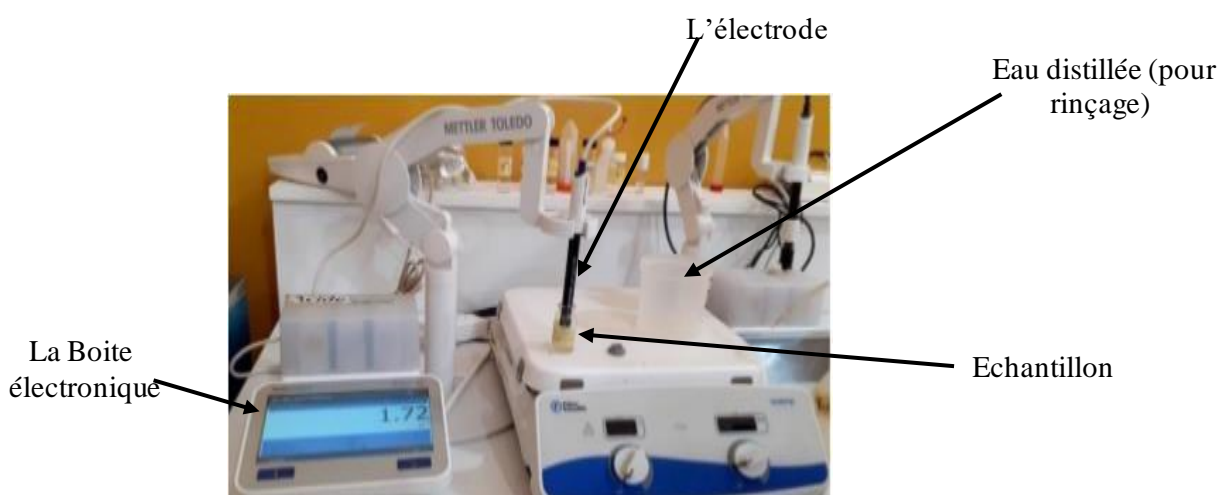


Figure 7: Le volume moyen : Image couplée d'un agitateur magnétique à un pH-mètre

(Traoré A : 2022)

d) Identification et Dosage par Chromatographie liquide à Haute performance (CLHP)

Conditions instrumentales et analytiques : l'analyse a été réalisée avec un système CLHP AGILENT 1260 dans les conditions suivantes :

- ✓ Phase stationnaire : colonne C18 (12cm x 4.6 mm x 5 μ m) ;
- ✓ Phase mobile :
- Phase mobile A : nous avons préparé une solution tampon de phosphate de sodium monobasique 0.1 M

- Phase mobile B : nous avons préparé un mélange filtré et dégazé d'acétonitrile dans l'eau (1 :1).

Après chaque injection, la phase mobile est modifiée linéairement en 20 minutes à 50% de phase mobile A et 50% de phase mobile B.

Débit de la pompe : 1.5 ml/minute ; le système est équilibré avec un mélange de 70% de phase mobile A et 30% de phase mobile B

- ✓ Détecteur : longueur d'onde variable réglée à 220 nm ;
- ✓ Injection : le volume d'injection était de 100 µL.
- ❖ Préparation de l'échantillon : Nous avons utilisé directement l'échantillon à l'état brut.
- ❖ Préparation du Standard : Nous avons préparé le standard d'ocytocine à partir du tampon, d'abord nous avons fait une prise d'essai de 8 mg, ensuite nous avons fait 2 dilutions pour avoir une concentration finale de 0.008 mg/ml qui correspond à 8µg/ml.
- ❖ Préparation du tampon :
Nous avons prélevé 2ml d'acide phosphorique 0,2% et l'introduire dans une fiole de 1000ml contenant déjà une petite quantité d'eau ultra-pure. Après nous avons complète jusqu'au trait de jauge. Ensuite nous avons filtré puis dégazé.

Le calcul du pourcentage des échantillons

$$Teneur (\%) = \frac{\text{Surface Stand(Ocytocine)}}{\text{Surface Ech(octocine)}} \times \frac{[\text{Stad(octocine)}]}{[\text{Ech(octocine)}]} \times 100$$

Pour notre étude la concentration du standard est égale à la concentration de l'échantillon alors la teneur est :

$$T(\%) = \frac{\text{Surface Stand(Ocytocine)}}{\text{Surface Ech(octocine)}} \times 100$$

C'est ainsi que nous avons calculé le pourcentage pour connaître le dosage du principe actif de chaque échantillon.



Figure 8: Appareil CLHP AGILENT TECHNOLOGIES

(Traoré A : 2022)

4.8. Outils de traitement et saisie des données

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

4.9. Considérations éthiques

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

RESULTATS

5. Résultats

Notre étude a porté sur 34 échantillons d'ocytocine prélevés dans 11 régions du Mali en vue de déterminer leur qualité.

Tableau II: Répartition des échantillons selon la provenance d'ocytocine

Région de provenances	Effectifs	Pourcentage (%)
BAMAKO	4	11,8
SEGOU	4	11,8
MOPTI	4	11,8
SIKASSO	4	11,8
KAYES	4	11,8
KOULIKORO	4	11,8
GAO	3	8,8
TAOUDENIT	2	5,9
MENAKA	2	5,9
TOMBOUCTOU	2	5,9
KIDAL	1	2,9
Total	34	100,0

Les échantillons provenant des régions de Bamako, Ségou, Mopti, Sikasso, Kayes et Koulikoro étaient les plus représentés soit 11,8% chacun.

Tableau III: Répartition des échantillons selon le secteur de prélèvement

Secteur de prélèvement	Effectifs	Pourcentage (%)
Public	29	85,3
Privé	5	14,7
Total	34	100,0

La majorité des échantillons a été prélevée dans le secteur public soit 85,3% des cas.

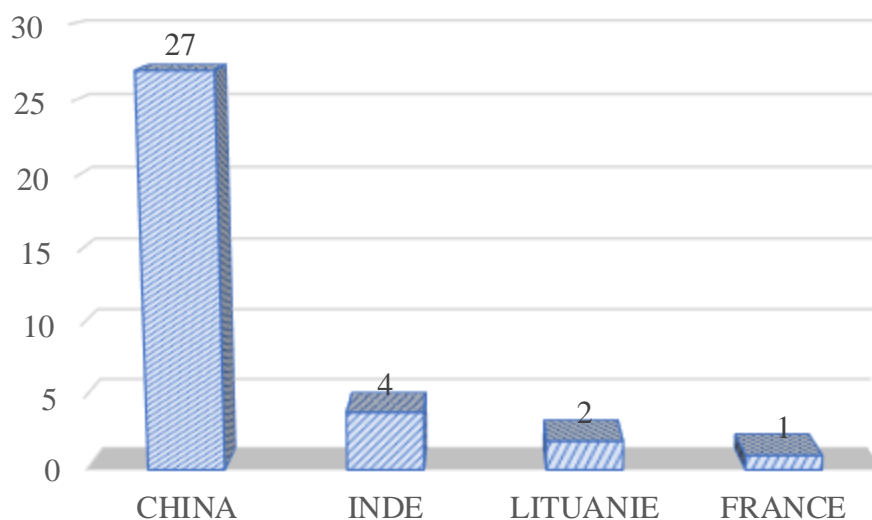


Figure 9: Répartition selon le pays de provenance de l'ocytocine

La Chine est le pays le plus représenté avec 79,4% des échantillons.

Tableau IV: Répartition des échantillons selon la conformité du pH

Analyse pH	Effectifs	Pourcentage (%)
Conforme	34	100,0
Non conforme	0	0
Total	34	100,0

Tous les échantillons étaient conformes selon les standards du pH soit 100% des cas.

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

Analyse Volume moyen	Effectifs	Pourcentage (%)
Conforme	34	100,0
Non conforme	0	0
Total	34	100,0

Selon le volume moyen 100% des échantillons étaient conformes.

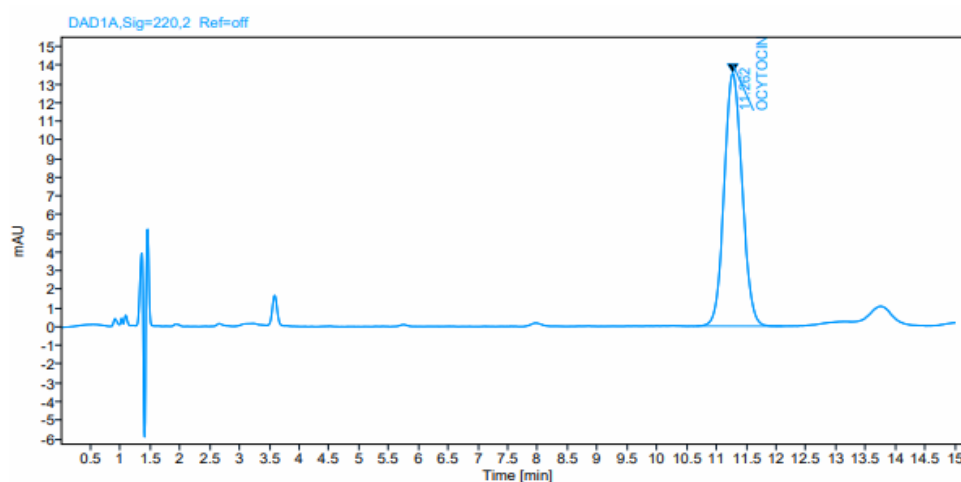
Tableau VI: Répartition des échantillons selon l'identification par HPLC

Identification Par HPLC	Effectifs	Pourcentage (%)
Conforme	34	100,0
Non conforme	0	0
Total	34	100,0

Sur 34 échantillons 100% étaient conformes selon l'identification par HPLC

Tableau VII: Répartition des échantillons selon le dosage par HPLC

HPLC	Effectifs	Pourcentage (%)
Conforme	28	82,4
Non conforme	6	17,6
Total	34	100,0



Compound:		OCYTOCIN		
Sample	Vial	Inj#	RT	Area
BAM 02	P1A11	1	11.262	283.492
		Mean	11.262	283.492
		StdDev		

Figure 10: Chromatogramme d'un échantillon conforme

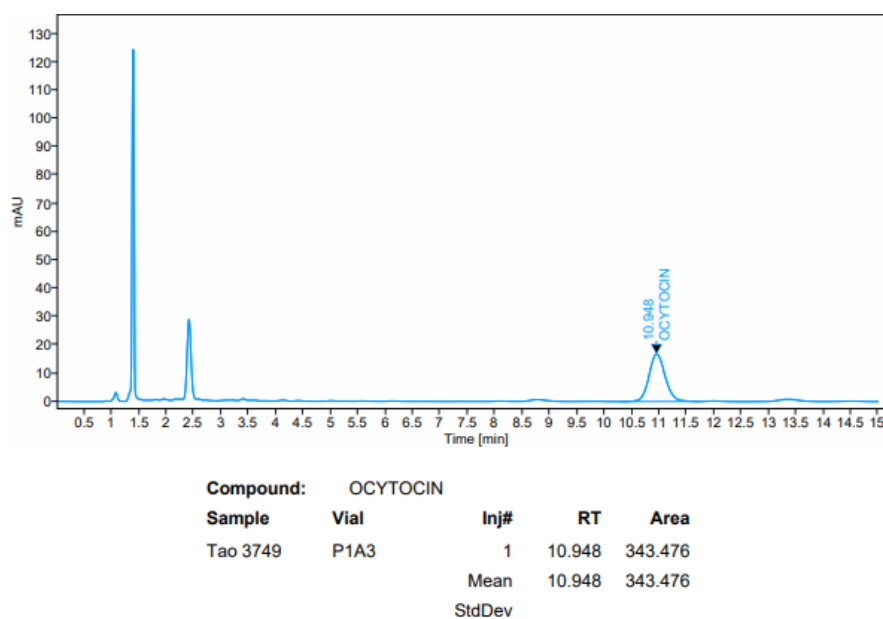


Figure 11: Chromatogramme d'un échantillon non conforme

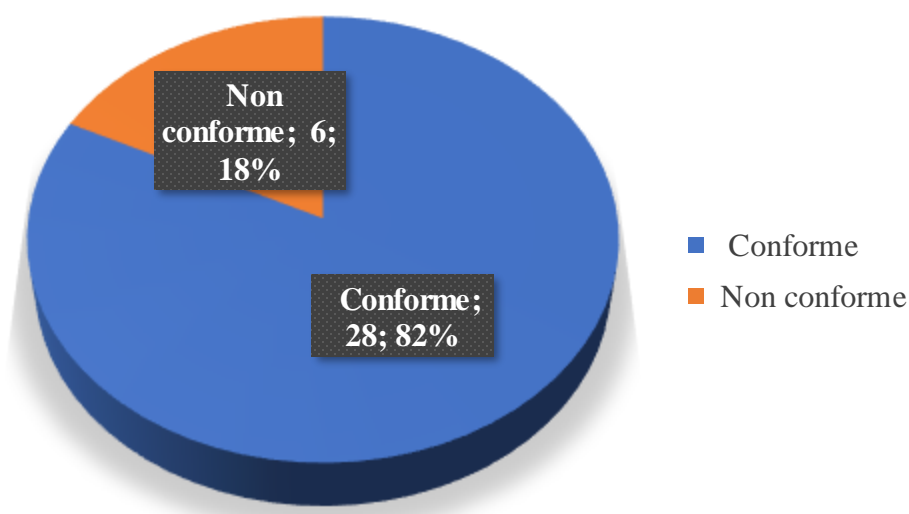


Figure 12: Répartition des échantillons selon la conformité HPLC

Sur 34 échantillons 28 étaient conformes au protocole HPLC, 6 ne répondaient pas aux spécifications.

Tableau VIII: Répartition des échantillons non conformes par région

Régions	Non conforme		Conforme		Total	
	N	%	N	%	N	%
BAMAKO	0	0,0	4	100,0	4	100,0
SEGOU	0	0,0	4	100,0	4	100,0
MOPTI	1	25,0	3	75,0	4	100,0
SIKASSO	0	0,0	4	100,0	4	100,0
KAYES	1	25,0	3	75,0	4	100,0
KOULIKORO	0	0,0	4	100,0	4	100,0
GAO	3	100,0	0	0,0	3	100,0
TAOUDENIT	1	50,0	1	50,0	2	100,0
MENAKA	0	0,0	2	100,0	2	100,0
TOMBOUCTOU	0	0,0	2	100,0	2	100,0
KIDAL	0	0,0	1	100,0	1	100,0

La région de Gao avait le taux le plus élevé de non-conformité avec 100% de produits non conformes suivie des régions de Mopti, Kayes et Taoudénit.

Tableau IX: Répartition des échantillons non conformes selon le pays de provenance

Régions	Non conforme		Conforme		Total	
	N	%	N	%	N	%
CHINE	6	22,2	21	77,8	27	100,0
INDE	0	0,0	4	100,0	4	100,0
LITUANIE	0	0,0	2	100,0	2	100,0
France	0	0,0	1	100,0	1	100,0

Tous les échantillons non conformes provenaient de la Chine.

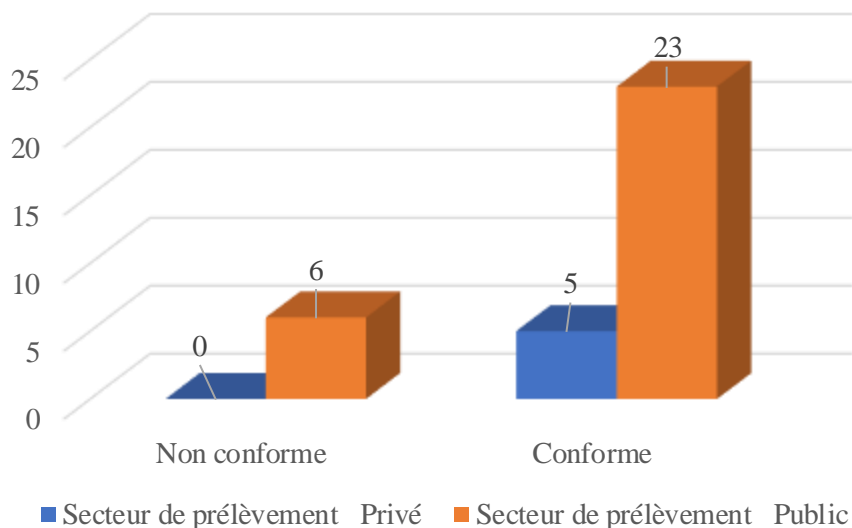


Figure 13: Conformité des échantillons par secteur de prélèvement.

Le secteur public représentait 100% des non conformités

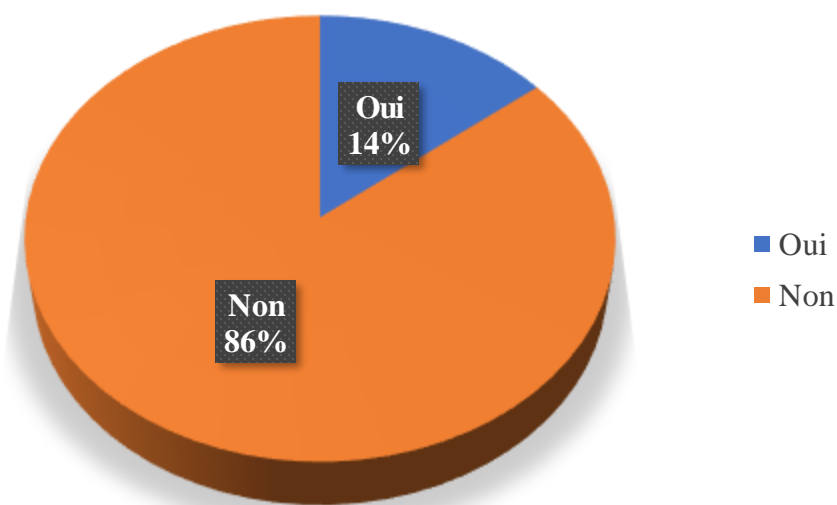


Figure 14: Répartition selon la validité de l'AMM à la DPM.

Au cours de l'enquête, seulement 2/14 fabricants avaient leur AMM valides dans la nomenclature des médicaments autorisés de la DPM soit 14%.

Tableau X: Répartition des produits enregistrés ou non en fonction du pays de provenance

Pays de provenance	Non enregistré		Enregistré		Total	
	N	%	N	%	N	%
CHINE	20	74,1	7	25,9	27	100,0
INDE	4	100,0	0	0,0	4	100,0
LITUANIE	2	100,0	0	0,0	2	100,0
France	1	100,0	0	0,0	1	100,0

Dans notre échantillon la majorité des produits non enregistrés provenaient de la Chine soit 74,1% des cas.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6. Commentaires et discussion

6.9.Limites de l'étude

- L'insuffisance de la logistique liée aux enregistreurs de données et au respect de la chaîne de froid.
- Le contrôle de stérilité n'a pas pu être effectué

6.10. Qualité des données

La qualité des données a été assurée grâce à la formation des personnes responsables de la collecte des échantillons, à l'utilisation d'un formulaire standard quotidien pour la collecte des échantillons, ainsi qu'à la supervision du processus de collecte des données et des échantillons. Toutes les fiches de prélèvements et les résultats sont enregistrés et compilés sur MS Excel pour l'analyse des données.

6.11. Interprétation des données :

Les médicaments de qualité inférieure peuvent être falsifiés ou ne pas répondre aux normes standard. Dans cette enquête, la définition de l'OMS a été utilisée pour classer les médicaments en tant que "médicaments de qualité inférieure ou falsifiés". Le statut réglementaire des produits a été évalué en se basant sur la nomenclature nationale des médicaments en vigueur, selon l'édition 2021 de la DPM.

6.12. Analyse physico-chimique :

Lors de l'inspection de l'emballage et des étiquettes des emballages primaire et secondaire des différents échantillons utilisés pour l'analyse, les ampoules étaient soit en verre teintée imprimée soit en verre claire imprimée, ce qui est conforme sur l'ensemble de l'échantillonnage. Il n'y avait pas de détérioration sur tous les échantillons. Ceci était conforme aux bonnes pratiques de fabrication. Les résultats obtenus pour l'analyse physico-chimique, le pH et HPLC ont été analysés par rapport aux spécifications USP et BP (37,38)

a) Identification du principe actif

Les résultats de notre étude ont montré un taux de conformité de 100% pour l'identification du principe actif. Ce résultat est identique à celui de Ndiaye et al en 2022 au Sénégal (39) qui avait trouvé un taux de conformité de 100% pour les échantillons prélevés au cours son étude. Une conformité du point de vue de l'identification dans la composition médicamenteuse garantit l'activité et l'efficacité.

b) Le pH

Au cours de l'étude, la détermination pH a montré une conformité de toutes les ampoules testées soient une valeur comprise entre 3,5 et 4,5. Ces résultats sont différents de ceux d'une revue de la littérature effectuée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2016 qui indiquait que plus d'un tiers des 559 échantillons provenant des études menées dans des pays à revenu faible ou intermédiaire étaient non conforme (40). Dans les solutions très acides, la liaison peptidique subit une hydrolyse. Dans des conditions neutres et légèrement alcalines, des composés dimères et polymères sont formés par conversion des ponts disulfures intramoléculaires de deux ou plusieurs monomères d'ocytocine en ponts intermoléculaires (échange disulfure).

c) Le volume moyen

Le volume moyen de tous les échantillons testés était conforme à la spécification de la Pharmacopée Américaine relative à l'uniformité volumique des préparations à dose unique. Ils se situaient entre 95 et 110 %.

d) Conformité HPLC

Le dosage du principe actif par HPLC a montré que 6 échantillons n'étaient pas conformes en se référant à la monographie dédiée que l'on trouve dans la Pharmacopée Britannique soit **17,6%** des cas. Ceci se rapproche des résultats de Hagen et al. en 2020 au Malawi où **11 %** des échantillons d'ocytocine n'ont pas satisfait aux exigences en matière de quantité de principe actif (**intervalle : 82 % à 105 %**) (41). Ces résultats sont inférieurs à la prévalence médiane de produits avec une teneur insuffisante en principe actif qui était de 36 % dans la revue systématique de la littérature effectuée par l'OMS en 2016 (40) qui a été l'occasion de faire la synthèse de tous les éléments de preuve alors disponibles sur la qualité de l'ocytocine dans des échantillons prélevés à partir de chaînes d'approvisionnement publiques et privées dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. De plus dans l'étude de Lambert et al. en 2018 en République démocratique du Congo, 80% des échantillons d'ocytocine n'ont pas satisfait aux exigences en matière de quantité de principe actif (intervalle : 48 % à 105 %) (42) Ces résultats défavorables de l'étude mettent en exergue la nécessité d'améliorer le mécanisme de réglementation de l'ocytocine, tant officiellement au niveau de la procédure nationale d'enregistrement qu'au niveau des mécanismes de passation de marchés publics. Un excès d'ocytocine peut entraîner des effets secondaires tels qu'une hypotension et/ou des contractions trop fortes. Cela est souvent dû à des procédés de fabrication non conformes aux normes. Bien que cette pratique soit rare, certains fabricants contrebalancent la dégradation potentielle de

l'ocytocine en ajoutant un surplus injustifié de principe actif. S'il y a trop peu d'ocytocine (moins de 90 %), il est possible que le médicament n'entraîne pas les contractions de l'utérus, conduisant à des saignements continus, à des complications et éventuellement au décès.

Nous avons testé des échantillons d'ocytocine et avons constaté que les produits n'étaient pas conformes. Les causes de non-conformité étaient dues à un sous-dosage en principe actif qui serait lié à un non-respect des conditions de stockages de l'ocytocine. En effet certains gérants de dépôts de vente des médicaments nous ont fait savoir que les fournisseurs leur ont attesté que leurs produits pouvaient être stockés à température ambiante et garderaient leur qualité.

e) Origine et Conformité

La majorité des échantillons non conformes provenaient de la Chine soit 100% des cas. Ces résultats sont supérieurs à ceux de Sika et al en 2023(19) qui avait retrouvé dans son étude sur la qualité du diazépam injectable 13% de provenance pour la chine et 65,1% pour l'Inde.

La région du Mali la plus touchée par la présence d'ocytocine non conforme était la région de GAO avec 3/6, suivie des régions de Mopti, Taoudénit et Kayes avec 1 échantillon /6 chacun.

Sur 34 échantillons, 29 provenaient du secteur public soit 85,3% contre 14,7% du secteur privé. Le secteur public représentait 100% des échantillons non conformes. Ces résultats sont similaires à ceux de PMS4 qui est 89% pour le secteur public et 11% pour le secteur privé.

Au cours de l'enquête, seulement 2/14 fabricants avaient les produits de leur lot enregistrés au niveau de la DPM soit 14,3%. Tous les produits enregistrés soient 7 échantillons provenaient aussi de la chine.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7. Conclusion :

L'assurance qualité de l'ocytocine au Mali a révélé des défis importants concernant l'efficacité et la sécurité des médicaments. L'analyse des échantillons a montré des risques significatifs de falsification et de non-conformité aux normes établies. Bien que l'emballage et l'étiquetage respectent généralement les bonnes pratiques de fabrication, certains échantillons ont présenté des anomalies lors des tests HPLC.

La conformité du principe actif et les valeurs de pH étaient adéquates, mais la stabilité des échantillons a été compromise par leur proximité avec la date d'expiration, ce qui pourrait affecter leur efficacité thérapeutique. De plus, la provenance des échantillons non conformes, principalement de Chine, et leur concentration dans le secteur public malien, où une majorité n'était pas enregistrée au DPM, souligne des lacunes dans le système de régulation.

Cette étude met en lumière la nécessité de renforcer les mécanismes de réglementation et de contrôle qualité pour l'ocytocine au Mali. Il est crucial d'améliorer la surveillance du respect des normes du Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels et autres Produits de Santé (SDADME-PS). De telles améliorations sont essentielles pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments disponibles sur le marché, et éviter les risques pour la santé.

8. Recommandations

- ✓ **Aux autorités nationales de réglementation pharmaceutique (DPM, LNS et IS)**
 - Renforcer les activités de contrôle post-commercialisation.
 - Etendre cette étude à tout le pays pour un grand nombre d'échantillon.
- ✓ **Au Ministère de la Santé**
 - Renforcer les capacités des structures nationales de réglementation en ressources humaines qualifiées et en matériel.
- ✓ **Aux structures de santé et établissements pharmaceutiques**
 - Respecter le Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels et autres Produits de Santé (SDADME-PS)
 - Respectez les conditions de conservation de l'ocytocine.

REFERENCES

9. Références

1. Pharmaciens sans frontières. Manuel de gestion de pharmacie. 1ère édition [Internet]. [cité 2023 Jun 20]. Disponible sur: <https://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/Manuel-Gestion-Pharmacie.pdf>
2. GUERRIAUD Mahieu : "PHARMACOVIGILANCE « Droit pharmaceutique-profession pharmaceutique, FASC 14 LexisNexis Sa Aout 2017, 2p..
3. DESCLAUX Alice, BADJI Mamadou, et al., « Conclusion. Le médicament, objet central dans l'éthique des soins », in BADJI Mamadou, DESCLAUX Alice, Nouveaux enjeux éthiques autour du médicament en Afrique, Analyse en anthropologie, droit et santé publique, l'Harmattan Sénégal, 2015, p. 329.
4. PUGET François-Xavier, « La falsification de médicaments en droit européen : Etude sur le devenir d'une notion émergente », Université de Bourgogne, Mémoire de master 2 protection des Droits fondamentaux et des libertés, 2011/2012, p. 5.
5. KOHLI E, GUERRIAUD M, « Médicaments contrefaits, médicaments falsifiés » OMS. Aide-mémoire n°275, Janvier 2016. [Cité le 5 Avril 2024]
6. Pinel PJ. Les médicaments de contrefaçons et sous- standards : un danger de mort. 2010, 58p.
7. World Health Organization. Rapport Médicament contrefait [Internet]. [cité 2024 Jun 8]. Disponible sur: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB124/B124_14-fr.pdf
8. POPPHI. Uterotonic Drugs for the Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. Seattle, WA (États-Unis): PATH; 2008, 19p.
9. Reproductive Health Supplies Coalition. Oxytocin: Technical Brief [Internet]. [cité 2023 Jun 20]. Disponible sur: https://www.rhsupplies.org/fileadmin/uploads/rhsc/Working_Groups/New_Underused_RH_Technologies_Caucus/Documents/Technical_Briefs/rhsc-brief-oxytocin_A4_FRENCH.pdf
10. Torloni MR, Gomes Freitas C, Kartoglu UH, Metin Gülmezoglu A, Widmer M. Quality of oxytocin available in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature. BJOG. 2016;123:2076–86.
11. Insel TR. Oxytocin — A neuropeptide for affiliation: Evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. Psychoneuroendocrinology. 1 mars 1992;17(1):3-35.
12. Makon OM. L'usage de l'ocytocine de synthèse par les sages-femmes en salle de naissance au cours du travail spontané: analyse des pratiques professionnelles des sages-femmes au

- sein du CHR Metz-Thionville, et des maternités de Toul et Cayenne d'août 2017 à mars 2018, 110p..
13. Ocytocine : définition et explications [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/8436/ocytocine>
 14. ResearchGate [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Fig. 1. Signal transduction mechanism for the oxytocin receptor in the... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Signal-transduction-mechanism-for-the-oxytocin-receptor-in-the-myometrium-This-receptor_fig1_13600370
 15. Pan MD, C R. L'ocytocine : hormone de l'amour, de la confiance et du lien conjugal et social. Rev Med Suisse. 21 mars 2012;333(11):627-30.
 16. Puget EM. L'usage de l'ocytocine de synthèse par les sages-femmes en salle de naissance au cours du travail spontané : analyse des pratiques professionnelles des sages-femmes au sein du CHR Metz-Thionville, et des maternités de Toul et Cayenne d'août 2017 à mars 2018 [Mémoire en Pharmacie], France, Lorraine, 2018, 105p.
 17. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. [cité 31 mai 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
 18. Ministère de la Santé et de la Prévention. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. 2023 [cité 2023 Sep 25]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
 19. Sika R. Evaluation de la qualité du diazépam injectable prélevé dans les centres de santé et officines privées au Mali en 2022. [Thèse de Pharmacie] USTTB-FAPH, Mali, Bamako, 2023 ; 85p.
 20. Begert L. Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2015 [cité 4 juin 2024]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731903>
 21. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. L' utilisation des médicaments essentiels: neuvième rapport du comité OMS d'experts ; [le Comité OMS d'Experts de l'Utilisation des Médicaments Essentiels s'est réuni à Genève du 15 au 19 novembre 1999]. Genève: Organisation Mondiale de la Santé. 2000. 69 p.
 22. ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Qu'est-ce qu'un médicament générique ? [Internet]. [cité 2024 Jun 4]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)

23. World Health Organization. School of INN [Internet]. [cité 2024 Jun 4]. Disponible sur: [https://www.who.int/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/school-of-inn-fr.pdf?sfvrsn=39a818b9_6](https://www.who.int/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/school-of-inn-fr.pdf?sfvrsn=39a818b9_6)
24. IPAC Traductions. Brevet pharmaceutique : protéger les découvertes médicales [Internet]. [cité 2024 Jun 4]. Disponible sur: <https://www.ipac-traductions.com/blog/brevet-pharmaceutique-tout-ce-qu'il-faut-savoir/>
25. World Health Organization. Système, modèle d'assurance de la qualité de l'OMS pour les agences d'approvisionnement [Internet]. [cité 2024 Jun 5]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs986-annex3-syst-me-mod-le-d-assurance-de-la-qualit-de-l-oms-pour-les-agences-d-approvisionnement.pdf?sfvrsn=4baca576_4&download=true
26. World Health Organization. Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS des produits pharmaceutiques: Grands principes [Internet]. [cité 2024 Jun 5]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/bonnes-pratiques-de-fabrication-pour-les-substances-actives-pharmaceutiques>
27. Sidibé OI. Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept régions (O7) administratives du Mali par Chromatographie sur Couche Mince (CCM): Opérationnalisation des kits minlabs. 2011 [cité 5 juin 2024]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1856>
28. World Health Organization. Substandard and falsified medical products [Internet]. [cité 2023 Oct 27]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>
29. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Ordre des Pharmaciens de France. Médicaments et contrefaçon / guide du pharmacien [Internet]. (GUIDE DES PHARMACIENS). Disponible sur: www.afssaps.sante.fr www.ordre.pharmacien.fr
30. Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités. Étiquetage et informations sur le médicament (spécialité pharmaceutique) [Internet]. 2024 [cité 2024 Jun 5]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/etiquetage-et-informations-sur-le-medicament-specialite-pharmaceutique>
31. Microbiologie Clinique. HPLC - Chromatographie liquide à haute performance [Internet]. [cité 2024 Jun 5]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/hplc-chromatographie-liquide-haute-performance.html>

32. Techno-Science.net. [cité 5 juin 2024]. Chromatographie en phase liquide à haute performance - Définition et Explications. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Chromatographie-en-phase-liquide-a-haute-performance.html>
33. CUQ JL, Chromatographie Liquide HPLC Chromatographie ,Chimie [Internet]. [cité 26 juin 2024]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/485817948/Jean-Louis-CUQ-Chromatographie-liquide-HPLC>
34. Pouvoir d' élution de la phase mobile en HPLC – Recherche Google [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?sca>
35. United States Pharmacopeia. USP [Internet]. [cité 2024 Jun 6]. Disponible sur: https://www.usp.org/search?search_api_fulltext=volume%20moyen
36. Ali A. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC): A review. Ann Adv Chem. 20 juin 2022;6:010-20.
37. United States Pharmacopeia. USP-NF Oxytocin Injection. [cité 2024 Jun 23].
38. British Pharmacopoeia. Oxytocin Injection.[cité 2024 Jun 23].
39. Ndiaye S. Contrôle de la qualité de l'ocytocine et du Misoprostol utilisés au Sénégal [Internet] [Mémoire]. UCAD ; 2022 [cité 7 Mai 2022].
40. World Health Organization. Orientations réglementaires pour l'évaluation et la gestion des demandes d'autorisation de mise sur le marché des produits d'ocytocine [Internet]. [cité 2024 Jun 8]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240022133>
41. Hagen N, Khuluza F, Heide L. Quality, availability and storage conditions of oxytocin and misoprostol in Malawi. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20:184.
42. Lambert P, Nguyen T-H, McEvoy C, Singh Minhas R, Wright P, Deadman K, et al. Quality of oxytocin ampoules available in health care facilities in the Democratic Republic of Congo: an exploratory study in five provinces. J Global Health. 2018;8:020415.

ANNEXES



LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE

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

Code Unique de l'échantillon : _____

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

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

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

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

_____ Nom du produit de l'échantillon: _____

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

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

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

_____ Numéro de batch/lot: _____

Date de fabrication: _____ Date d'expiration: _____

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

_____ Nom et adresse du fabricant: _____

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

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

DPM _____

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

_____ Date du prélèvement de l'échantillon : _____

Nom et signature des échantillonneurs :

Nom et signature du Superviseur:

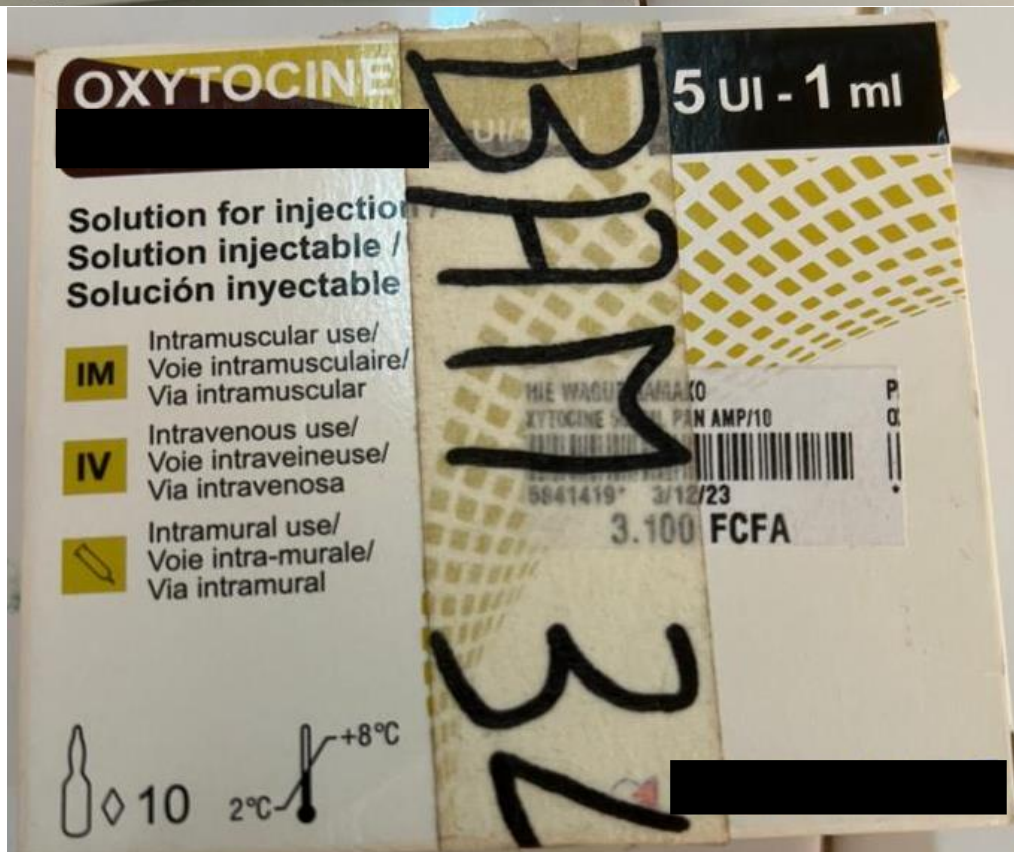
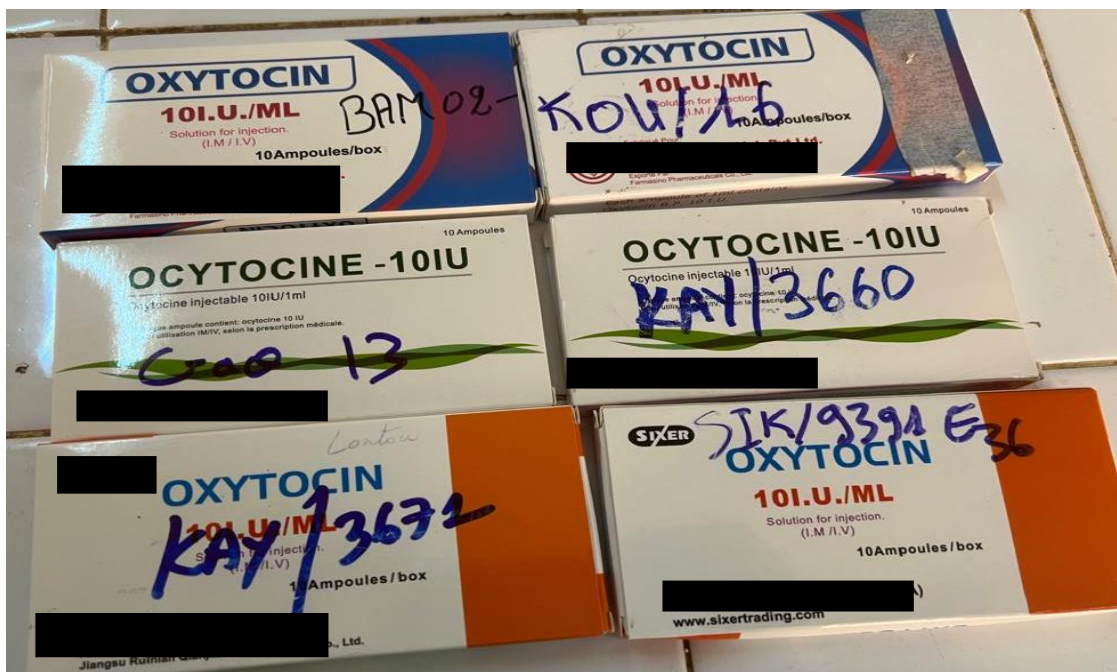
1. _____

2. _____

Note:

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

Quelques images des échantillons prélevés.



FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : **GOUDJINO**

Prénom : **AFI EMILIE**

Section : Pharmacie

Titre : EVALUATION DE LA QUALITE DE L'OCYTOCINE INJECTABLE PRELEVE DANS LES CENTRES DE SANTE ET OFFICINES PRIVEES AU MALI EN 2023

BAMAKO, MALI.

Année : 2023-2024

Ville de soutenance : Bamako (Mali)

Pays d'origine : TOGO

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS et FAPH

E-mail : mmeadegbiteemilie@gmail.com

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

Résumé

Les taux élevés de mortalité sont associés à une combinaison de facteurs parmi lesquels un accès limité à des médicaments sains et de qualité. Les médicaments SRMNI sont au cœur de toute stratégie visant à réduire efficacement la morbidité dans cette population. La qualité des médicaments utilisés est donc essentielle et doit être surveillée en permanence. L'utilisation des médicaments de qualité inférieure et falsifiée (QIF) peut entraîner l'échec du traitement, exacerber la souffrance et même entraîner la mort.

Dans cette étude, nous avons évalué la qualité de l'ocytocine injectable pour s'assurer de la qualité et de son efficacité.

Les résultats mettent en évidence la nécessité d'un enregistrement systématique des médicaments avant leur mise sur le marché, ainsi que l'importance d'un contrôle continu de la qualité et d'une analyse post-commercialisation pour assurer la santé et garantir l'accès à des médicaments de qualité pour le bien-être des populations.

Mots clés : Contrôle qualité, ocytocine, Mali.

SAFETY DATA SHEET

Name: **GOUDJINOU**

First Name: **AFI EMILIE**

Section: Pharmacy

Title: ASSESSMENT OF THE QUALITY OF INJECTABLE OCYTOCIN COLLECTED IN HEALTH CENTERS AND PRIVATE OFFICIALS IN MALI IN 2023

Year: 2023-2024

Defense City: Bamako (Mali)

Country of Origin: TOGO

Deposit Location: Library of FMOS and FAPH

Email: mmeadegbiteemilie@gmail.com

Field of Interest: Quality Assurance; Drug Quality Control; Pharmaceutical Regulation.

Abstract:

High mortality rates are associated with a combination of factors including limited access to safe, quality medicines. RMNCH medications are at the heart of any strategy to effectively reduce morbidity in this population. The quality of the medicines used is therefore essential and must be constantly monitored. The use of substandard and falsified medicines (QIF) can lead to treatment failure, exacerbate suffering and even death.

In this study, we evaluated the quality of injectable oxytocin to ensure its quality and effectiveness.

The results highlight the need for systematic registration of medicines before they are placed on the market, as well as the importance of continuous quality control and post-market analysis to ensure health and guarantee the access to quality medicines for the well-being of populations.

Keywords: Quality control, oxytocin, Mali.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes Condisciples,

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

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

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

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

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

Que je sois couverte d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !