

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
**Un Peuple- Un But –Une Foi**

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET  
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



*FACULTE DE PHARMACIE*



Année universitaire : 2019-2020

N° ..... /

**TITRE**

**Etude rétrospective du contrôle de qualité  
des médicaments  
au Laboratoire National de la Santé  
de 2012 à 2019**

*THESE*

*Présentée et soutenue publiquement le .../.../2020*

*Devant le jury de la Faculté de Pharmacie*

*Par :*

**M. KOUASSI Goh Sylvain**

**Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie (DIPLOME D'ETAT)**

**JURY**

**Président : Pr Ababacar I. MAIGA**  
**Membres : Dr Ousmane DEMBELE**  
**Dr Abdourahamane DIARA**  
**Co-directeur : Dr Tidiane DIALLO**  
**Directeur : Pr Benoit Yaranga KOUMARE**

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA  
FACULTE DE PHARMACIE**

## **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE.**

### **ADMINISTRATION**

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Professeur

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Inspecteur des Finances.

### **PROFESSEURS HONORAIRES**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Souleymane	DIALLO	Bactériologie/Virologie
5	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
6	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
7	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
8	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
9	Alou A.	KEÏTA	Galénique
10	Mamadou	KONE	Physiologie
11	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
12	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
13	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
14	Saïbou	MAÏGA	Législation
15	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
16	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

### **DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

#### **1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHES**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
----	---------	-----	------------

1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie/Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie/Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie/Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé publique/Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie/Microbiologie

## 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie/Virologie
2	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
3	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/Bio-statique
4	Bourèma	KOURIBA	Immunologie <b>Chef de DER</b>
5	Issaka	SAGARA	Bio-statique
6	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statique
7	Ousmane	TOURE	Santé publique/Santé environnementale

## 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed A	AG BARAIKA	Bactériologie/Virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Antoine	DARA	Biologie moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie/Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire

9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie/Virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	BiramaApho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie/Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

#### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé environnementale
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie/Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

## DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie <b>Chef de DER</b>

## 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

## 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

## 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière

13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière
----	---------------------	--------	------------------------

## DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique <b>Chef de DER</b>
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHES

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

8	Mahamadou	TANDIA	Chimie analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

## DER : SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie <b>Chef de DER</b>
2	Cheick F.	TRAORE	Biologie/Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

### 2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	Doumbia	Chimie appliquée

### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique/Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHES

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



### **CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Modibo	DIARRA	Nutrition
7	Moussa I.	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DJIMDE	Bromatologie
10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
13	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
14	Modibo	SANGARE	Anglais
15	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie/Embryologie
16	Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
17	Fana	TANGARA	Mathématiques
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologie médicale
19	Djénébou	TRAORE	Sémiologie/Pathologie médicale
20	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

**DÉDICACES ET  
REMERCIEMENTS.**

## **DÉDICACES ET REMERCIEMENTS.**

Je rends Grace à Dieu le père Tout Puissant, Clément et Miséricordieux pour nous avoir permis de mener à bien ce travail et pour nous avoir assisté en toutes Circonstances et en tous lieux.

**A mon cher Père :** Les mots me manquent pour te témoigner toute ma reconnaissance. Tu m'as accueillie et soutenue pour que ce jour soit une réalité. La réussite de ces études, je te la dois cher père et oncle car ton soutien et tes conseils n'ont jamais manqué, en aucun moment pour aucune raison. Merci est un vain mot pour reconnaître ton Investissement en ma personne. Je prie Dieu de me donner l'opportunité de te rendre un jour, cette joie que tu m'as donnée, quel que soit la manière.

**A ma chère Mère :** Maman, merci beaucoup pour votre patience, votre attention et votre persévérance à mon égard je ne saurais comment vous remercier après tant d'effort et d'inquiétude pour vos enfants. La réussite de ce travail est aussi due à l'éducation et au courage dont vous avez fait preuve envers moi.

Sachez que l'amour que je vous porte est infini. Que Dieu vous donne une longue vie pleine de piété, de bonheur et de santé.

**A mes oncles et tantes :** Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect pour le soutien que vous m'avez apporté durant ce travail.

**A toute ma famille (frères et sœurs, cousins et cousines, neveux et nièces) :** Vous qui m'avez vu grandir et vous que j'ai vu naître, sachez que la cohésion de notre famille est le résultat de l'amour qui y règne. Soyez fiers de vous-mêmes et continuez sur la voie tracée par nos parents.

**A la famille Konaté :** qui m'a offert une vie familiale à Bamako. Merci pour vos sages conseils et tout le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mes études.

**A la famille GBA MATHIEU :** vos soutiens m'ont permis de rester optimiste durant ces années d'étude, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

**A la famille Madani GUISSSE :** Recevez mes remerciements les plus sincères pour tout le soutien et les conseils que vous m'avez apporté.

### *A mes Grands-parents :*

A vous qui n'avez pas eu la chance de voir ce jour car la mort vous a arraché a notre Affection : j'implore Dieu le tout Puissant de vous pardonner et vous accepter dans Son paradis en exauçant tous ces vœux que vous avez émis pour moi sur cette terre et pour l'au-delà.

A vous qui avez tant souhaite vivre ce jour, savourez ce moment car il est le fruit de vos prières et bénédictions. Que Dieu vous donne longue vie pour profiter de toutes mes joies car vous avez chacun en sa façon su m'exprimer ou me traduire cet océan D'amour pour moi qui inonde vos cœurs. Au risque d'oublier quelqu'un ou même de différencier mes propos à votre égard, je préfère taire vos identités et vous dire sincèrement que je vous adore tous et je prie Dieu de vous garder encore à mes cotés

**- A mes camarades thésards et stagiaire du LNS :** Je vous remercie pour tout le soutien et les conseils que vous m'avez apporté durant ce travail.

### *Mes camarades de la promotion Feu Pr Moussa Harama à la FMPOS :*

Je vous dis encore merci pour votre courage et votre persévérance et surtout pour vos soutiens dans les peines partagées. Le parcours n'a pas été facile

**Tout le personnel du Laboratoire National de la Santé,** particulièrement le service contrôle de qualité des médicaments.

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

**Tout le personnel de la Pharmacie NOUVELLE :** Vos conseils et vos suggestions ont été d'un apport considérable pour la réalisation de ce travail

**Mes compatriotes de l'AEI :** Un merci cordial du plus profond de moi-même.

**Aux Enseignants de la FMPOS :** Vous avez contribué à notre formation en nous dispensant des enseignements de haut niveau, nous vous en serons toujours reconnaissants.

*Merci pour ceux qui ont de près ou de loin contribué à la réalisation de ce travail.*

**HOMMAGES AUX  
MEMBRES DU JURY.**

## **A notre Maître et Président du jury**

### **Professeur Ababacar MAIGA**

- *Professeur titulaire de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie,*
- **Ancien vice Doyen de la Faculté de Pharmacie ;**
- **Ancien Directeur adjoint de la Direction de la pharmacie et du médicament ;**
- **Directeur général adjoint de l'Institut National de Santé Publique.**

Cher Maître ;

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Nous avons été profondément touchés par la qualité de votre enseignement. Votre pédagogie, votre rigueur dans la démarche scientifique et votre simplicité font de vous un maître respecté et admiré de tous. Veuillez recevoir ici cher maître, l'expression de notre sincère reconnaissance

## **A notre Maître et Membre du jury**

**Dr Ousmane DEMBELE**

- *Pharmacien ;*
- **Maitre-assistant de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie ;**
- **Chef de service de contrôle qualité des médicaments au LNS.**

Cher maître,

C'est une grande joie pour nous de vous avoir parmi les membres de ce jury. votre disponibilité, votre abord facile, vos qualités humaines et intellectuelles font de vous un maître respecté . Permettez-nous cher maître de continuer à bénéficier votre enseignement.



## **A notre Maître et Membre du jury**

**Dr Abdourahamane DIARA**

- *Titulaire d'un Master II en Toxicologie ;*
- **Assistant en Toxicologie/Bromatologie à la Faculté de Pharmacie ;**
- **Chef du laboratoire de Toxicologie de l'Institut National de Santé Publique (INSP) du Mali ;**
- **Docteur en pharmacie.**

Cher maître,

Permettez-nous de vous remercier pour vos remarques pertinentes dont nous avons tenu compte pour l'amélioration de notre travail. Nous sommes persuadées qu'au-delà de ce jury, vous resterez pour nous un maître, sur qui nous pourrions nous ressourcer dans l'exercice de la profession

*A notre Maître et Codirecteur  
de Thèse Dr. Tidiane  
DIALLO*

- **Maitre-assistant en Toxicologie à la faculté de pharmacie de Bamako, Mali ;**
- **Titulaire d'un Doctorat en toxicologie à la faculté des sciences de l'université Ibn Tofail de Kenitra, Maroc ;**
- **Titulaire d'un Master en Bio toxicologie appliquée à l'industrie, à l'environnement et à la santé « Université Cheick Anta Diop » Sénégal ;**
- **Titulaire d'un certificat contrôle qualité des médicaments et des produits de santé « Université de Liège » Belgique ;**
- **Chef de service de contrôle qualité des eaux du laboratoire national de la santé ;**
- **Docteur en Pharmacie.**

Cher maître,

Merci de nous avoir accueillis dans votre service.

En plus de votre éloquence et de votre haute culture scientifique, la rigueur et l'abnégation dans le travail, sont des vertus qui caractérisent votre réussite et votre maintien au plus haut niveau, faisant de vous un maître exemplaire.

C'est une fierté pour nous de compter parmi vos élèves.

Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect.

**A notre Maître et Directeur de  
thèse Professeur Benoit Yaranga  
KOUMARE**

- *Pharmacien, Professeur Titulaire de chimie Analytique/Bromatologie à l'USTTB ;*
- **Chef de DER des sciences du médicament à la faculté de pharmacie de Bamako (FAPH) ;**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé de Bamako ;**
- **Spécialiste en Assurance qualité et Contrôle de qualité des médicaments/ en Pharmacothérapie (prescription rationnelle des médicaments) et en Neuropharmacologie ;**
- **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments au Mali (CNAMM) ;**
- **Expert-Qualité du comité Régional du médicament Vétérinaire au sein de l'UEMOA ;**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;**
- **Vice-Président du forum pour la Qualité des Médicaments en Afrique (AMQF) au sein de l'Union Africaine ;**
- **Médaillé, Chevalier du Mérite de la santé au Mali.**

Cher maître,

Votre disponibilité nous a permis d'apprécier en vous vos imminentes qualités humaines et scientifiques.

Nous ne saurions jamais trouver les mots pour vous témoigner de notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous accordez à notre bonne formation, mais aussi la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de la diriger. Votre rigueur dans la démarche scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire.

Veillez accepter cher maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

# **SIGLES ET ABREVIATIONS**

## SIGLES ET ABBREVIATIONS

A : Absorbance

ARV : Anti Retro Viraux

AO : Appel d'Offre

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

Cm : Centimètre

CSCoM : Centre de santé communautaire

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CLHP : Chromatographie Liquide à haute Performance

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

C : Concentration

DCI : Dénomination Commune Internationale

DV : Dépôt de Vente

DNS : Direction Nationale de la Santé

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

ECB : Electrophorèse Capillaire Budget

EPST : Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique

RF : Facteur de Rétention

HCNLS: Haut Conseil National de Lutte contre le Sida

IS : Inspection de la Santé

I : Intensité

IV : Intra Veineuse

LNS : Laboratoire National de la Santé

LP : Libération prolongée

Log : logarithme népérien

L: longueur

MRTC: Malaria Research and Training Center

µm : micromètre

ml : millilitre

nm : nanomètre

OMP : Office Malien de Pharmacie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

PSI : Population Service International

P-RM : Présidence de la République du Mali

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

T : transmittance

UV : Ultra-violet

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

SIDA : Syndrome d'Immuno - Déficience Acquis

# **SOMMAIRE**

**LISTE DES FIGURES, DES  
TABLEAUX ET DES PHOTOS**



## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Cinquante molécules les plus utilisées analysées de 2012 à 2019.....	40
<b>Tableau II</b> : Répartition des molécules analysées en fonction de leurs classes thérapeutiques.....	41
<b>Tableau III</b> : Répartition des molécules analysées en fonction du pays fabricant.....	42
<b>Tableau IV</b> : Répartition des échantillons en fonction des clients et partenaires.....	42
<b>Tableau V</b> : Répartition des échantillons non conforme selon l'année de réception.....	44
<b>Tableau VI</b> : Répartition des échantillons selon la provenance.....	46
<b>Tableau VII</b> : Répartition des échantillons non conformes selon les principes actifs...	48
<b>Tableau VIII</b> : Répartition des échantillons non conformes selon le nom du fabricant....	49
<b>Tableau IX</b> : Répartition des causes de non-conformité selon le principe actif, la forme galénique et la classe pharmacologique.....	51
<b>Tableau X</b> : Répartition des échantillons selon les paramètres analytiques.....	51
<b>Tableau XI</b> : Répartition des principes actifs non conformes en fonction des pays.....	52
<b>Tableau XII</b> : Répartition des principes actifs non conformes en fonction de la forme galénique.....	53

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Répartition des échantillons en fonction des mois de réception.....	39
<b>Figure 2</b> : Répartition des échantillons en fonction des années de réception.....	39
<b>Figure 3</b> : Différentes formes galéniques analysées au SCQM du LNS de 2012-2019.....	41
<b>Figure 4</b> : Répartition des échantillons en fonction de la conformité.....	43
<b>Figure 5</b> : Répartition des échantillons selon le mois de réception.....	44
<b>Figure 6</b> : Répartition des échantillons non conformes selon les régions de prélèvement...	46
<b>Figure 7</b> : Répartition des échantillons selon les structures de demande d'analyse.....	47
<b>Figure 8</b> : Répartition des échantillons non conformes selon la forme galénique.....	48
<b>Figure 9</b> : Répartition des échantillons selon la classe pharmacologique.....	49
<b>Figure 10</b> : Répartition des échantillons non conforme selon le pays fabricant.....	50

## Liste des Photos

<b>Photo N° 1</b> : le pH-mètre au Laboratoire National de la Santé.....	28
<b>Photo N°2</b> : Le Dissolutest au Laboratoire National de la Santé.....	29
<b>Photo N°3</b> : Appareil à désagréateur au LNS.....	30
<b>Photo N°4</b> : Balance analytique au LNS.....	31
<b>Photo N°5</b> : Appareil à Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP).....	32
<b>Photo N°6</b> : Le spectromètre ultra-violet visible au LNS.....	33
<b>Photo N°7</b> : L'Appareil infrarouge (FTIR) au LNS.....	34
<b>Photo N°8</b> : L'Étuve au LNS.....	35
<b>Photo N°9</b> : Un Titrateur KARL FISHER au LNS.....	36

# **TABLE DE MATIERES**

# Table de matières

I-INTRODUCTION.....	1
1-OBJECTIFS.....	3
1-1 Objectif général.....	3
1-2 Objectifs spécifiques.....	3
II. GENERALITES.....	4
1.1. Définition.....	4
1.1.1. Médicaments.....	5
1.1.1.1. Eléments constitutifs du médicament.....	5
1.1.2. Médicament générique.....	5
1.1.3. Médicament de spécialité ou non de marque.....	5
1.1.4. Définition du médicament essentiel.....	5
1.1.5. Médicament contrefaits .....	5
1.1.6. Médicaments non conforme.....	6
1.1.7. Formes galénique.....	7
1.1.8. Classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) de l’OMS.....	7
1.1.9. Contrôle de qualité des médicaments.....	14
1.1.10. Assurance qualité des médicaments.....	15
1.1.11. Bonnes pratiques de fabrications des produits pharmaceutiques.....	15
1.1.12. Bonnes pratiques du laboratoire.....	16
1.2. Autorisation de mise sur le marché.....	16
1.2.1. Définition de l’autorisation de mise sur le marché.....	16
1.2.2. Intérêts de l’autorisation de mise sur le marché.....	17
1.3. Pharmacovigilance.....	17
1.4. Règlements liés aux médicaments au Mali.....	20
1.4.1. Cadre juridique pour la réglementation des médicaments non défini.....	22
1.4.2. Structure organisationnelle.....	22
1.4.3. Système de gestion de la qualité.....	23
1.4.4. Financement et infrastructure.....	23
1.5. Vaccins classiques.....	23
1.5.1. Vaccins vivants atténués.....	23
1.5.2. Vaccins tués ou inactivés.....	24
1.5.3. Vaccins sous-unités.....	24
1.6. Vaccins de nouvelles technologies.....	24
1.6.1. Vaccins produits par génie- génétique.....	24

1.6.2. Vaccins à ADN.....	24
1.6.3. Vecteurs vivants recombinants.....	25
1.6.4. Pseudo-particules virales ou VLP.....	25
1.6.5. Stratégie combinée : les plasmo VLP.....	26
1.6.6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques.....	27
1.6.7. Vaccins cellulaire.....	27
1.7. Appareillages utilisés au Laboratoire National de la Santé.....	28
III. METHODOLOGIE.....	37
1. Cadre d'étude.....	37
2. Période d'étude.....	37
3. Type d'étude.....	37
4. Echantillonnage.....	37
5. Critères d'inclusion.....	37
6. Critères de non inclusion.....	37
7. Technique de collecte des données.....	37
8. Traitement des données.....	38
IV. RESULTATS.....	39
A- Première partie : Données générales 2012-2019.....	39
B- Deuxième partie : les échantillons non conformes.....	43
V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	54
VI. RECOMANDATIONS ET CONCLUSION.....	59
VII. REFERENCE BIBIOGRAPHIQUE.....	61

## INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un médicament est toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical [1].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 10% du marché mondial des médicaments est contrefait, ce taux est de 25% en Afrique [2].

Ce problème de santé publique est plus inquiétant dans les pays en voie de développement où la contrefaçon touche particulièrement des médicaments de première nécessité tels que les antibiotiques, les antipaludéens, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antirétroviraux [3].

L'OMS définit un médicament contrefait comme étant celui qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un produit générique. Parmi les produits contrefaits, il y a ceux qui contiennent les bons excipients ou de mauvais excipients. D'autres ne contiennent pas de principe actif où en contiennent mais en quantité insuffisante et d'autres sont caractérisés par un conditionnement falsifié [4].

En Afrique, un certain nombre de facteurs contribuent à la prolifération des médicaments contrefaits :

- Manque et insuffisance du personnel technique et structures qualifiées pour contrôler la qualité des médicaments ;
- Corruption et conflits d'intérêts ;
- Absence ou faiblesse des autorités nationales de réglementation pharmaceutiques.

La lutte contre la contrefaçon doit prendre en compte la surveillance de la qualité des produits surtout en pré marketing [4].

Face à cette situation, des mesures doivent être prises pour éviter la fabrication, la fourniture et la distribution de médicaments contrefaits. Il est indispensable que les différents organismes chargés du contrôle des médicaments (les laboratoires de contrôle qualité) et de l'application des lois dans les pays et au niveau international travaillent en synergie pour lutter contre les médicaments de mauvaises qualités. Ces lois agissent en étroite collaboration

pour garantir une mise en œuvre efficace de ces mesures par le renforcement des ressources humaines en contrôle qualité des médicaments et les produits de santé. [4].

Ainsi, pour réduire le risque de vulnérabilité du médicament sur la santé des populations, il serait nécessaire d'effectuer un contrôle strict dans sa fabrication, ses effets thérapeutiques, sa tolérance, sa disponibilité, sa prescription et sa dispensation [4].

Tout cela exige de nos laboratoires de contrôle, des capacités techniques optimales pour le management de la qualité à travers les normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [5]. La garantie de la qualité des produits pharmaceutiques, fabriqués localement ou importés est fondamentale dans tout système de soins de santé : un médicament de mauvaise qualité met en péril la vie des citoyens d'un pays donné [6]. Chaque importation ou production locale, devrait être contrôlée par lot dans les laboratoires nationaux de contrôle des médicaments malgré les multiples contraintes du contrôle qualité des médicaments dans nos pays en voies de développement [7].

C'est dans ce contexte que nous avons initié la présente étude dans le but de lutter contre les médicaments de mauvaise qualité à travers l'élaboration du profil du contrôle qualité des médicaments analysés au Service contrôle qualité des médicaments (SCQM) du Laboratoire national de la santé (LNS) de Bamako, Mali.



## **I. OBJECTIFS**

### **1. Objectif général**

Mettre en place un répertoire des résultats de contrôle de qualité des médicaments réceptionnés et analysés au laboratoire National de la santé du Mali.

### **2. Objectifs spécifiques**

- ✓ Identifier les structures de collecte des médicaments pour contrôle de qualité au SCQM du LNS ;
- ✓ Déterminer les différentes classes thérapeutiques ainsi que les formes galéniques des médicaments analysés au SCQM du LNS ;
- ✓ Spécifier le taux de non-conformité des médicaments réceptionnés et analysés au SCQM du LNS dans le cadre du contrôle de qualité ;
- ✓ Décrire les raisons de non-conformité des médicaments réceptionnés et analysés au SCQM du LNS.

## II. GENERALITES

### 1.1. Définition

#### 1.1.1. Médicaments

D'après le code de la sante publique (1967), un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques » [8].

##### 1.1.1.1. Éléments constitutifs du médicament

Le médicament est constitué de trois éléments principaux

###### a. Définition du principe actif

Le principe actif est la molécule qui, dans le médicament, possède un effet thérapeutique. Cette substance est, la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients. Le principe actif peut être défini aussi comme étant la substance responsable de l'action pharmacologique [9].

###### b. Définition de l'excipient ou adjuvant d'un médicament

C'est une substance ou un mélange de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie qui est utilisé dans la formulation, facilite la préparation et l'emploi du médicament. L'excipient en outre peut jouer un rôle important dans la libération du principe actif à partir du médicament et par là, modifier son activité thérapeutique [10].

###### c. Conditionnement ou emballage et la conservation des médicaments

###### ✓ Conditionnement ou emballage des médicaments

Il existe deux types de conditionnement

###### - *Le conditionnement primaire.*

C'est l'élément indispensable du médicament qui joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament [12].

###### - *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 [12].

✓ **Conservation**

✓ **Conservation du médicament**

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

– **Des agents physiques**

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

Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré pour les liquides, gélules ou comprimés enrobés pour les poudres) [12].

– **Des agents chimiques**

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

Pour empêcher ces effets, les solutions sont protégées de l'air grâce à des flacons entièrement remplis ou remplis sous gaz inerte et les comprimés effervescents sont conservés dans des tubes d'aluminium renfermant un gel de silice qui absorbe l'humidité. Des germes, champignons, algues peuvent aussi se développer dans certains médicaments [12].

### **1.1.2. Médicament générique**

On appelle médicament générique tout médicament identique par sa composition, sa forme et son dosage unitaire à un médicament original qui n'est plus protégé par un brevet, qui est déjà présent sur le marché et commercialisé sous sa dénomination commune internationale (DCI) suivie ou non du nom du fabricant ou sous une dénomination spéciale.

Ce médicament générique est lui-même commercialisé sous sa DCI suivie ou non du nom du fabricant ou sous une dénomination spéciale [12].

### **1.1.3. Médicaments de spécialité ou nom de marque.**

C'est tout produit protégé par un brevet ou droit analogue. Le nom de spécialité est donné par le fabricant titulaire du brevet d'exploitation [13].

### **1.1.4. Définition du médicament essentiel**

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

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

- Répond au besoin sanitaire réel et courant ;
- À une efficacité thérapeutique significative ;
- Est d'une qualité satisfaisante et d'un niveau acceptable pour son prix [13].

#### **1.1.5. Médicaments contrefaits**

Selon L'OMS « Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un générique. Parmi les produits contrefaits, certains contiennent des bons ingrédients ou des mauvais ingrédients, ou manquent totalement de principe actif. Dans d'autres cas, le principe actif est en quantité insuffisante ou le conditionnement est falsifié » [13].

#### **1.1.6. Médicament non conforme :**

Selon l'OMS, la qualité du médicament est déterminée par son efficacité et son innocuité, en accord avec ce qui est indiqué sur l'étiquette ou ce qui a été promu ou annoncé, ainsi que par sa conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté et d'autres caractéristiques.

Ainsi, les médicaments non conformes sont « des produits dont la composition et les principes actifs ne répondent pas aux normes scientifiques et qui sont par conséquent inefficaces et souvent dangereux pour le patient ».

Ces médicaments de mauvaise qualité peuvent avoir de multiples origines :

- L'une d'entre elles est bien sûr la contrefaçon, acte délibéré et illégal de falsification à but lucratif.
- Mais on trouve aussi la malfaçon, liée à de mauvaises conditions de fabrication et/ou de mauvais systèmes d'assurance qualité et de contrôle de la qualité. Au contraire de la contrefaçon, la malfaçon ne résulte pas d'une falsification volontaire, mais d'une négligence, d'une erreur humaine, d'une insuffisance financière ou bien encore d'un manque de personnel.
- Enfin, il ne faut pas oublier les dégradations postérieures à la mise sur le marché pharmaceutique, causées majoritairement par de mauvaises conditions de transport ou de stockage, assez fréquentes dans les pays en voie de développement. La mauvaise qualité d'un produit n'est donc pas toujours due à la contrefaçon [14].

### **1.1.7. Formes galéniques**

#### **1.1.7.1. Comprimés**

Ce sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives, ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les comprimés sont destinés à la voie orale ou vaginale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrègés dans de l'eau avant administration [15].

Plusieurs catégories de comprimés pour administration par voie orale peuvent être distinguées :

- Les comprimés non enrobés ;
- Les comprimés enrobés ;
- Les comprimés effervescents ;
- Les comprimés solubles ;
- Les comprimés dispersibles ;
- Les comprimés gastro-résistants ;
- Les comprimés à libération modifiée.

#### **1.1.7.2. Gélules**

Les capsules ont une enveloppe dure ou les gélules comportent une enveloppe constituée de deux parties cylindriques préfabriquées ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique. Les deux parties s'emboîtent l'une dans l'autre. Le contenu de ces capsules est généralement sous forme solide (poudres ou granules) ; dans certains cas, il peut se présenter sous la forme de poudre encapsulée ou de micro granules [16].

#### **1.1.7.3. Préparations injectables**

Ce sont des solutions ou des dispersions (émulsions ou suspensions) stériles et apyrogènes d'un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié [16].

#### **1.1.7.4. Suspensions buvables**

C'est une dispersion d'un solide insoluble ou pratiquement insoluble, finement divisé dans un liquide destiné à la voie orale [10].

### ***1.1.8 Classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) de l'OMS.***

Le système de classification ATC a été recommandé par l'OMS pour les études sur l'utilisation des médicaments. Dans le système ATC, les médicaments sont divisés en

plusieurs groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent, et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques. Les médicaments sont classés en groupes dans 5 niveaux différents.

Les médicaments sont d'abord divisés en 14 groupes principaux (1er niveau de classification) selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent :

A : Appareil digestif et métabolisme

B : Sang et organes hématopoïétiques

C : Système cardio-vasculaire

D : Dermatologie

G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles

H : Préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles de l'insuline

J : Anti-infectieux à usage systémique

L : Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs

M : Système musculo-squelettique

N : Système nerveux

P : Produits antiparasitaires, insecticides et révulsifs

R : Système respiratoire

S : Organes sensoriels

V : Divers

Les médicaments sont ensuite divisés selon leurs propriétés thérapeutiques (niveau 2), ensuite selon leurs propriétés pharmacologiques (niveau 3), puis selon leurs groupes chimiques (niveau 4) et enfin selon la substance chimique (niveau 5).

Exemple :

A = Tube digestif et métabolisme

A10 = Antidiabétiques

A10B = Hypoglycémiant à l'exclusion de l'insuline = Antidiabétiques oraux

A10BA = Biguanides

A10BA02 = Metformine

Les médicaments sont classés selon la principale utilisation thérapeutique du principal principe actif, sur le principe d'un seul code ATC pour chaque voie d'administration. Les comprimés à libération immédiate ou à libération retard ont donc le même code ATC. Les substances médicamenteuses peuvent avoir plus d'un seul code ATC si elles sont disponibles

sous deux ou plusieurs voies d'administration qui sont clairement différentes sur le plan de l'utilisation thérapeutique.

Les produits contenant 2 ou plus de substances actives sont considérés comme des associations de produits. Les associations de produits sont classées selon deux règles principales :

- Les associations contenant 2 ou plus de 2 substances actives appartenant au même 4e niveau sont normalement classées en utilisant le 5e niveau avec codes 20 ou 30.

Exemple :

N01BB02 : Lidocaïne

N01BB04 : Prilocaïne

N01BB20 : Association (Lidocaïne, Prilocaïne).

- Les associations contenant 2 ou plus de 2 substances actives n'appartenant pas au même 4e niveau sont normalement classées en utilisant le 5e niveau avec codes séries 50 (le 4<sup>e</sup> niveau est déterminé en fonction d'une liste de priorisation des différentes molécules).

Exemple :

R06AA02 : Diphénhydramine

R06AA52 : Diphénhydramine en association

Différentes associations de médicaments partageant le même principe actif principal obtiennent généralement le même code ATC. Ainsi, des produits contenant phénylpropanolamine

+ Bromphéniramine et phénylpropanolamine + Cinnarizine ont le même Code ATC

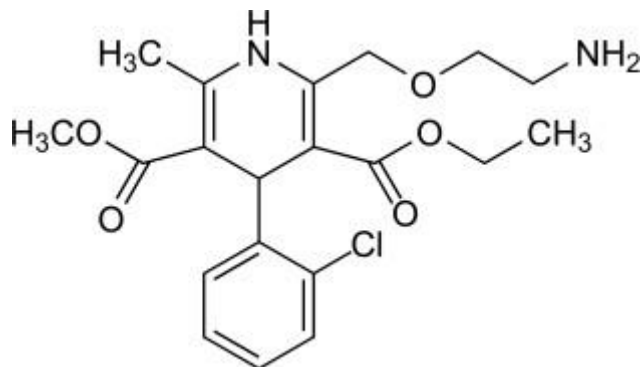
R01BA51.

Les associations de médicaments contenant des substances psycholeptiques qui ne sont pas classées sous N05 – Psychoanaleptiques, sont classées dans un 5e niveau séparé en utilisant les codes séries 70

## Quelques molécules qui ont révolutionné le monde et qui continue à être utilisé

### 7.1. AMLODIPINE

#### 7.1.1 Structure Chimique : [17]



#### 7.1.4 Indication

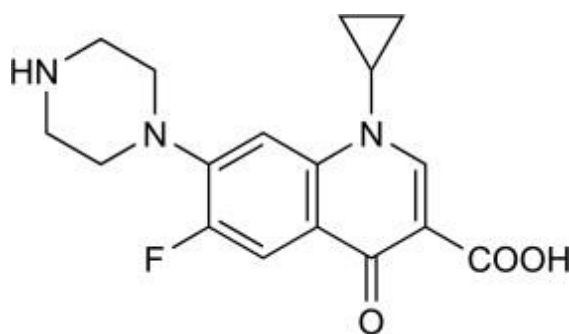
- Traitement préventif des crises d'angor : angor d'effort, angor spontané (dont l'angor de Prinzmetal) ;
- Hypertension artérielle.

#### 7.1.3 Mécanisme d'action

Inhibiteur calcique sélectif de type L, de la famille des dihydropyridines, elle agit au niveau vasculaire de façon prépondérante avec un effet vasodilatateur artériel très puissant, abaissant la pression artérielle sans effet inotrope négatif aux doses recommandées et sans effet bradycardisant. Elle inhibe de manière prolongée l'entrée du calcium empruntant les canaux calciques lents au niveau des cellules musculaires lisses et des cellules myocardiques. L'action antihypertensive est liée à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire.

### 7.2. CIPROFLOXACINE

#### 7.2.1 Structure Chimique





### 7.2.5 Indications

#### a) Infections uro-génitales

- infection urinaires basses (cystites) ou hautes
- urétrites gonococciques chez l'homme (traitement "minute")
- infections prostatiques sévères.

b) **Infections broncho-pulmonaires** : La ciprofloxacine diffuse bien dans les tissus pulmonaires et est active sur de nombreux germes impliqués dans ce type d'infection (association avec un aminoside).

#### c) Infections digestives

- Infections digestives à *Escherichia coli* (leur action sur *Salmonelles* : gastroentérites est aujourd'hui sujette à controverse à cause de récurrences).
- Fièvres typhoïdes : La ciprofloxacine représente aujourd'hui une excellente alternative aux phénicolés et aux bêtalactamines d'autant plus que sa diffusion lymphatique est très importante.

#### d) Autres infections graves

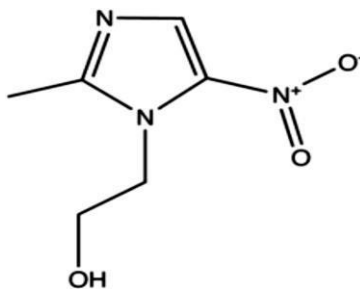
- Infections septicémiques d'origine urogénitale ou abdominale.
- Infections neuroméningées en cas d'allergies aux bêtalactamines.
- Mucoviscidose.
- Otites externes malignes à *Pseudomonas aeruginosa*.

### 7.2.3 Mécanisme d'action :

Inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne, enzyme indispensable à la préparation de l'ADN pour la transcription ; cette inhibition est létale pour la bactérie (la ciprofloxacine est donc bactéricide).

## 7.3. MÉTRONIDAZOLE

### 7.3.1 Structure chimique



### 7.3.4 Indications :

#### □ *Protozooses:*

- Infections à *Trichomonas* chez l'homme et chez la femme.
- Amibiase hépatique ou intestinale.
- Giardiase.

#### □ *Infections Bactériennes:*

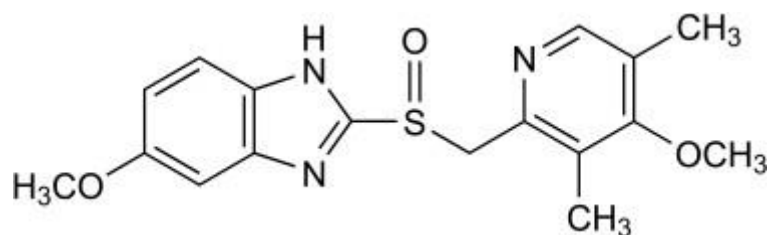
- Le métronidazole est indiqué pour le traitement des infections anaérobies abdominales graves causées par des bactéries anaérobies sensibles, et les espèces appartenant aux groupes *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* et *Leptostreptococcus*.
- Le métronidazole est habituellement administré par voie intraveineuse en première intention dans les cas d'infections anaérobies plus graves. Cette mesure thérapeutique initiale pourra être suivie d'un traitement par voie orale. En présence d'une infection mixte à la fois aérobie et anaérobie, l'administration concomitante d'un antibiotique approprié pour le traitement de l'infection aérobie devrait être prise en considération. Le métronidazole a également été employé dans le traitement d'un petit nombre de cas d'infections cérébrales ou pulmonaires (parfois accompagnées d'abcès) dues à des bactéries anaérobies.

### 7.3.3 Mode d'action :

Le métronidazole exerçant une action bactéricide contre les bactéries anaérobies, est doté d'une activité trichomonacide et agit également contre *Giardia lamblia* et *Entamoeba histolytica*. On n'a pas encore réussi à déterminer de façon précise le mécanisme de son action. Des auteurs ont avancé l'hypothèse que dans la réduction du métronidazole, mais seulement en présence de bactéries anaérobies ou de protozoaires, il y a formation d'un corps intermédiaire qui se fixe à l'acide Désoxyribonucléique (ADN) et aux protéines, entraînant ainsi une inhibition de la synthèse des acides nucléiques.

## 7.4. OMÉPRAZOLE

### 7.4.1 Structure Chimique



### 7.4.4 Indications

□ **Adulte :**

- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien associé ou non à une œsophagite, en cas de résistance ou d'inadaptation des traitements de première intention (conseils hygiéno-diététiques, antiacides, alginates).
- Traitement d'entretien des œsophagites par reflux.
- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori*, ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.

□ **Enfant à partir d'un an :** Œsophagite érosive ou ulcéraive symptomatique par reflux gastroœsophagiens

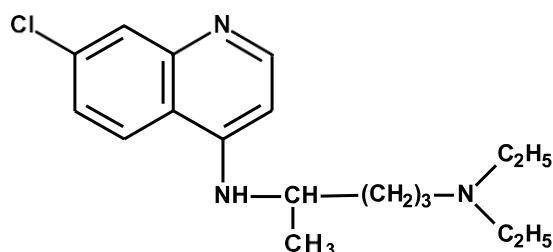
### 7.4.3 Mécanismes d'action :

L'oméprazole est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons H<sup>+</sup> K<sup>+</sup>

ATPase de la cellule pariétale gastrique : il diminue la sécrétion d'acide, quelle que soit la nature de la stimulation.

## 7.5. CHLOROQUINE

### 7.5.1 Structure Chimique



### 7.5.3 Action antipaludique

- Elle possède une activité Schizonticide vis-à-vis de *Plasmodium falciparum*. Cette activité est moindre avec *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae*.

- Elle possède une faible activité gametocytocide vis à vis de *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale*

- Elle est inactive sur les sporozoïtes et les schizontes tissulaires. Elle agit rapidement sur les trophozoïtes sanguins réduisant la parasitémie en moyenne, en trois (3) jours.

#### **7.5.4 Autres activités antiparasitaires :**

La chloroquine agit sur : Entamoeba spp. Lamblia spp. Trichomonas spp

#### **7.5.2 Mécanisme d'action**

Deux mécanismes action permettent d'expliquer l'activité antipaludique de la chloroquine :

La chloroquine pénètre préférentiellement dans l'hématie parasitée du fait de ses propriétés de base faible qui lui permettent de se concentrer activement dans la vacuole nutritive de l'hématozoaire, dont le pH est acide. Dans la vacuole nutritive, la présence de la chloroquine a un taux élevé augmente le pH et inhibe sans doute l'activité des protéases qui séparent l'hémoglobine en fractions indispensables à la croissance de l'hématozoaire. La digestion de l'hémoglobine de l'hôte dans les vacuoles digestives du *Plasmodium* libère une hémine (Ferriprotoporphine IX). La chloroquine pénètre dans le noyau et s'intercale dans la double hélice d'ADN par l'un des cycles hexagonaux (N-N), empêchant aussi sa séparation et sa réplication.

### **1.1.8. Contrôle de qualité des médicaments**

#### **1.1.8.1. Notion de qualité des médicaments**

La désignation qualité appliquée à un médicament exige qu'il contienne la quantité de chaque principe actif inscrite sur l'étiquette dans les limites applicables dans ses spécifications :

- qu'il contienne cette quantité dans chaque zone unitaire ;
- qu'il soit exempt de substances étrangères ;
- qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité thérapeutique, son apparence jusqu'à l'utilisation ;
- qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière biodisponibilité [17].

#### **1.1.8.2. Définition du contrôle de qualité**

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits

intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies [18].

#### **1.1.8.3. Objectifs du contrôle de qualité**

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

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

#### **1.1.8.4. Principes du contrôle de qualité**

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

- l'aspect (contrôles organoleptiques) ;
- l'identité de l'ingrédient pharmaceutique actif (réactions colorées) ;
- les paramètres galéniques (dissolution, désintégration, etc.) ;
- le dosage du principe actif ;
- la recherche, l'identification et le dosage d'impuretés ;
- le conditionnement et l'étiquetage (DCI, numéro de lot, date de péremption) [19].

#### **1.1.9. Assurance qualité des médicaments**

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

- **Dans un laboratoire de contrôle de qualité** : c'est un système intégré d'activités comportant la planification, le contrôle qualité, l'évaluation de la qualité, l'établissement des rapports et l'amélioration de la qualité pour s'assurer qu'un produit ou un service répond à des normes de qualités définies avec un niveau de confiance déclaré [20].

#### **1.1.10. Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (BPF)**

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF), s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication

commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice International Conference on Harmonisation, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication [21].

Les BPF visent principalement à diminuer les risques inhérents à toute production pharmaceutique qui ne peuvent être complètement éliminés par le contrôle des produits finis. Ces risques sont essentiellement de deux types : Contamination croisée (en particulier par des contaminants inattendus) ; Confusions dues à des erreurs d'étiquetage des récipients [15].

#### **1.1.11. Bonne pratique laboratoire**

Les bonnes pratiques de laboratoire impliquent le respect de procédures opératoires standard devant être impérativement disponibles sur chaque poste de travail. Ces instructions décrivent les activités générales afférentes aux BPL. Chaque laboratoire d'essai rédige ses propres procédures opératoires qui doivent être régulièrement contrôlées et mises à jour.

Ces procédures opératoires standard (Standard Operating Procedure) sont définies conformément à des exigences BPL précises. Pour cette raison, une procédure opératoire doit être disponible dans sa version la plus récente et sous forme écrite sur chaque poste de travail. La procédure doit décrire les activités afférentes aux bonnes pratiques de laboratoire.

Les procédures opératoires doivent être rédigées spécifiquement pour chaque laboratoire d'essai et traitées de manière confidentielle. Il existe des modèles utilisables qui devront être adaptés et approuvés par la direction du laboratoire d'essai. Une procédure opératoire standard doit être obligatoirement respectée par le personnel chargé de l'essai.

Ces procédures doivent couvrir au moins 8 domaines et ne pas retarder l'autorisation.

- Objets d'essai et de référence ; Appareils, substances et réactifs
- Tenue de registres, rédaction de rapports, archivage et récupération
- Systèmes d'essai (biologiques) ; Procédures d'assurance qualité
- Méthodes de contrôle et d'analyse ; Systèmes informatiques. Au besoin, « interfaces » vers les instituts internes et externes

### **1.2. Autorisation de mise sur le marché**

#### **1.2.1. Définition de l'autorisation de mise sur le marché**

L'autorisation de mise sur le marché est un document officiel délivré par un organisme de réglementation pharmaceutique pour un produit après évaluation de son innocuité, de son

efficacité et de sa qualité pharmaceutique. C'est un acte réglementaire qui fournit la garantie de la conformité du médicament aux normes nationales et internationales pour la population et donc pour l'utilisateur [22]. Autrement dit, c'est un droit d'exploitation conféré à un médicament en vue de son importation, détention, distribution et dispensation dans un pays pendant la période prévue pour la validité de celle-ci (cinq ans).

### **1.2.2. Intérêts de l'autorisation de mise sur le marché**

L'autorisation de mise sur le marché permet d'assurer une couverture juridique du médicament et permet son importation, détention, distribution, prescription et sa dispensation dans le circuit officiel. Elle constitue le point de départ de toute inscription à la nomenclature nationale. L'Autorisation de Mise sur le Marché permet ainsi à l'autorité de réglementation de contrôler par la suite l'importation et la distribution des médicaments qui ont fait l'objet d'une évaluation et qui ont obtenu cette autorisation. C'est par la mise en œuvre de cette fonction que l'autorité de réglementation permet la commercialisation d'un médicament, donc sa circulation dans un espace déterminé [23].

Au Mali, l'AMM de médicaments à usage humain et vétérinaire est effective par le décret n°04-557/P-RM du 01 Décembre 2004, en ces termes « La cession à titre gratuit ou onéreux de tout médicament tel que défini à l'article 2 du présent décret est soumise à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ».

La durée de validité de l'AMM est limitée à cinq (5) ans. L'AMM est renouvelable à la demande du détenteur.

### **1.3. Pharmacovigilance**

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la pharmacovigilance comme la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation d'un médicament [24]. La pharmacovigilance consiste en la surveillance et la prévention des risques d'effets indésirables des médicaments mis sur le marché que ce risque soit potentiel ou avéré.

Les bonnes pratiques de Pharmacovigilance française indiquent que la pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Un effet indésirable (EI) est défini comme une réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de

l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle [25].

La pharmacovigilance s'intéresse aux médicaments et produits ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) mais aussi aux médicaments bénéficiant d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Le Code de la Santé Publique français précise le champ d'application de la pharmacovigilance en définissant les produits concernés par la pharmacovigilance dans les articles L.5121-150 [26] et L.5121-1 [27] :

- Les spécialités pharmaceutiques, y compris les médicaments génériques ;
- Les préparations magistrales, hospitalières et officinales ;
- Les médicaments immunologiques, y compris les allergènes préparés spécialement pour un seul individu ;
- Les médicaments radiopharmaceutiques y compris le générateur, la trousse et le précurseur ;
- Les médicaments homéopathiques ;
- Les préparations de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique ;
- Les médicaments biologiques et les biosimilaires ;
- Les médicaments traditionnels à base de plantes ;
- Les médicaments de thérapie innovante qu'ils soient ou non préparés ponctuellement ;
- Les médicaments dérivés du sang ;
- Les produits diététiques comprenant des substances ayant des propriétés thérapeutiques ;
- Les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac.

Dans la suite de ce manuscrit, les produits cités ci-dessus seront appelés « médicament » ou « produit de santé ».

Les activités de pharmacovigilance assurent la gestion de l'innocuité des médicaments à usage humain sur l'entièreté de leur cycle de vie et, comme mentionné dans la définition d'effet indésirable, dans toutes les situations, qu'elles soient conformes ou non aux conditions d'utilisation décrites dans l'AMM. Ainsi la collecte des informations concerne aussi les situations particulières suivantes avec ou sans survenue d'effet indésirable [28] :



- Une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme) avec le cas échéant, enregistrement du suivi (issue de la grossesse et suivi des enfants exposés) ;
- Une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ;
- Une exposition au cours de l’allaitement ;
- Un effet indésirable ou une suspicion d’effet indésirable en rapport avec un défaut qualité du produit ou de médicaments falsifiés. Le défaut de qualité se définit comme tout défaut de fabrication, dégradation du produit, détection de falsification, non-conformité avec l’autorisation de mise sur le marché (AMM) ou le dossier de spécification, ou tout autre problème sérieux de qualité [25] ;
- Une interaction médicamenteuse ;
- Un surdosage défini comme l’administration d’une quantité de médicament ou de produit, quantité prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit [25] ;
- Un abus caractérisé comme un usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments ou produits, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives [25] ;
- Un mésusage caractérisé par une utilisation intentionnelle dans un but médical et inapproprié, non conforme aux termes de l’AMM ou à l’enregistrement ainsi qu’aux recommandations de bonnes pratiques [25] ;
- Une erreur médicamenteuse définie par l’omission ou la réalisation non intentionnelle d’un acte par un professionnel de santé, un patient ou un tiers, au cours du processus de soin impliquant un médicament qui peut être à l’origine d’un risque ou d’un évènement indésirable pour le patient. Elle peut être avérée, potentielle (interceptée avant l’administration au patient) ou latente (observation témoignant d’un danger potentiel pour le patient) [29] ;
- Une exposition professionnelle correspondant à la mise en contact (accidentelle ou non) d’une tierce personne avec un médicament au cours d’un processus de soin dans le cadre de son activité professionnelle ou non, en effet cette définition comprend aussi les expositions des aidants non professionnels de santé (famille, entourage proche) [25] ;
- Une suspicion d’inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente [25] ;
- Une suspicion de transmission d’un agent infectieux par le produit.

- Il s'agit des effets signalés de façon spontanée par les professionnels de santé, les patients ou tout autre usager du système de santé, ou des effets signalés de façon sollicitée lors d'une étude post- autorisation. Sont concernés les effets indésirables graves ou non graves, attendus ou inattendus ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente. Il peut aussi s'agir des effets bénéfiques.

Selon l'article R5121-151 du Code de la Santé Publique [30], la pharmacovigilance est une activité comportant le signalement des effets indésirables ainsi que le recueil des informations les concernant ; l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ; et la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits de santé. L'objectif est de prévenir les effets néfastes résultant de l'emploi d'un médicament, toute situation confondue, et de promouvoir une utilisation sûre et efficace. La pharmacovigilance est l'activité engageant la mise à jour des données de tolérance ainsi que la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament afin de contribuer à la santé publique et à la protection des patients.

#### **1.4. Règlement lié aux médicaments au Mali**

##### **1.4.1. Cadre juridique pour la réglementation des médicaments**

La DPM a été établie par la loi n° 01-040 du 7 juin 2001 ratifiant l'ordonnance n° 00-039/P-RM du 20 septembre 2000. La disposition juridique qui définit les produits médicaux devant être réglementés est indiquée dans le décret n° 04-557/P-RM du 1er décembre 2004 qui établit l'autorisation de mise sur le marché des produits médicaux à usage humain et vétérinaire à l'Article 2 e. Le champ des produits médicaux à réglementer n'est pas clairement spécifié dans la disposition juridique. Les différentes catégories de produits médicaux, telles que les vaccins et les produits biologiques, sont désignées comme des médicaments, comme la loi le dispose.

Au Mali, différentes institutions sont concernées par les fonctions de réglementation des médicaments et sont mandatées indépendamment à cet effet par la législation. Le Laboratoire National de la Santé (LNS) est chargé du prélèvement et de l'analyse en laboratoire des échantillons de médicaments sous l'égide du Service technique de la santé constituée par l'ordonnance n° 90-34/P-RM du 5 juin 1990, puis érigé en Institution publique à caractère scientifique et technique par l'ordonnance n° 040/P-RM du 20 septembre 2000. L'Inspection de la santé (IS) est chargée de l'inspection des locaux où les médicaments sont manipulés et

l'INSP est responsable de l'application technique de la pharmacovigilance. Il n'existe pas de réglementation combinant toutes les institutions et spécifiant leurs mandats, leurs rôles, leurs fonctions et la façon dont les différentes fonctions sont coordonnées. Le rôle et la fonction de la DPM sont précisés dans le décret n° 2011-753/P-RM du 17 novembre 2011 établissant l'organisation et le fonctionnement de la DPM. La législation pertinente actuellement en vigueur figure dans le tableau ci-dessous.

### Législation des médicaments de la DPM

Année	N° de loi/décret/ordonnance, date	Objectif
1985	Loi 85-41/AN-RM du 22 juin	Autorisation de l'exercice privé des professions de santé
1986	Loi 86-36/AN-RM du 12 avril	Établissement de l'Association nationale des pharmaciens
1991 ; 1992	Décret 91-106/P-RM du 15 mars 1991 ; décret 92-050/P-RM du 10 août 1992	Organisation de l'exercice privé des professions de santé et ses modifications
2000	Ordonnance 00-039/P-RM du 20 septembre	Établissement de la DPM
2001	Décret ministériel 01-0023 du 19 janvier	Création d'une commission pour la destruction de produits pharmaceutiques
2001	Loi 01-040 du 7 juin	Établissement de la DPM ratifiant l'ordonnance 00-039/P-RM du 20 septembre 2000
2002	Décret 02 075/P-RM du 15 février	Établissement de la commission nationale pour la lutte contre la vente illicite de médicaments
2004	Décret 04-557/P-RM du 1er décembre	Établissement de l'autorisation de mise sur le marché de produits médicinaux à l'usage humain et vétérinaire
2005	Arrêté interministériel 05 2203/MS-MEP-SG du 20 septembre	Détermination des modalités d'application de l'autorisation de la mise sur le marché de produits médicinaux à l'usage humain et vétérinaire
2008	Décret N8 37 35 MS MEP / SG du 31 décembre	Définition des conditions pour faire de la publicité pour les médicaments et les pratiques des représentants médicaux
2009	Loi 059 du 28 décembre	Établissement du contrôle des essais cliniques
2011	Décret 2011-4201 du 14 octobre	Établissement des modalités pour la mise en place de la PV
2011	Décret 2011-753/P-RM du 17 novembre	Établissement de l'organisation et du fonctionnement de la DPM ; contient 22 articles et suit l'ordonnance de 2000 établissant la DPM
2015	Arrêté interministériel 05-2440/MS-MEF-MEP du 12 octobre	Établissement du taux et de la méthode de récupération des droits fixes ayant trait à l'autorisation de mise sur le marché de produits médicinaux à usage humain et vétérinaire
2017	Décret 2017-0245/P-RM du 13 mars	Établissement du contrôle des essais cliniques (EC)

Les dispositions concernant la manipulation de médicaments périmés, y compris leur destruction, sont indiquées dans le décret n° 753/P-RM établissant l'organisation et le fonctionnement de la DPM, article 8, et le décret ministériel 01-0023. Néanmoins, il n'existe pas de réglementation spécifique pour agir en cas de rappel, de suspension, de retrait et/ou de destruction de produits de qualité inférieure et falsifiés (SSFFC). Il n'existe pas de réglementation claire et de procédure documentée pour gérer les menaces présentées par les produits SSFFC et pour retirer ces produits du marché. Un registre du nombre de plaintes, du nombre de médicaments rappelés et des mesures prises, y compris la diffusion des informations auprès du public, n'était pas disponible.

Bien qu'il existe un arrêté interministériel n° 01-0023 relatif à la destruction des médicaments périmés, il n'y a pas de procédures écrites décrivant les mesures à prendre, y compris la nécessité d'envisager un rappel dans le cas d'une plainte portant sur un défaut de produit confirmé. Si un défaut du produit est découvert dans un lot spécifique de produits médicaux, la DPM rédige des instructions écrites sous forme de lettres de notification destinées aux établissements de santé afin de rappeler les produits ; les produits sont ensuite ramassés en vue de leur destruction et un certificat de destruction est émis.

#### **1.4.2. Structure organisationnelle**

Une structure clairement définie assure une coordination claire et efficace, des rôles et responsabilités bien assumés et permet d'éviter le chevauchement des pouvoirs. Le décret n° 2011-753/P-RM, article 8, précise les rôles et les fonctions de la DPM.

Il n'existe pas toutefois d'organigramme approuvé pour la DPM. Une réglementation a établi la communication entre la DPM et l'INSP en vertu de l'arrêté interministériel n° 2011-4201. Pour autant, il n'existe pas de communication ni de processus de prise de décision entre la DPM et d'autres institutions comme le LNS et l'ISP. La DPM est autorisée à prendre des décisions indépendamment des chercheurs, des fabricants, des distributeurs et des grossistes ; l'achat des médicaments est effectué par la Pharmacie Populaire du Mali (PPM), un département distinct du ministère de la Santé. Pour autant, la DPM est chargée de la quantification des médicaments ainsi que de leur réglementation, ce qui implique qu'elle est activement engagée dans une activité qu'elle réglemente.

### **1.4.3. Système de gestion de la qualité**

La DPM avait entrepris de développer un système de gestion de la qualité (SGQ), mais le travail a été interrompu lorsque le partenaire qui appuyait cette fonction a mis fin à l'opération. À l'heure actuelle, rien n'indique que le SGQ ait été mis en place : aucun budget n'a été alloué à cette fonction et aucun membre du personnel n'a été désigné pour la mise en Œuvre du SGQ.

Il n'y avait pas de procédure écrite pour définir l'évaluation périodique du personnel, ni de programme de formation à leur égard. Il n'a pas été possible d'obtenir une liste du personnel formé au cours des trois dernières années. Une personne est responsable des questions liées aux ressources humaines à la DPM et de la coordination avec le ministère de la Fonction publique chargé de recruter le personnel. La procédure pour la déclaration d'intérêt par les experts internes et externes dans toutes les fonctions n'existe pas. Il n'y a pas de code de conduite écrit, publié et rigoureusement appliqué, y compris concernant les conflits d'intérêt pour le personnel à l'interne ou les experts externes et les membres des comités consultatifs.

### **1.4.4. Financement et infrastructure**

La DPM reçoit principalement des fonds du ministère des Finances. Les fonds collectés des frais de service versés pour l'enregistrement et la modification de l'enregistrement des médicaments sont envoyés à la trésorerie, où l'allocation des fonds est déterminée et mise en œuvre conformément aux dispositions du ministère des Finances. L'arrêté interministériel 05-2440/MS-MEF-MEP avait établi le taux et les modalités de recouvrement des droits fixes relatifs aux autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments à usage humain et vétérinaire et dispose des frais et des droits à payer pour les services offerts. Toutefois, ces informations ne sont pas à la disposition du public.

L'environnement de travail à la DPM était considéré comme suffisant pour ce qui est de la surface de bureau et de la condition des bureaux. Les bureaux étaient situés dans un nouveau bâtiment doté d'un éclairage et d'une climatisation adéquats. L'équipement, par exemple des ordinateurs de bureau et des ordinateurs portables, nécessaire pour l'exécution d'activités de réglementation, n'était pas adéquat.

## **1.5. Vaccins classiques**

### **1.5.1. Vaccins vivants atténués**

Ce sont les premiers types de vaccins produits. De nos jours, ils sont utilisés pour prévenir de nombreuses maladies comme la rougeole, les oreillons, la varicelle, la rubéole, la fièvre jaune,

la poliomyélite (vaccin oral), la tuberculose ou les gastroentérites à rotavirus. Ils sont constitués de souches de virus ou de bactéries qui ont perdu leur pouvoir pathogène, mais qui restent capables de se développer dans l'organisme [32-33].

L'atténuation du pouvoir pathogène est obtenue par passage du micro-organisme sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables (de température, d'espèce cellulaire) ou par voie chimique. Dans la plupart des cas, ces vaccins sont dirigés contre des virus car la mise au point de vaccins antibactériens atténués s'est révélée problématique (souches atténuées difficilement obtenues). Ces vaccins, induisent une véritable infection sans manifestation pathologique, génèrent une réponse immunitaire complète et efficace (cellulaire et humorale) et une protection durable, et ce le plus souvent après une seule injection.

### **1.5.2. Vaccins tués ou inactivés**

C'est une autre méthode « classique » de vaccination, elle consiste à inoculer des micro-organismes entiers inactivés (tués). Ces vaccins sont exemptés de tout problème d'innocuité (sauf liée à des réactions immunologiques inadaptées) et restent de bons immunogènes capables d'induire une réponse humorale satisfaisante et protectrice [32,33]. D'autres types de vaccins inactivés sont établis, à partir d'anatoxines correspondant à des toxines bactériennes, purifiées puis inactivées par traitement chimique ou à la chaleur.

### **1.5.3. Vaccins sous-unités**

Ce sont des vaccins acellulaires composés d'un nombre restreint d'antigènes isolés et purifiés à partir des constituants de surface des micro-organismes (polysaccharidiques ou protéiques) et qui constituent les cibles des anticorps [33]. Les fractions polysaccharidiques sont membranaires ou capsulaires et se sont révélées très immunogènes chez l'adulte bien portant. Néanmoins, ils sont moins efficaces chez les enfants de moins de deux ans. Pour pallier à cela le polysaccharide est couplé à une protéine porteuse rendant le vaccin plus immunogène chez le nourrisson car on assiste à une transformation de l'antigène T-indépendant en antigène T-dépendant.

## **1.6. Vaccins de nouvelles technologies**

### **1.6.1. Vaccins produits par génie génétique**

Les pathogènes qui se cultivent difficilement en laboratoire posent problème pour le développement de vaccins. C'est le cas de plusieurs virus comme HBV, HCV, de bactéries comme *Mycobacterium leprae* ou *Helicobacter pylori* et de parasites comme *Plasmodium falciparum* (parasite du paludisme). Une avancée a donc été la production de protéines

recombinantes, issues d'une technologie du génie génétique. Les gènes exprimant des antigènes capables d'induire une réponse immunitaire protectrice sont insérés dans un plasmide [32]. Celui-là est ensuite introduit dans un vecteur, comme une bactérie (*Escherichia coli* [*E. coli*]), une levure (*Saccharomycès cerevisiae*), des cellules de mammifère en lignée cellulaire (*Chinese Hamster Ovarycells*, cellules Vero, etc.) ou un virus. Ces cellules expriment alors une molécule recombinante ayant conservé ses propriétés antigéniques et immunogènes.

### **1.6.2. Vaccins à ADN**

La vaccination génétique ou vaccination par ADN nu est un concept novateur en vaccinologie, né au début des années 90. Il consiste à inoculer directement par injection intramusculaire ou intradermique, le gène codant l'antigène vaccinal est inséré dans un plasmide à ADN qui peut se répliquer dans une bactérie mais pas dans des cellules humaines. Le plasmide à ADN est purifié à partir d'une culture d'*E.coli* ; une fois au niveau des cellules, l'ADN est traduit en une protéine immunogène [32,33].

L'utilisation de l'ADN présente de nombreux avantages ; les vecteurs sont non seulement faciles à construire et à produire en grande quantité mais ils sont aussi très stables même à température ambiante ; en conséquence, le stockage, le transport et la distribution sont plus pratiques et moins contraignants. Il est également possible de construire des vecteurs multiples qui contiennent différents gènes codant de multiples antigènes et pouvant élargir alors la valence vaccinale. Ils induisent des réponses immunitaires complètes (humorale et cellulaire). C'est une alternative de choix à l'utilisation des vaccins vivants, répondant notamment aux problèmes de réversion vers la virulence des souches vaccinales atténuées, et à ceux des vaccins protéiques recombinants connus pour induire de faibles réponses cellulaires.

### **1.6.3. Vecteurs vivants recombinants**

La vaccination par de vecteurs vivants recombinants représente une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN. La particularité réside au niveau de la pénétration du matériel génétique dans la cellule qui s'avère très efficace et non limitante. Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou surtout viraux vivants non-réplicatifs [33]. Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement supprimés (le virus est alors déficient pour la réplication) et remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt. De nombreux virus ont été

modifiés génétiquement afin de pouvoir les utiliser comme vecteurs de vaccination. Parmi ceux-là, les adénovirus, les virus adéno-associés (AAV), les rétrovirus, le virus de la vaccine ainsi que les différents virus de la famille des Poxviridae sont principalement utilisés. Chaque système de transfert de gènes possède ses avantages et ses limites, portant notamment sur la taille des inserts véhiculés, le tropisme cellulaire du vecteur et son immunogénicité. Parmi les avantages considérables de ces vecteurs est que leur administration imite l'infection naturelle, favorable à l'induction d'une réponse immunitaire forte et durable. Leur efficacité est soulignée par leur capacité à induire une réponse cellulaire et/ou humorale après une seule injection.

#### **1.6.4. Pseudo-particules virales ou VLP**

Les VLP («virus-like particle» en anglais) sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure particulière, qui rappelle celle des particules virales [7]. Ils représentent des candidats vaccins de choix de par leur assemblage particulière mais, aussi du fait qu'ils sont dépourvus de génome viral, fortement immunogènes et à haut niveau de sécurité. On retrouve déjà ce type de vaccin VLP pour les infections à hépatite B et à papillomavirus humains (HPV) responsables du cancer du col de l'utérus. Leur production est systématiquement réalisée par génie génétique et passe par le clonage des gènes codant les protéines structurales puis leurs expressions dans des systèmes d'expression procaryote ou eucaryote. Les VLP dérivées de virus non-enveloppés sont généralement formées des seules protéines de capsidie ayant la particularité de s'auto-assembler après expression *in vitro*. La production des pseudo-particules dérivées de virus enveloppés découle quant à elle de l'assemblage des protéines de capsidie et des glycoprotéines d'enveloppe dans un système d'expression cellulaire (de mammifère ou d'insecte).

En raison de leur forte immunogénicité, les VLP sont utilisées comme des plateformes antigéniques, en implantant dans les protéines structurales des antigènes vaccinaux (épitopes ou polypeptides) hétérologues. Ce greffage antigénique est principalement réalisé par génie génétique, générant une protéine de fusion entre les antigènes et les protéines structurales. Parfois, l'association entre les deux entités est réalisée par couplage chimique.

#### **1.6.5. Stratégie combinée : les plasmoVLP**

Les plasmoVLP sont des vaccins ADN capables de former *in vivo* des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux [33]. Ce type de vaccin réunit les avantages des vaccins



ADN et VLP et permet une production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN plasmidiques tout en garantissant une forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la surface des VLP produites in situ par les cellules transfectées. Ce type de vaccin est très utilisé dans les recherches du moment.

#### **1.6.6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques**

Les cellules dendritiques jouent un grand rôle dans l'induction des réponses immunitaires. Pour cela, ils sont impliqués dans les recherches pour développement vaccinal. Ces cellules assurent la capture et la présentation des antigènes qui sont des étapes décisives pour l'immunogénicité du vaccin.

Il existe de nos jours de nombreuses stratégies cherchant à délivrer spécifiquement les antigènes vers les cellules dendritiques. Le processus consiste à coupler les antigènes soit, à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques ou à des toxines bactériennes qui sont capables de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques.

Plus récemment, il a également été proposé de cibler spécifiquement les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) à l'aide de vecteurs viraux recombinants (lentivirus) pseudotypés avec une enveloppe mutée, rendue spécifique des cellules dendritiques [33]. De manière globale ces stratégies favorisent la présentation antigénique par les CPA et l'induction des réponses cellulaires. Ces stratégies trouvent leur application en vaccination anti-infectieuse (VIH, malaria) ou anti-tumorale et sont actuellement testées en clinique humaine.

#### **1.6.7. Vaccins cellulaires**

Les vaccins cellulaires sont plus spécifiquement destinés aux immunothérapies anti-tumorales, ils sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses cellulaires. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec les antigènes tumoraux [33]. L'utilisation de cellules tumorales inactivées, associées à un adjuvant, en vaccination antitumorales, est conceptuellement satisfaisante, puisque ces cellules constituent une source authentique d'antigènes tumoraux qui seront activement reconnus en présence d'adjuvant. La difficulté d'accès et de purification de ces cellules tumorales ainsi que la découverte d'antigènes communs à un même type de tumeur ont conduit à utiliser en thérapeutique des lignées cellulaires tumorales allogéniques (non-spécifiques) préférentiellement à des cellules spécifiques du patient. Toujours dans le but de renforcer l'immunogénicité de ces vaccins, des modifications génétiques des cellules

tumorales ont également été réalisées, leur faisant exprimer des cytokines immunostimulatrices et/ou des molécules de co-stimulation. Ces modifications font de ces cellules tumorales de véritables CPA artificielles capables d'activer efficacement les lymphocytes T spécifiques des antigènes tumoraux.

Alternativement, l'utilisation de cellules dendritiques chargées avec des antigènes tumoraux est une stratégie plus directe qui permet d'induire efficacement des réponses T spécifiques chez les patients traités. Les antigènes tumoraux peuvent être apportés sous forme de broyat tumoral, de peptides synthétiques spécifiques de la tumeur et pouvant être présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du patient, ou de séquences génétiques (ADN ou ARN) spécifiques des antigènes exprimés ex-vivo dans les cellules dendritiques.

## **b) Appareillage utilisé au Laboratoire national de la santé**

### **1) Le pH-mètre**

**Le pH-mètre** est un appareil permettant de mesurer le pH d'une solution. Il est constitué de deux éléments : un boîtier électronique qui affiche la valeur du pH et une électrode qui mesure cette valeur. Le pH permet de déterminer l'acidité ou la basicité d'un échantillon. La valeur du pH est comprise entre [0-14], la solution est dite acide lorsque cette valeur du pH est inférieure à 7, basique, lorsqu'elle est supérieure à 7. Les solutions pour lesquelles le pH-mètre indique la valeur 7 sont dites neutres. L'étalonnage du pH-mètre est strictement obligatoire dans le but de vérifier l'état de bon fonctionnement de l'appareil, l'étalonnage est fait en utilisant 3 tampons aux choix dont la fourchette inclue le pH désiré. La valeur de référence du pH des types de médicaments analysés est fonction de celle indiquée dans leur monographie.



**Photo N° 1 : le pH-mètre au Laboratoire National de la Santé**

## 2) LE DISSOLUTEST

Le Dissolutest est un appareil utilisé pour déterminer la vitesse de dissolution et le taux de libération des principes actifs des formes solides comme les comprimés et les capsules en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies. Il permet l'estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.

Ce test permet de :

- ✓ Connaître la solubilité du principe actif.
- ✓ Aider à l'optimisation de la formule et du processus de fabrication
- ✓ Assurer la qualité et les performances des produits pharmaceutiques.
- ✓ Comparer des profils de dissolution entre princeps et générique.

**Le Dissolutest comprend :**

- Un récipient cylindrique muni d'un couvercle.
- Un agitateur constitué d'une tige qui se termine par le mobile tournant.
- Un bain d'eau avec Thermostat ( $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}^{\circ}$ )



**Photo N°2 :** Le Dissolutest au Laboratoire National de la Santé

### 3) Appareil à désagrégateur

C'est un appareil utilisé pour déterminer la vitesse de désintégration et le taux de libération du principe actif des formes solides comme les comprimés et les capsules, il est effectué par agitation standardisée de la forme galénique testée, dans le milieu liquide (eau en générale) à 37° C, dans un tube dont le fond est grillagé.

La dissolution est considérée atteinte lorsque :

- Il n'y a plus de résidu sur la grille.
- S'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.
- Il ne subsiste que des fragments d'enrobage (comprimés) ou des fragments d'enveloppe (capsules) qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque en cas d'utilisation de celui-ci.
- Une durée limite maximale de désagrégation est fixée pour chaque spécialité conforme aux spécifications de la pharmacopée Européenne et éventuellement inférieure. Lorsqu'il y a des variabilités des durées de désagrégation individuelles, ceci traduit une mauvaise formulation ou un problème lié à la technologie.



**Photo N°3 : Appareil à désagrégateur au LNS**

#### 4) La balance analytique

La balance analytique est une balance adaptée au travail de laboratoire. En plus de sa fonction de base de pesage, la balance analytique est équipée de la fonction de comptage de pièces, qui permet de déterminer par exemple le nombre de vis se trouvant dans une boîte, elle est conçue pour la mesure extrêmement précise de petits échantillons. Elle sert également à calculer le poids moyen des formes solides des médicaments.



**Photo N°4 : Balance analytique au LNS**

## 5) Appareil à Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)

**La chromatographie** : c'est une méthode physique de séparation basée sur les différences d'affinités des substances à analyser à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile.

La chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) est une technique de séparation analytique et/ou préparatrice de molécule présente dans un mélange liquide. L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (appelé phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire de fine granulométrie, les phases mobiles utilisées sont des mélanges d'eau et d'un solvant organique miscible (acétonitrile, méthanol). La chaîne HPLC (en anglais) Agilent 1260 est constituée des éléments suivants :

- Une pompe ;
- L'injecteur ;
- Une colonne ;
- Un détecteur ;
- Dispositif de collecte et d'analyse des données ;

Le système HPLC Agilent série 1260 est utilisé pour l'analyse qualitative et quantitative de substances en solution.



**Photo N°5** : Appareil à Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) au LNS

## 6) LE SPECTROMETRE ULTRA-VIOLET VISIBLE

Le spectrophotomètre Ultra-violet visible est un appareil permettant de mesurer la quantité de lumière absorbée par l'échantillon. L'échantillon à analyser est traversé par rayonnement lumineux allant de 100-800 nm. Les photons issus du rayonnement transfèrent aux composés analysés une énergie qui excite les molécules, atomes ou ions traversés. Ainsi une partie du rayonnement incident est absorbé. L'étude du rayonnement après passage à travers la substance analysée permet d'obtenir des informations sur sa nature. L'absorbance A mesurée par un spectroscope dépend de plusieurs facteurs :

Loi de Beer-Lambert

$$A = \epsilon Lc$$

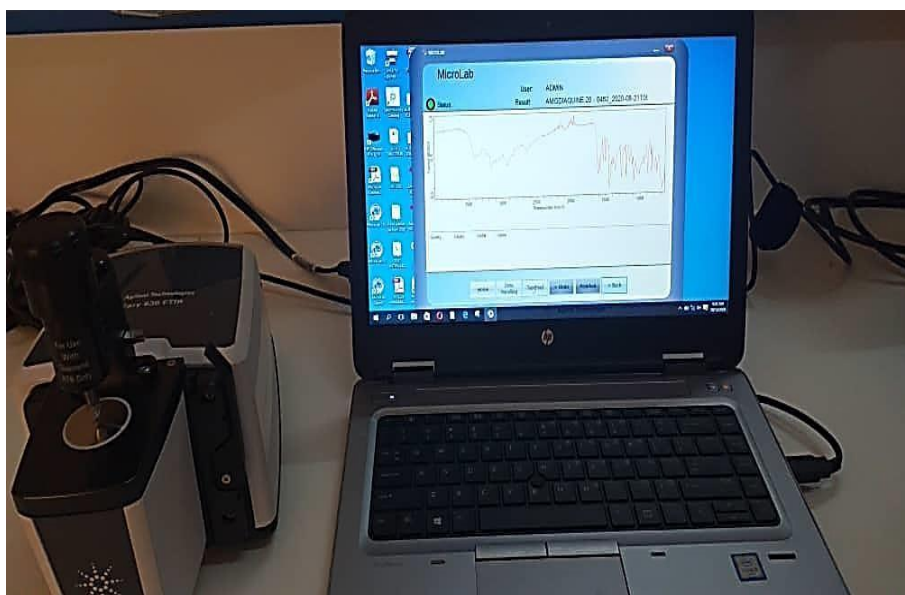
- ✓ La largeur L de cuve de spectroscopie.
- ✓ La concentration C de la substance dissoute.
- ✓ Le coefficient d'absorption molaire.



**Photo N°6 :** Le spectromètre ultra-violet visible au LNS

## 7) APPAREIL INFRAROUGE.

La spectrométrie infrarouge (parfois désignée comme spectrométrie IR) est une classe de spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique. Elle est employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon. La partie infrarouge du spectre électromagnétique est divisé en trois régions : le proche, le moyen et le lointain infrarouge, nommés en relation avec le spectre visible.



**Photo N°7 : L'Appareil infrarouge (FTIR) au LNS**



## 8) L'ÉTUVE

Une étuve un appareil clos dans lequel une température élevée prédéterminée est entretenue afin d'opérer la désinfection, la stérilisation ou la dessiccation d'objets divers. Elle fonctionne comme un four à chaleur tournante : l'air circule au sein de l'étuve en circuit fermé. D'abord mis en circulation par le moto-ventilateur on le chauffe ensuite par la résistante électrique. Il circule dans l'enceinte du bas vers le haut. Un régulateur de température (15°C à 300°C) dont la sensibilité varie en fonction du modèle (EX :  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ ,  $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ,  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) affiche sur un cadran ou un écran à diodes la température réelle de l'étuve mesurée par une sonde située dans l'enceinte de celle-ci.



**Photo N°8 : L'Étuve au LNS**

## 9) UN TITRATEUR KARL FISHER.

La méthode Karl Fisher est une méthode chimique de mesure de la teneur en eau d'un échantillon par titrage. Elle fut inventée en 1935 par le chimiste Allemand Karl Fisher. Elle est particulièrement adaptée au dosage de l'eau que contient un liquide ou à la détection de traces d'eau. La procédure est basée sur l'oxydation du dioxyde de soufre par le diiode à l'origine observée par Robert Bunsen. Outre les méthodes chimiques, les méthodes thermogravimétriques (dessiccation par étuve, infrarouge) et électriques sont également répandues par la détermination du taux d'humidité. La cellule galvanique dans laquelle se déroule la réaction comprend trois électrodes : deux de platine et une pour la détection du point final du dosage. Le diiode est généré par de l'iodure qui va subir une oxydation à l'anode (une des électrodes de platine). Tandis qu'à la cathode,  $H^+$  est réduit en  $H_2$ . Pour cette étape il est nécessaire que l'hydrogène s'échappe bien vers le haut pour éviter tout entrainement de diode. La dernière électrode sert à déterminer le point de titrage ampérométrique. Une tension électrique préétablie est appliquée entre les deux électrodes de platine pour maintenir un courant continu et constant de microampères. Lors du point final un excès d'iode apparait dans le milieu et est directement oxydé en courant supplémentaire dans le système qui provoque une augmentation du courant. Pour éviter cela, il y a une chute de la tension qui signale la fin du titrage.



**Photo N°9** : Un Titrateur KARL FISHER au LNS

### **III. METHODOLOGIE**

#### **1. Cadre de l'étude**

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

À ce titre selon l'article 2 de l'Ordonnance N°00-40/P-RM du 20 septembre 2000 portant sa création il est chargé de : « contrôler la qualité des médicaments, aliments, boissons ou toutes autres substances importées ou produites en République du Mali et destinées à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaine et animale ».

#### **2. Période de l'étude**

L'étude s'est déroulée d'Octobre 2019 à Novembre 2020 au service contrôle qualité des médicaments (SCQM) du Laboratoire National de la Santé (LNS).

#### **3. Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude rétrospective transversale à visée descriptive sur le contrôle qualité des médicaments au Laboratoire National de la Santé.

Ont été concernés par cette étude les certificats d'analyse des médicaments reçus au LNS pour contrôle de qualité durant la période de l'étude.

#### **4. Échantillonnage**

Nous avons procédé à un échantillonnage de type exhaustif par inclusion de l'ensemble des médicaments analysés de janvier 2012 à décembre 2019.

#### **5. Critères d'inclusion**

Étaient inclus dans notre étude, tous les échantillons de médicaments réceptionnés, analysés puis archivés au laboratoire national de la santé (LNS) de janvier 2012 à décembre 2019.

#### **6. Critères de non inclusion**

N'étaient pas concernés dans cette étude les médicaments analysés dont les informations suivantes ne sont pas disponibles : la provenance, la forme galénique, ainsi que le résultat de l'analyse.

#### **7. Technique de collecte des données**

Nos données ont été collectées à l'aide des certificats analytiques de médicaments soumis au contrôle de qualité. Les informations suivantes ont été collectées : origine, lieu de collecte,

forme galénique, classe thérapeutique, paramètres analytiques utilisés, méthode analytique (pharmacopées et/ou monographie interne), appareillage analytique, résultats analytiques.

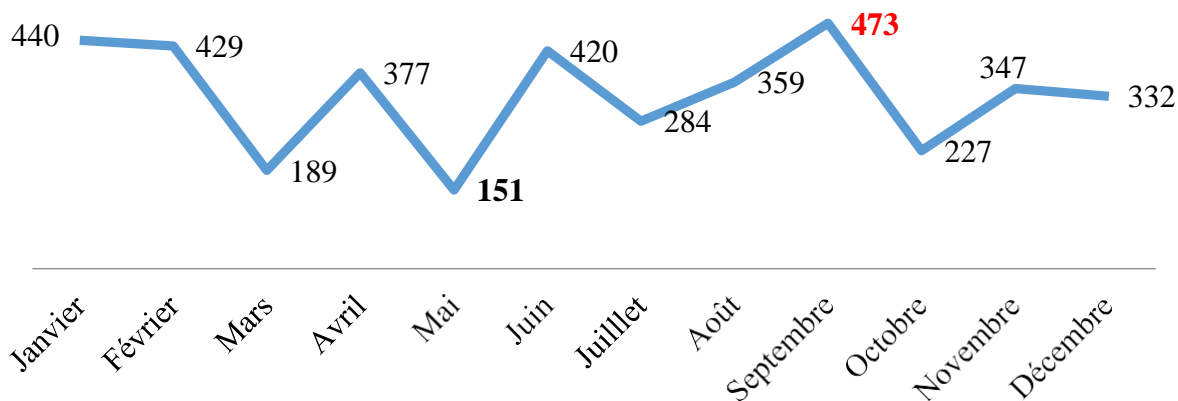
### **8. Traitement des données**

Après la saisie des données dans un fichier Excel (base des données), elles ont été exportées dans le logiciel SPSS version 2020 pour une analyse statistique.

## IV. RESULTATS

### A- Première partie : Données générales 2012-2019

La figure ci-dessous montre la répartition des échantillons en fonction des mois de réception.

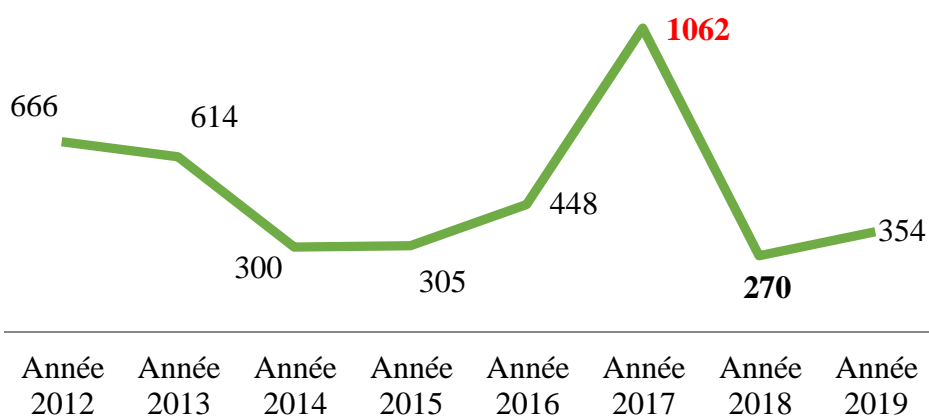


**Figure 1 : Répartition des échantillons en fonction des mois de réception**

Nos résultats ont trouvé que le mois de Septembre a été le mois où il a été enregistré plus de produits (473) soit 11,73%.

**Figure 2 : Répartition des échantillons en fonction des années de réception**

Nous avons remarqué que l'année 2017 a enregistré le taux de réception le plus élevé (1062) soit 26,33%.

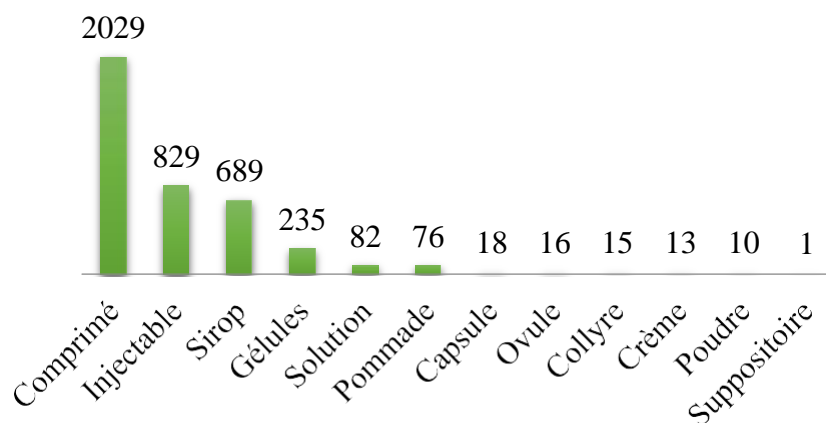


La figure ci-dessous montre la répartition des échantillons en fonction des formes galéniques

**Tableau I : Répartition des trente molécules les plus analysées.**

N°	Molécules	Fréquence	Pourcentage
1	Paracétamol	323	9,34
2	Artemether / Luméfantrine	266	7,69
3	Amoxicilline	237	6,86
4	Métronidazole	184	5,32
5	Sulfaméthoxazole/Triméthoprim	181	5,24
6	Aluminium/ Magnésium	165	4,77
7	Ceftriaxone	108	3,12
8	Povidone Iodée	108	3,12
9	Sulfadoxine-Pyriméthamine-Amodiaquine	108	3,12
10	Carbocystéine	95	2,75
11	Ciprofloxacine	94	2,72
12	Ibuprofène	90	2,60
13	Nystatine	90	2,60
14	Sérum Glucosé	80	2,31
15	Quinine Sulfate	78	2,26
16	Fer Sulfate / Acide Folique	75	2,17
17	Furosémide	73	2,11
18	Omeprazole	64	1,85
19	Erythromycine	55	1,59
20	Lamivudine / Nevirapine /Zidovudine,	50	1,45
21	Tétracycline	48	1,39
22	Sérum Glucosé	44	1,27
23	Prométhazine	44	1,27
24	Acide Acétylsalicylique	43	1,24
25	Artésunate	41	1,19
26	Levonorgestrel/Ethinylestradiol/Fumarate De Fer	40	1,16
27	Diclofenac	39	1,13
28	Méthyl dopa	39	1,13
29	Vitamine B – Complexe	38	1,10
30	Doxycycline	36	1,04

Notre étude a montré que la molécule la plus analysée était le Paracétamol (323) soit 9,34%.



**Figure 3 : Répartition des formes galéniques analysées au SCQM du LNS de 2012-2019**

Nos résultats ont montré que le comprimé était la forme galénique la plus analysée (**2029**) soit **50,32%**.

Ce tableau ci-dessus montre la répartition des molécules analysées en fonction de la classe thérapeutique

**Tableau II : Répartition des molécules analysées en fonction de la classe thérapeutique**

N°	Classe pharmacologique	Effectifs	Pourcentage
1	Antibiotique	1127	28,55
2	Antipaludique	558	14,14
3	Antalgique/ antipyrétique	326	8,26
4	Antiulcéreux	242	6,13
5	Anti-inflammatoire non stéroïdien	188	4,76
6	Réhydratation	185	4,69
7	Antirétroviraux	155	3,93
8	Antifongique	144	3,65
9	Antihypertenseur	138	3,50
10	Antiseptique	111	2,81
11	Vitamine	106	2,69
12	Contraceptif	98	2,48
13	Antitussif	97	2,46
14	Diurétique	71	1,80
15	Antianémique	61	1,55
16	Antihistaminique	60	1,52
17	Antiparasitaire	40	1,01
18	<b>Autres<sup>1</sup></b>	240	6,11
<b>Total</b>		<b>3947</b>	<b>100</b>

**Autres<sup>1</sup>** : Anti diabétiques, Antispasmodiques ; Anesthésique et Benzodiazépines etc.

Nous avons trouvé que les Antibiotiques étaient la classe pharmacologique la plus représentée (**1127**) soit **28,55%**.

**Le tableau ci-dessous montre la Répartition des médicaments analysés en fonction du pays fabricant**

**Tableau III : Répartition des médicaments analysés en fonction du pays fabricant.**

N°	Pays d'origines	Effectifs	Pourcentage
1	Inde	2167	55,32
2	Chine	1178	30,07
3	Mali	116	2,96
4	USA	64	1,63
5	France	53	1,35
6	Afrique	48	1,23
7	Allemagne	47	1,20
8	Ghana	40	1,02
9	<b>Autres<sup>2</sup></b>	204	5,2
<b>Total</b>		<b>3917</b>	<b>100</b>

**Autres<sup>2</sup>**: Belgique, Angleterre, Irlande etc.

Nos résultats ont trouvé que l'Inde était le pays fabricant des produits pharmaceutiques le plus fréquent (**2167**) soit **55,32%**.

Le tableau suivant montre la répartition des échantillons en fonction des demandeurs.

**Tableau IV : Répartition des échantillons en fonction des demandeurs**

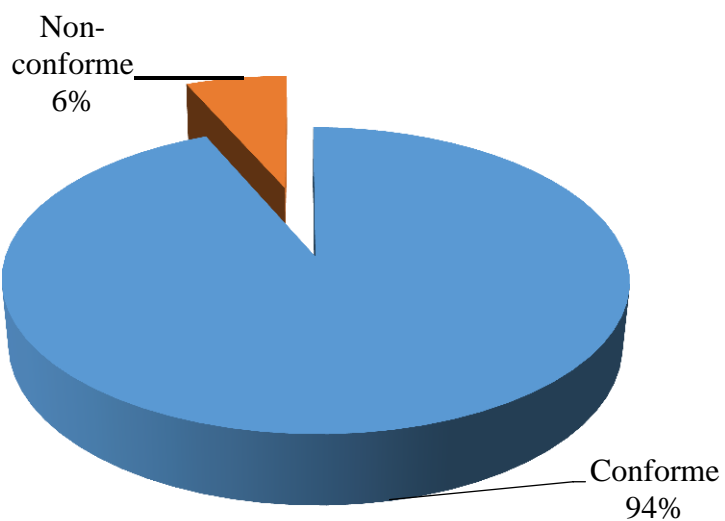
N°	Structures	Fréquence	Pourcentage
1	PPM	1742	43,23
2	LNS	1075	26,67
3	DPM	372	9,23
4	HCLS	227	5,63
5	PNUD	117	2,90
6	PNLP	105	2,61
7	CAMEG Burkina Faso	91	2,26
8	PSI-Mali	73	1,81
9	<b>Autres<sup>3</sup></b>	228	5,6
<b>Total</b>		<b>4030</b>	<b>100,00</b>

**Autres<sup>3</sup>** CAMED SA ; FNUAP ; CANADA CROIX ROUGE etc.

Nous avons trouvé que la Pharmacie Populaire du Mali était le fournisseur le plus représenté (**1742**) soit **43,23%**.



La figure ci-dessous montre la répartition des échantillons en fonction de la conformité.



**Figure 4: Répartition des échantillons en fonction de la conformité.**

Nous avons trouvé que les échantillons étaient conformes dans 94% des analyses réalisées durant la période d'étude.

## B-Deuxième partie : les échantillons non conformes

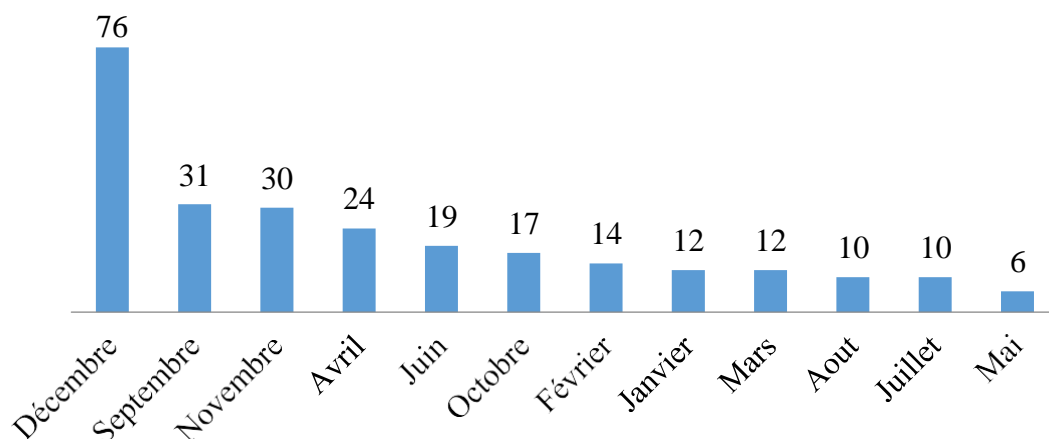
Le tableau suivant montre la répartition des échantillons non conformes selon l'année de réception

**Tableau V : Répartition des échantillons non conformes selon l'année de réception**

Année de réception	Fréquence	Pourcentage
2016	<b>65</b>	<b>24,9</b>
2017	52	19,9
2019	50	19,2
2013	47	18,0
2012	15	5,7
2014	9	3,4
2015	9	3,4
2011	8	3,1
2018	6	2,3
<b>Total</b>	<b>261</b>	<b>100</b>

Nous avons trouvé qu'en 2016, il a été enregistré le plus d'échantillons non conformes (**65**) soit **24,9%**.

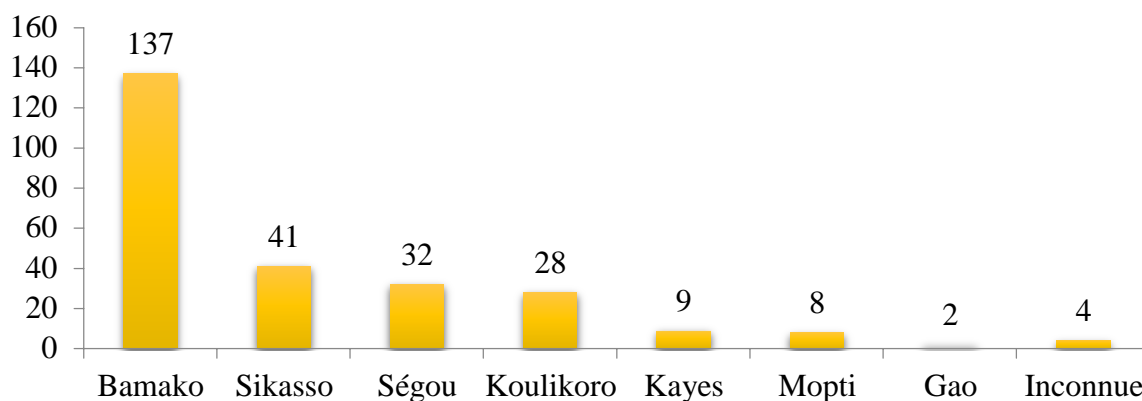
La figure suivante montre la répartition des échantillons non conforme selon le mois de réception.



**Figure 5 : Répartition des échantillons non conforme selon le mois de réception**

Notre étude a trouvé que le mois de Décembre a été le mois où il y'a eu le plus d'échantillons non conformes (**76**) avec **29,1%**

**La figure ci-dessous montre la répartition des échantillons non conformes selon le lieu de prélèvement**



**Figure 6 : Répartition des échantillons non conformes selon le lieu de prélèvement**

Nous avons trouvé que plupart des non-conformités provenait de Bamako (137) soit **52,49%**.

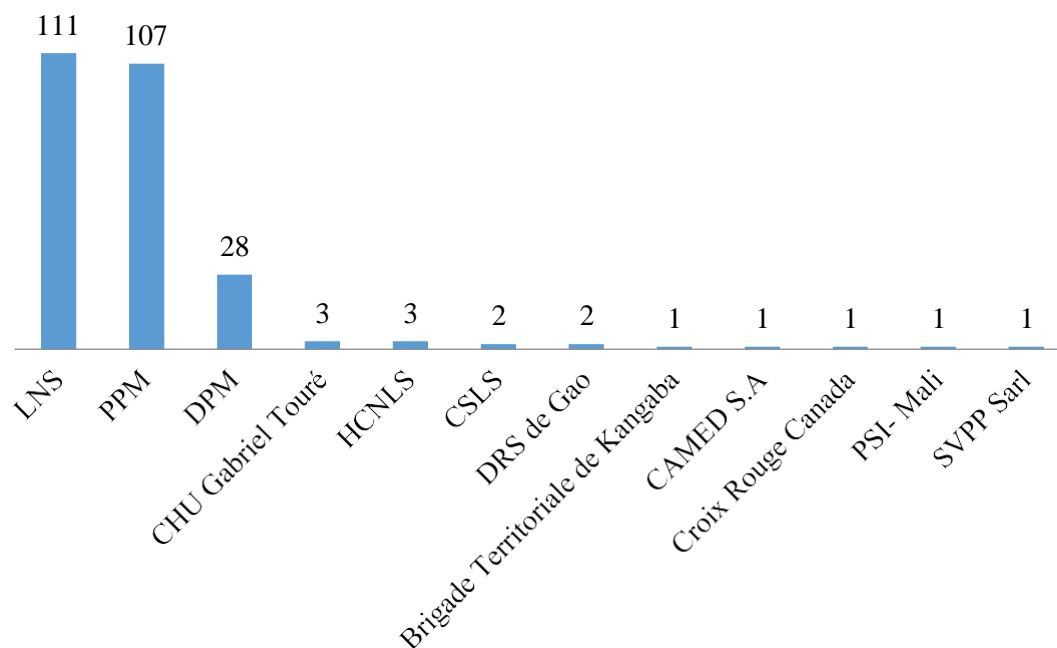
**Ce tableau montre la répartition des échantillons non conforme selon la provenance**

**Tableau VI : Répartition des échantillons non conforme selon la provenance**

Région	Provenance	Fréquence
Bamako (n=137)	Pharmacie Populaire du Mali	103
	Direction de la Pharmacie et du Médicament	28
	CHU GABRIEL TOURE	3
	Cellule Sectorielle le Lutte Contre le Sida	2
	CAMED SA	1
Sikasso (n=41)	Magasin – PPM - Sikasso	14
	DRC-KADIOLO	2
	DRC-KOUTIALA	2
	DV-CSCOM-YOROSSO	2
	DV-CSRéf-Kadiolo	2
	DV-Hôpital-SIKASSO	2
	DV-Officine Tchoro-SI Tchoumon-Yorosso	2
	DV-Officine TCHORO-SI TCHOUMON-YOROSSO	2
	CSCom Central ASACOYA/Yanfolila	2
	<b>Autres<sup>1</sup> DV</b>	<b>11</b>
	site de Baraoueli – Mission Nationale	12
	DV-CSCom Kirango Markala	2
	DV-CSCom Kokry/Macina	2
	DV-CSCom Kokry/Macina	2
DV-CSCOM-MEDINA COURA	2	
DRC / CSREF / Kolokani	18	
DRC / CSREF / Fana	6	
BRIGADE TERRITORIALE DE KANGABA	1	
DRC (CSREF – DIOILA)	1	
DV – CSCOM – MOURDIAH (NARA)	1	
PHARMACIE ESPOIR – KATI	1	

Nos résultats ont trouvé que la plupart des échantillons non conformes provenait de la Pharmacie Populaire du Mali (103) soit **39,46%**.

**La figure suivante montre répartition des échantillons selon les structures de demande d'analyse.**



Notre étude a trouvé que le LNS était la structure la plus représentée (111) soit 42,5 %.

**Figure 7 : Répartition des échantillons selon les structures de demande d'analyse**

**Le tableau suivant montre la répartition des échantillons non conformes selon les principes actifs**

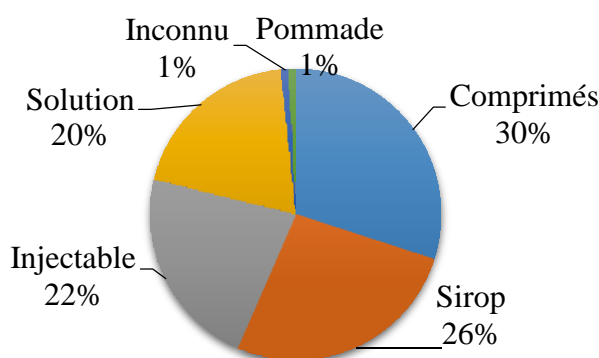
**Tableau VII : Répartition des échantillons non conformes selon les principes actifs**

Principes actifs	Fréquence	Pourcentage
Povidone Iodée	50	19,16
Sulfaméthoxazole/Triméthoprim	38	14,56
Glucose	27	10,34
Quinine sulfate	20	7,66
Vitamine, B1, B2, B3, B6, B12,D3	20	7,66
Acide Acétylsalicylique	8	3,07
Ibuprofène	8	3,07
Sulfate de Magnésium	8	3,07
Ciprofloxacine	7	2,68
Erythromycine	6	2,30
Furosémide	6	2,30
Méthyl dopa	6	2,30
Autres <sup>4</sup>	57	21,85
<b>Total</b>	<b>261</b>	<b>100,00</b>

Autres <sup>4</sup>: Hydroxyde d'Aluminium, Paracétamol 500mg...

Nos résultats ont démontré que la Povidone iodée était le principe actif le plus représenté (50) soit 19,2%.

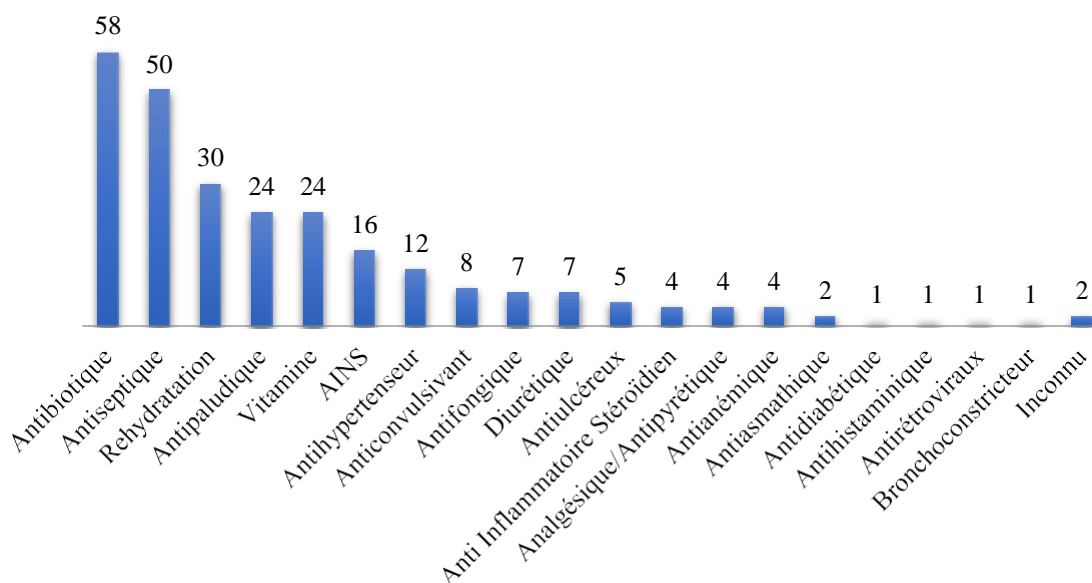
**La figure ci- dessous montre la répartition des échantillons non conformes selon la forme galénique**



**Figure 8 : Répartition des échantillons non conformes selon la forme galénique.**

Nos résultats ont trouvé que les comprimés étaient la forme galénique la plus représentée soit 30%.

**Le diagramme ci-dessous montre la répartition des échantillons selon la classe pharmacologique**



**Figure 9 : Répartition des échantillons selon la classe pharmacologique**

Selon nos résultats, les antibiotiques étaient les plus représentés (58) soit 22,2%.

**Le tableau suivant montre la répartition des échantillons non conforme selon le fabricant**

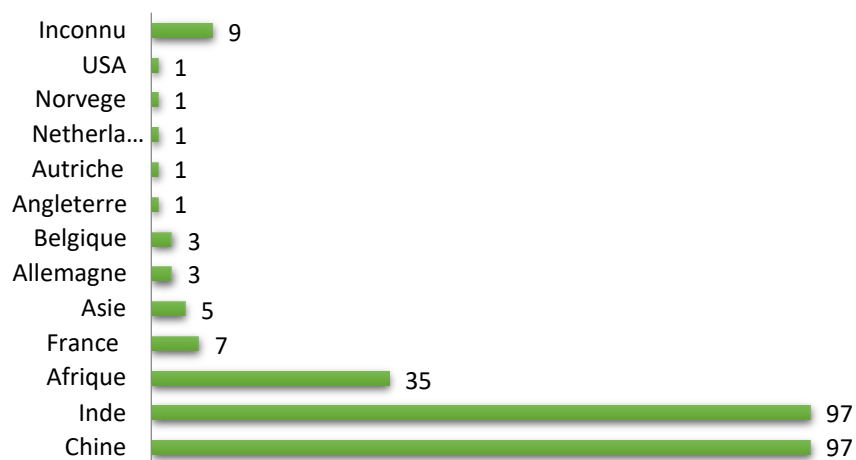
**Tableau VIII : Répartition des échantillons non conforme selon le fabricant**

Nom du fabricant	Fréquence	Pourcentage
Humanwell Pharma Afrique S.A	35	13,41
KWALITY PHARMACEUTICALS LTD (P)	27	10,34
Wushishan China	26	9,96
Gujarat pharmlab, India	18	6,90
Wushishan China Southern China	18	6,90
Autres <sup>5</sup>	137	52,49
<b>Total</b>	<b>261</b>	<b>100,00</b>

**Autres**<sup>5</sup>: Nouvasant pharmhealth Co ; Kwality Pharmaceuticals Ltd et Nanjing Baijingyu Pharmaceutical Co.

Nous avons trouvé que Humanwell Pharma Afrique S.A était le plus représenté (35) soit 10,3%.

**La figure suivante montre la répartition des échantillons non conforme selon le pays fabricant**



**Figure 10 : Répartition des échantillons non conforme selon le pays fabricant**

Nos résultats ont trouvé que la Chine et l'Inde étaient les deux plus gros fournisseurs (**97**) soit **37,2%** chacun.



**Tableau IX : répartition des causes de non-conformité selon le principe actif, la forme galénique et la classe pharmacologique**

CAUSES DE NON CONFORMITE	PRINCIPES ACTIFS	FORMES GALENIQUES	CLASSES PHARMACOLOGIQUES
Absence d'écriture sur l'ampoule	Sulfate de magnésium	Injectable	Anticonvulsivants
absence du principe actifs	Povidone iodée	Solution	Antiseptiques
Emballage non conforme	Amoxicilline	Sirop	Antibiotiques
Solution non Limpide	Vitamine B Complexe	Injectable	Vitamine
Sous dosage	Sulfaméthoxazole/Trimetoprime	Comprimés	Antibiotiques
surdosage	Ibuprofène	Comprimés	AINS
Temps désintégration trop long	Ciprofloxacine	Comprimés	Antibiotiques
Volume moyen non conforme	Vitamine B Complexe	Sirop	Vitamine
pH élevé	Aluminium/Magnésium	Comprimés	Antiulcéreux
pH faible	Métronidazole	Comprimés	Antibiotiques

Le tableau montre les principes actifs, les formes galéniques et les classes pharmacologiques plus touchés par les différentes causes de non-conformité.

**Tableau X : répartition des échantillons non-conformes selon les paramètres analytiques**

Paramètres	Résultats	Effectif (%)
Caractéristique Organoleptique (n=11)	Absence d'écriture sur l'ampoule	6 (2,30)
	Emballage non conforme	3 (1,15)
	Solution non limpide	2 (0,77)
	Volume moyen non conforme	23 (8,81)
Paramètres physico-chimique (n=44)	Temps de désintégration trop long	11 (4,21)
	pH élevé	7 (2,68)
	pH faible	3 (1,15)
	Sous dosage	<b>117 (44,83)</b>
Dosage du principe actif (206)	Absence du principe actif	63 (24,14)
	Surdosage	26 (9,96)

Notre étude a montré que les échantillons sous dosés étaient majoritaire (**117**) soit **44,83%**.

**Tableau XI: Répartition des principes actifs non conforme en fonction des pays**

Molécules	Chine	Molécules	Inde	Molécules	Mali	Molécules	France
Povidone Iodée	50	Sulfaméthoxazol Triméthoprim	31	Glucose	27	Quinine Sulfate	3
Quinine Sulfate	12	Vitamine, B1, B2, B3, B6, B12,D3	18	NaCl	2	Méthylidopa	2
Acide Acétyle Salicylique	8	Sulfate De Magnésium	8	Multivitamines	1	Furosémide	2
Ibuprofène	4	Erythromycine	4	Mannitol	1		
Fer Sulfate/ Acide Folique	4	Ciprofloxacine	4	Oxytetracycline	1		
Furosémide	4	Aluminium/ Magnésium	4				
Sulfaméthoxazole/ Triméthoprim	3	Sulfadoxine- Pyriméthamine- Amodiaquine	3				
Amoxicilline	2	Quinine Sulfate	2				
Dexaméthasone	2	Ibuprofène	2				
Erythromycine	2	Méthylidopa	2				
Méthylidopa	2	Nifédipine	2				
Multivitamine	2	Paracétamol	2				
Nifédipine	2	Captopril	2				
Paracétamol	2	Aminophylline	1				
Vitamine, B1, B2, B3, B6, B12,D3	2	Ceftriaxone	1				
Ciprofloxacine	1	Clotrimazole	1				
Nystatine	1	Glibenclamide	1				
Aminophylline	1	Hydrocortisone	1				
Chlorphéniramine	1	Méthylprednisolone	1				
Griséofulvine	1	NEVIRAPINE	1				
Oxytetracycline	1						
Ringer Lactate	1						

Notre étude a trouvé que la Povidone iodée était le produit dont le principe actif n'était pas conforme et provenait de la Chine.

**Tableau XII : Répartition des principes actifs non conformes en fonction de la forme galénique**

Forme Galénique											
Molécules	Comprimés	Molécules	Gélules	Molécules	Injectables	Molécules	Pommades	Molécules	Sirop	Molécules	Solution
Quinine Sulfate	12	Amoxicilline	1	Sérum Glucose	27	Clotrimazole	1	Sulfaméthoxazole/ Triméthoprime	33	Povidone Iodée	50
Acide Acétyle Salicylique	8			Quinine Sulfate	8	Oxytetracycline	1	Vitamine, B1, B2, B3, B6, B12,D3	18		
Ciprofloxacine	7			Sulfate de Magnésium	8			Ibuprofène	5		
Furosémide	6			Dexamethasone	2			Paracétamol	4		
Methyldopa	6			NaCl	2			Aluminium/ Magnésium	3		
Erythromycine	4			Vitamine, B1, B2, B3, B6, B12,D3	2			Multivitamine	3		
Fer Sulfate/ Acide Folique	4			Sulfaméthoxazole/ Triméthoprime	1			Amoxicilline	2		
Nifédipine	4			Aminophylline	1			Nystatine	1		
Sulfaméthoxazole/Tri méthoprime	4			Métronidazole	1			Ourotetra	1		
Griséofulvine	3			Ceftriaxone	1						
Ibuprofène	3			Hydrocortisone	1						
Sulfadoxine- Pyrimethamine- Amodiaquine	3			Mannitol	1						
Aluminium/ Magnesium	2			Methylprednisolone	1						
Captopril	2			Ringer Lactate	1						
Nystatine	2										

Notre étude a trouvé que la Povidone iodée forme liquide était le principe actif le plus non-conforme.

## V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

### 1. Limites de l'étude

Notre étude a porté sur tous les échantillons de médicament analysés de Janvier 2012 à Décembre 2019 conformément au programme d'activité du LNS. Comme tout travail humain, le nôtre a été confronté à des insuffisances :

- ✓ certains certificats d'analyse ne mentionnaient pas toutes les informations nécessaires (la date de fabrication et péremption du produit) ;
- ✓ vu le caractère rétrospectif de l'étude, nous n'avons pas pu obtenir tous les certificats d'analyses.

Sur un total de 4032 échantillons de médicament prélevés et analysés 3771 étaient conformes soit un taux de 94% contre 261 cas de non-conformité soit 6%. Notre étude a été scindée en deux parties : une première partie portant sur la totalité de l'échantillon et une deuxième portée plus spécifiquement sur les échantillons non conformes. Parmi le total d'échantillon analysés, le paracétamol était la molécule la plus représentée soit 9,34% tandis que dans le lot de non-conformité la Povidone iodée était la molécule majoritaire et comportait le plus grand nombre de non-conformité soit 19,15% des échantillons non conformes.

### 2. Qualité et circuit de distribution/prélèvement

En vue de contrôler la qualité de nos médicaments en touchant à toute la chaîne de distribution le prélèvement a été fait à tous les niveaux du circuit de distribution. C'est ainsi que les échantillons ont été prélevés en grande partie à la pharmacie populaire du Mali 43,23% ce résultat concorde avec les données de **A. Koné** qui avait obtenu 44,5% [34] pour CIPLA LABS, mais différent de celles de **A. Konaté** et **H. Cissé** qui ont obtenu respectivement 30,46% et 59,4% des hôpitaux et centre de santé, cette différence pourrait s'expliquer à un nombre élevé des missions du LNS[35,36].

**Conformité** : des cas non conformes ont été décelés en majorité au niveau de la pharmacie populaire du Mali 39,5% suivie de la DPM 10,7% ces résultats concordent avec ceux de **A. Konaté** et **A. Koné** qui ont trouvé respectivement 30,46 % [34] pour les hôpitaux et centre de santé et 44,5% [35] pour le laboratoire CIPLA. Ce résultat diffère de l'étude menée par **H. Cissé** qui a enregistré un faible taux 0,93% [36] des médicaments qui provenaient des hôpitaux et les centres de santé. Cette différence 'explique par le fait que les antipaludiques proviennent en grande partie des laboratoires préqualifiés OMS.

### 3. Qualité et continent d'origine du fabricant

Nos résultats ont trouvé que les échantillons analysés provenaient essentiellement de l'Inde avec 55,32% suivie par la Chine 30,07%. Ce résultat se rapproche de celui de **H. Cissé** qui a obtenu 56,8% [36] pour l'Asie, Contrairement à celui de **A. Koné** et **A. Konaté** qui ont trouvé respectivement 95,3% [35] pour l'Inde et 41,43% [34] l'Asie. Cela montre que l'Inde et l'Asie étaient les grands fournisseurs en produits pharmaceutique durant cette période.

**Conformité :** Notre étude a montré que le taux de non-conformité était identique en Chine et en Inde 37,2% suivie de l'Afrique 13,4%, ces données sont supérieures à celles de **A. Konaté** qui a obtenu 7,23% pour l'Asie et 6,11% l'Afrique [34]. Contrairement à l'étude de **H. Cissé** et **A. Koné** qui ont enregistré des taux supérieurs à notre étude 56,8 % [36] pour l'Asie contre 95,3 % [35] pour l'Inde.

### 4. Qualité et classes pharmacologiques

Nous avons trouvé que la classe pharmacologique prépondérante était les antibiotiques 28,55% suivie par antipaludiques 14,14% nos données sont proches de celles de **A. Konaté** qui a obtenu 34,84% [34]

**Conformité :** Dans notre étude nous avons trouvé que les non-conformités enregistrées étaient les suivantes : les Antibiotique 22,22% et Antiseptiques 19,2% ; ces résultats se rapprochent de l'étude de **H. Cissé** qui a obtenu 14,2% [36] pour les antipaludiques contrairement à **A. Konaté** qui avait trouvé des taux plus élevés : antiseptiques 48,59% antiépileptique 40% et ocytociques 33,33%. Cela montre que l'antiseptique est la classe pharmacologie la plus contrefaits [34]

### 5. Qualité et formes galéniques

Notre étude a montré que la forme galénique plus représentée était le comprimé soit 50,32% suivis des injectable 20,56%. Ce résultat serait proche à celui de **A. Konaté** soit 57,05% [34]. Inférieur à ceux obtenu par **H. Cissé** 71,9% [36] et **A. Koné** 72,5%. Cela s'explique par un transport facile de la forme comprimée. [35]

**Conformité :** Nous avons trouvé que les non-conformes ont concerné toutes les formes galéniques. Toutes fois la forme comprimée serait la plus représentée dans notre étude soit 29,9% suivie respectivement de sirop et injectable 26,4% ainsi que 22,2 %. Nos résultats sont supérieurs à ceux de **A. Konaté** qui a trouvé 13,76% [34] pour les solutions et 5,71 % pour les comprimés. Contrairement à ceux rapportés par **Koné A**, les comprimés étaient à 72,5% [35]. Cela est dû à l'administration facile de la forme comprimée.

## **VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **1) CONCLUSION**

La prolifération des sources d'approvisionnement, la vente illicite de médicaments, les conditions inadéquates de leur conservation et la non observance des bonnes pratiques de fabrication peuvent provoquer des problèmes au niveau de la qualité des médicaments disponibles sur le marché.

Au regard des résultats obtenus qui montrent un taux de non-conformité élevé des échantillons issus des missions de prélèvement du LNS, il serait souhaitable de poursuivre ces missions et de mettre en place le contrôle de qualité des médicaments au niveau régional afin de mettre à la disposition de la population des médicaments de bonne qualité sûrs et efficaces.

## **2) RECOMMANDATION**

### **➤ À L'INSPECTION DE LA SANTE**

- Veiller à la qualité et à la traçabilité des médicaments dans les structures sanitaires publics.
- Veiller au respect des décisions portant sur les examens d'AMM par des supervisions régulières dans les différentes structures sanitaires.
- Contrôler régulièrement l'application des dispositions prises pour le retrait de lots de médicaments non conformes.

### **➤ À LA DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT**

- Communiquer et assurer l'information sur tout médicament hors circuit d'approvisionnement ;
- Véhiculer l'information sur le retrait temporaire ou définitif de tout médicament certifié non conforme aux regards des paramètres d'analyses du LNS.
- Veiller à ce que seuls les produits contrôlés soient mis sur le marché.

### **➤ À LA PHARMACIE POPULAIRE DU MALI**

- Respecter les conditions de stockage et de transport.
- Choisir des fabricants pré qualifiés OMS.

### **➤ AU LABORATOIRE NATIONAL DE LA SANTE**

- Procéder régulièrement aux missions de surveillance post marketing des médicaments en vue de leur contrôle de qualité.
- Veillez à la bonne tenue des certificats et toutes autres informations sur les résultats des analyses du laboratoire.
- Assurer la formation continue des agents dans la maîtrise des appareils et des techniques de contrôle de qualité des Médicaments.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. P.N. Newton, M.D. Green and F.M. Fernandez, Impact of poor-quality medicines in the “developing” world, Trends in Pharmacological Sciences 31 (2010) 99-101.
2. N.T. Ho, D. Desai, M.H. Zaman, Rapid and Specific Drug Quality Testing Assay for Artemisinin and Its Derivatives Using a Luminescent Reaction and Novel Microfluidic Technology, American journal of Tropical Medicine and Hygiene (2015) 14-0393.
3. L. Hoellein, U. Holzgrabe, Development of simplified HPLC methods for the detection of counterfeit antimalarials in resource-restraint environments, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 98 (2014) 434-445.
4. Coulibaly Benzamè : Etude de la dispensation des combinaisons thérapeutiques à base d’artémisinine dans une officine de Pharmacie à Niono « cas de l’officine Dana ; thèse de Pharmacie, Bamako, 2010-2011, p15
5. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre V, 2007, pp 39-4. USP: the United States Pharmacopeia, twenty-seventh Edition; 2009
6. Ousmane Issa Sidibé : Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept (07) régions administratives du MALI et le district de Bamako : opérationnalisation des kits minilabs, thèse de pharmacie ; Bamako ; 2010-2011 ; P27
7. Bonnabry P, S. Rudaz, J.N. Aebischer, C.Rohrbasser. Un appareil d’analyse économique et écologique pour lutter contre la contrefaçon des médicaments, Journée de l’innovation, HUG, 2010.
8. Vulgaris-médical, le médicament  
<http://www.vulgarismedical.com/encyclopedie/medicament-5351.html> visité le 13/08/2020.
9. Ministère de la santé. Arrêté interministériel N° 05-2203/MS-MEP-SG du 20 septembre 2005 Déterminant les modalités de demandes des autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain et vétérinaire. J Off république Mali.
10. KOMGUEP S K. Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l’artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartémisinine) au Laboratoire National de la Santé ; Thèse de Pharmacie, Bamako 2005, page 23.
11. KONATE A. Contribution au Contrôle de Qualité des Médicaments au LNS : Analyse Rétrospective de 1997 à 2011. Thèse de Pharmacie, Bamako 2013, 13p02.
12. Décret présidentiel instituant l’autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et vétérinaire. J Off république Mali. 2005, 08 (18) : 299 – 302.



13. Health Organisation. Substandard and contrefait médecine. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets> . 2003 ; 275.
14. Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Mondialisation et accès aux médicaments-série « Economie de la santé et médicament » No.007. 1999 ; 118pages.
15. Pharmacopée européenne addendum 4.1, 2002.
16. Pharmacopée internationale. Normes de qualité, 3<sup>ème</sup> Edition, Volume 2, OMS Genève 1981.
17. RDS, ressources humaines Inc. Formation aux normes ISO dans les entreprises de services (Notion de qualité).
18. Holloway.K. Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique. 2004
19. LANET J. Système d'assurance de qualité dans l'industrie des médicaments. Contribution à leur conception, organisation, vérification. Université de Lille II, Faculté de pharmacie, département galénique, 1985, thèse de doctorat des sciences.
20. Pharmacopée européenne addendum, 2001, Page 191.
21. International Conférence on Harmonisation (ICH) Q10. Système qualité pharmaceutique 2013.
22. OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques) : manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique. Série réglementation pharmaceutique N°13. Genève, 2008
23. UEMOA. Ouagadougou. Les annexes au règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etatsmembres de l'UEMOA. Annexes au règlement N° 06 2010 CM UEMOA, octobre 2010. Ouagadougou : UEMOA, 2010 ; 20 ; 23p.
24. World Health Organization. Medicines and health products. Pharmacovigilance. [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/) , consulté le 18 / 08/ 2019
25. ANSM. Bonnes pratiques de Pharmacovigilance française. Février 2018. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information> , consulté le 18 / 08/ 2019
26. Légifrance. Article R5121-150 du Code de la Santé Publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT00000607266>

[5&idArticle=LEGIARTI000006914902&dateTexte=&categorieLien=cid](#) , consulté le 18 / 08/ 2019

27. Légifrance. Article R5121-1 du Code de la Santé Publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665> , consulté le 18 / 08/ 2019
28. Union européenne. Règlement d'exécution (UE) N° 520/2012 du 19 juin 2012. Journal Officiel du 20 juin 2012. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2012\\_520/reg\\_2012\\_520\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2012_520/reg_2012_520_fr.pdf) , consulté le 18 / 08/ 2019
29. ANSM. Qu'est-ce qu'une erreur médicamenteuse ? <https://www.youtube.com/watch?v=W-aKuBKKd8A> , consulté le 18 / 08/ 2019
30. Légifrance. Article R5121-151 du Code de la Santé Publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914903&dateTexte=&categorieLien=cid> , consulté le 18 / 08/ 2019.
31. Kanngiesser I. Les « bonnes pratiques de laboratoire ». Disponible sur [www.binder-word.com](http://www.binder-word.com) . Consulté le 26/08/2020.
32. Beytout. J, Laurichesse H et Rey M. vaccinations. Encycl Med chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), maladies infectieuses, 8-002-1010, 2001
33. Bertrand Bellier. Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies. Revue Francophone des Laboratoires décembre 2009 ; 417 : 69 – 77.
34. A. Koné, contrôle de qualités des ARV au LNS su Mali de 2009-2012 ; thèse de pharmacie, page (70-71).
35. Cissé Hariratou H. contrôle de qualité des antipaludiques au LNS de 2009-2010 ; thèses pharmacie, page (109-111).

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Nom :** KOUASSI

**Prénom :** GOH SYLVAIN

**Titre de la thèse :** Etude rétrospective du contrôle de qualité des médicaments au laboratoire national de la santé de 2012 à 2019.

**Année académique :** 2019-2020

**Ville de Soutenance :** Bamako

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

**Tel :** (00223) 72309299 / (00225) 58158472

**Secteur d'intérêt :** contrôle de qualité

**Résumé :** Le Laboratoire National de la Santé effectue permanentement des études relatives au contrôle de qualité des médicaments, des eaux, des aliments et boissons. Notre étude s'inscrit dans le cadre d'une étude rétrospective du contrôle de qualité des médicaments au LNS de 2012-2019.

L'Objectif général est de mettre en place un répertoire des résultats de contrôle de qualité des médicaments réceptionnés et analysés au laboratoire National de la santé du Mali de janvier 2012 à décembre 2019.

Au total 4032 échantillons de médicaments ont été soumis à de test comportant l'inspection physique et visuelle des échantillons, le test de désagrégation, le test coloré et le dosage ou l'identification par les équipements cités ci-dessus. Sur 4032 échantillons réceptionnés puis analysés 3771 étaient conformes soit un taux de 94%, et 261 étaient non conformes soit un taux de 6%.

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

## **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 couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

**JE LE JURE !!!**