

Ministère de l'Éducation Nationale,
de l'Enseignement Supérieur et de
la Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

N° _____ /

THESE

**Étude de la limitation de
l'enregistrement des molécules
interchangeables au Mali**

Présentée et soutenue publiquement le 12/06/2021 devant la
Faculté de Pharmacie

Par Mme Fatoumata Mama MINTA

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

JURY

Président : Pr Elimane MARIKO

Membres : Dr Yaya COULIBALY

Dr Aliou Badara WADE

Co-directeur : Dr Dominique Patomo ARAMA

Directeur : Pr Benoit YARANGA KOUMARE

Liste des Enseignants

Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple - Un But - Une Foi



FACULTE DE PHARMACIE



LISTE DES ENSEIGNATS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

ADMINISTRATION :

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur. **Vice-Doyen :** Sékou BAH, Maître de conférences.

Secrétaire Principal : Seydou COULIBALY, Administrateur civil.

Agent Comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des finances.

PROFESSEURS HONORAIRES :

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

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

➤ Professeurs / Directeurs de recherche :

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
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	Sante Publique / Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

➤ Maîtres de conférences / Maîtres de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique /Bio-Statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie CHEF DE DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Sante Publique/Sante Environnement

➤ Maîtres assistants / Chargés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mohamed	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	Birama apho	LY	Santé Publique
16	Almoustpha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Sante Publique/Sante Communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

➤ Assistants / Attachés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Djénéba	Coulibaly	Nutrition /Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen Dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEITA	Santé Publique/Sante Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

➤ Professeurs / Directeurs de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie

Maitres conférences / Maitres de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
-	Néant	-	-

➤ Maîtres assistants / Chargés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
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

➤ Assistants attachés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
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 Tièba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
13	Mohamed Dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

➤ Professeurs / Directeurs de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique CHEF DE DER
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

➤ Maîtres de conférences / Maîtres de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

➤ Maîtres assistants / Chargés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
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

➤ Assistants / Attachés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOUO	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

➤ Professeurs / Directeurs de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mouctar	DIALLO	Biologie CHEF DE DER
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

➤ Maîtres de conférences / Maîtres de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliquée

➤ Maîtres assistants / Chargés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie Végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie Médicale

➤ Assistants / Attachés de recherche

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

➤ Chargés de cours (vacataires)

N°	Prénoms	Nom	Spécialité
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit Commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I.	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie Organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie Organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
12	Fana	TANGARA	Mathématiques
13	Djénébou	TRAORE	Sémiologie Et Pathologie Médicale
14	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
15	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Dédicaces et Remerciements

DEDICACES

Je dédie ce travail :

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail j'adresse mes vifs remerciements :

En premier lieu au **bon DIEU : Louanges à Lui, le très miséricordieux et le tout miséricordieux, le Sage, Le Savant**, de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la volonté et la patience pour finir ce travail. De m'avoir donné l'opportunité de faire cette bonne œuvre pour contribuer au développement intellectuel du Mali.

Je dédie ce travail :

A mon père Mama MINTA, grâce à ton sens de devoir de bonté et d'ardeur dans le travail, tu as su nous donner un exemple et nous soutenir durant tous nos parcours. Tu ne nous as jamais délaissé en matière d'aide pour l'éducation de tes enfants ; père je te remercie infiniment que Dieu t'en garde et donne bonne santé et longue vie.

A ma mère Haoua MINTA, C'est le cœur plein de joie que je ne cesserai jamais de te remercier, femme de rêve, femme exemple à suivre. Courageuse, modeste, je suis très heureuse d'avoir été éduqué par une mère de caractère forte comme le tient. Tu as toujours été à mes côtés quand j'en avais besoin. Ton affection, tes bénédictions, tes conseils, tes encouragements m'ont aidé à surmonter tous les obstacles rencontrés dans la vie. J'espère que ce travail qui est une juste récompense de tes bénédictions te procurera une immense satisfaction. Je pris Allah pour t'accorder une longévité Amen,

Au corps professoral de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FAPH et FMOS), la réussite de ce travail est le résultat de votre enseignement de qualité. Je ne cesserai jamais de vous remercier.

A l'Etat Malien, pour les efforts consentis à ma formation.

Hommages aux membres

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Prof. Elimane MARIKO

- **Professeur titulaire de pharmacologie à la Faculté de Médecine d'Odontostomatologie et la Faculté de Pharmacie ;**
- **Colonel-major des forces armées du Mali à la retraite ;**
- **Ancien Coordinateur de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA au Ministère de la défense et des anciens combattants.**

Cher maître,

C'est un grand honneur pour nous que vous ayez accepté de présider le jury de cette thèse. Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement de qualité durant nos années d'études. Nous vous prions de bien vouloir accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Yaya COULIBALY

- **Maitre-assistant en législation pharmaceutique ;**
- **Ancien chef de cabinet du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique ;**
- **Ancien conseiller technique au Ministère de la santé ;**
- **Ancien inspecteur de la santé et de l'action sociale;**
- **Directeur de la Pharmacie et du Médicament (DPM) ;**
- **Chevalier de l'ordre du mérite de la santé.**

Cher Maitre,

Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté aimablement de juger ce travail. Votre compétence et votre sens de devoir nous ont profondément imprégnés. Notre passage dans votre service était très instructif et très formateur. Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Aliou Badara WADE

- Pharmacien titulaire de la Pharmacie Wassa à Daoudabougou ;
- Ancien Président de l'Ordre des Pharmaciens du District de Bamako
- Président de l'Ordre des Pharmaciens du Mali ;
- Vice-Président de la CCIM du district ;
- Adjoint au maire de la commune III du District de Bamako.

Cher maître,

Vous nous faites honneur en acceptant de siéger dans ce jury de thèse.

Nous avons pu apprécier votre accueil chaleureux et vos grandes connaissances scientifiques.

Votre simplicité, votre disponibilité, votre gentillesse suscitent notre admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profond respect et l'expression de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Dr Dominique Patomo ARAMA

- **Pharmacien, PhD en Chimie Médicinale ;**
- **Maitre-assistant, responsable des enseignements de la Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie de l'USTTB ;**
- **Responsable de la Division Règlementation et Suivi de l'Exercice de la Profession Pharmaceutique à la Direction de la Pharmacie et du Médicament.**

Cher Maitre,

Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long de cette thèse. Votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail font de vous un maitre respectable et admiré. Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Prof. Benoit YARANGA KOUMARE

- **Pharmacien, Professeur Titulaire de chimie Analytique à l'USTTB ;**
- **Spécialiste en Assurance et Contrôle de Qualité des médicaments/ en Neuropharmacologie et prescription rationnelle des médicaments ;**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé du Mali ;**
- **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments au Mali (CNAMM) ;**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)**
- **Expert Qualité (Pharmacie Galénique et Analyse de Médicaments Vétérinaires) du Comité Régional du Médicament Vétérinaire (CRMV) auprès de l'UEMOA ;**
- **Chevalier de l'Ordre du Mérite de la Santé du Mali.**

Cher Maître,

Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et ma gratitude pour avoir accepté de diriger ce travail. Pour nous, vous êtes une référence dans le domaine de la formation et de la recherche. Nous sommes fiers d'être comptés parmi vos élèves. Nous vous prions de trouver ici, cher Professeur, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre immense respect. Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infaillible. Votre gentillesse et votre rigueur scientifique m'ont été d'une aide précieuse

Liste des abréviations

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRP	Autorité Nationale de Réglementation Pharmaceutique
ARP	Autorité de Réglementation Pharmaceutique
ATB	Antibiotique
ATP	Antipaludique
CNAMM	Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché
CQ	Contrôle de Qualité
CTD	Common Technical Document
DCI	Dénomination Commune Internationale
DPM	Direction de la Pharmacie et du Médicament
FAPH	Faculté de Pharmacie
FMOS	Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie
IS	Inspection de la Santé
LNME	Liste Nationale des Médicaments Essentiels
LNS	Laboratoire National de la Santé
NOMCoL-Africa	Network of Official Medicines Control Laboratories in Africa
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PF	Produit Fini
PC	Pharmacocinétique
PD	Pharmacodynamique
PPN	Politique Pharmaceutique Nationale
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SA	Substance Active

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des molécules selon la forme galénique.....	42
Tableau II : Répartition des molécules selon qu'elles soient en association ou non avec d'autres principes actifs.....	43
Tableau III : Répartition des molécules de paracétamol selon le dosage.....	44
Tableau IV : Répartition des molécules d'amoxicilline selon le dosage	45
Tableau V : Répartition des molécules d'Artéméther selon le dosage	45
Tableau VI : Répartition des molécules Amlodipine selon le dosage.....	46
Tableau VII : Répartition des molécules d'ibuprofène selon le dosage.....	46
Tableau VIII : Répartition des molécules de Métronidazole selon le dosage	47
Tableau IX : Répartition des molécules de diclofénac selon le dosage	47
Tableau X : Répartition des molécules d'acide folique selon le dosage	48
Tableau XI : Répartition des molécules de ceftriaxone selon le dosage	48
Tableau XII : Répartition des molécules de Ciprofloxacine selon le dosage.....	49
Tableau XIII : Répartition des molécules d'Azithromycine selon le dosage.....	49
Tableau XIV : Répartition des molécules d'hydrochlorothiazide selon le dosage	50
Tableau XV : Répartition des molécules du cefixime selon le dosage	50
Tableau XVI : Répartition des molécules d'Acide ascorbique selon le dosage.....	50
Tableau XVII : Répartition des molécules d'Atorvastatine selon le dosage.....	51
Tableau XVIII: Répartition des molécules d'oméprazole selon le dosage	51
Tableau XIX : Répartition des molécules de Tramadol selon le dosage	52

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour une spécialité pharmaceutique .	18
Figure 2 : Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour un médicament générique .	19
Figure 3 : structure chimique du paracétamol .	24
Figure 4 : structure chimique de l'ibuprofène .	25
Figure 5 : structure chimique du diclofénac .	26
Figure 6 : structure chimique de l'amoxicilline .	26
Figure 7 : structure chimique de la ceftriaxone .	27
Figure 8 : structure chimique de l'amlodipine .	28
Figure 9 : structure chimique du ciprofloxacine .	28
Figure 10 : structure chimique de l'artéméther .	29
Figure 11 : structure chimique du métronidazole .	30
Figure 12 : structure chimique de l'acide folique .	30
Figure 13 : structure chimique de l'azithromycine .	31
Figure 14 : structure chimique de l'hydrochlorothiazide .	32
Figure 15 : structure chimique de l'acide ascorbique .	32
Figure 16 : structure chimique de l'atorvastatine .	33
Figure 17 : structure chimique de l'oméprazole .	34
Figure 18 : structure chimique de cefixime .	35
Figure 19 : structure chimique du tramadol .	35
Figure 20 : Situation des 16 molécules les plus enregistrées au Mali .	41
Figure 21 : Répartition des molécules selon la classe thérapeutique .	44

TABLE DES MATIERES

1 INTRODUCTION	2
2 OBJECTIF	5
2.1 Objectif général	5
2.2 Objectifs spécifiques	5
3 GÉNÉRALITES	7
3.1 Définitions et secteur de Santé au Mali.....	7
3.1.1 Définitions des termes employés dans notre travail	7
3.1.2 Présentation du secteur pharmaceutique au Mali :	8
3.2 Assurance qualité des produits pharmaceutiques.....	10
3.2.1 Homologation des produits pharmaceutiques à usage humain.....	10
3.3 RAPPEL SUR LES MOLÉCULES DE L'ÉTUDE.....	24
3.3.1 PARACETAMOL	24
3.3.2 IBUPROFENE	25
3.3.3 DICLOFENAC.....	25
3.3.4 AMOXICILLINE.....	26
3.3.5 CEFTRIAXONE	27
3.3.6 AMLODIPINE	28
3.3.7 CIPROFLOXACINE.....	28
3.3.8 ARTEMETHER	29
3.3.9 METRONIDAZOLE.....	29
3.3.10 ACIDE FOLIQUE.....	30
3.3.11 AZITHROMYCINE :.....	31
3.3.12 HYDROCHLOROTHIAZIDE :.....	32
3.3.13 ACIDE ASCORBIQUE :	32
3.3.14 ATORVASTATINE :.....	33
3.3.15 OMEPRAZOLE	33
3.3.16 CEFIXIME :	34
3.3.17 TRAMADOL	35
3.4 Modalités de limitation des médicaments interchangeables :	36
4 Méthodologie.....	38
4.1 Cadre d'étude :	38
4.2 Type et période d'étude.....	38
4.3 Population d'étude	38

4.4 Echantillonnage.....	38
4.4.1 Critères d'inclusion	38
4.5 Stratégies de collecte et d'analyse des données	38
4.6 Considérations éthiques :	39
5 RÉSULTATS.....	41
6 Commentaires et discussion	53
6.1 Commentaires généraux.....	54
6.2 Limites de l'étude.....	54
6.3 Molécules les plus représentées au Mali	54
6.4 Voie d'administration.....	54
6.5 Molécules en association ou non à d'autres principes actifs.....	55
6.6 Dosage.....	55
6.7 Possibilité de limitation de l'enregistrement	56
7 Conclusion et Recommandations	59
7.1 Conclusion.....	59
7.2 Recommandations :	59
Références	60
8 Références	61
9 ANNEXES.....	65
9.1 Annexe I.....	65
9.2 Annexe II.....	66
9.3 Annexe III	67

Introduction

1 INTRODUCTION

L'une des activités réglementaires relatives aux médicaments est l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou homologation qui est l'ensemble des processus permettant de vérifier l'existence d'une garantie de la qualité, de l'innocuité, de l'efficacité et de l'intérêt thérapeutique des produits pharmaceutiques.

Au Mali, cette activité se fait selon un processus qui s'appuie sur le décret n° 04-557/P-RM du 01 Décembre 2004 instituant l'AMM des médicaments à usage Humain et Vétérinaire et ses arrêtés d'application n°05-2203/MS-MEP-SG du 20 Septembre 2005 et n°05-2440/MS-MEF-MEP/SG du 12 octobre 2005 [1, 2, 3].

Ce processus s'appuie également sur le manuel de procédure pour l'enregistrement des médicaments multisources, élaboré en Août 2008 ainsi que le recueil des textes communautaires de l'UEMOA dont la mise en œuvre a été formalisée par la lettre n°1544/MSHP-SG-DPM du 15 Octobre 2015 [4]. Les demandes pour l'obtention de l'AMM peuvent être classées globalement en trois groupes, comme suit [5] :

- Médicaments innovants : médicaments contenant un nouveau principe actif, concernant une nouvelle voie d'administration, un nouveau dosage, une nouvelle indication ou une nouvelle association à doses fixes n'ayant jamais reçu une AMM dans le pays concerné par la demande ;
- Médicaments multi sources (génériques) : un médicament dont un équivalent pharmaceutique a déjà été autorisé par l'autorité du pays concerné par la demande ;
- Modification d'une AMM en vigueur.

La notion de médicament générique apparaît dans les années 1950. Selon la législation européenne, «on entend par médicament générique, un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées » [6]. Les politiques de réduction des coûts de santé dans les pays (développés ou non) ont encouragé la prescription et la délivrance des médicaments génériques d'où leur développement de plus en plus important. Par exemple, les génériques représentaient en 2010, plus de 60 % des parts de marché aux Etats-Unis ; en 2011, ils représentaient plus de 70 % en volume des marchés allemands et anglais. En France, ces médicaments représentaient plus de 30% du marché en quantité en 2013.

Les données en Afrique sont mal estimées mais les produits génériques peuvent représenter plus de 50% des parts des marchés dans beaucoup de pays.

Compte tenu de la multiplicité des génériques et de leurs sources, les autorités sanitaires des pays développés ont renforcé le contrôle des sites de production des génériques. Des défaillances sérieuses ont été ainsi relevées dans les processus de fabrication des médicaments génériques de certains laboratoires pharmaceutiques aboutissant à des produits avec des défauts de qualité [7,8]. Il appartient ainsi à chaque Etat, de prendre les mesures qui s'imposent pour garantir au mieux l'accès à des médicaments de qualité à ses populations.

Au Mali, les données relatives aux parts de marché des médicaments génériques ne sont pas disponibles. Toutefois, plusieurs professionnels de santé, notamment les pharmaciens d'officine, ont exprimé le besoin de limiter l'enregistrement des produits interchangeables pour faciliter leur gestion et leur contrôle sur le territoire. Ainsi, cette demande croissante des professionnels de santé a poussé la Commission Nationale des AMM à recenser les molécules dont la gamme est assez fournie au Mali à la faveur d'une recommandation faite à l'issue de la session de la commission d'AMM tenue les 19-20 octobre 2016 [9]. Dans le cadre de l'exécution de cette recommandation, la commission des AMM a jugé nécessaire d'effectuer une analyse de la situation des molécules enregistrées au Mali. Un comité restreint a fait une première analyse qui a abouti à l'identification des dix molécules les plus enregistrées au Mali. Dans ce travail, nous nous proposons de faire une analyse approfondie de la situation des molécules enregistrées au Mali par dénomination, par forme galénique et par dosage.

Objectifs

2 OBJECTIF

2.1 Objectif général

Etudier la limitation de l'enregistrement des molécules interchangeables au Mali.

2.2 Objectifs spécifiques

- Analyser la situation des molécules enregistrées au Mali par dénomination, forme, dosage ;
- Identifier les molécules interchangeables les plus enregistrées au Mali ;
- Déterminer les possibilités de limitation de l'enregistrement de certaines molécules interchangeables au Mali.

Généralités

3 GÉNÉRALITES

3.1 Définitions et secteur de Santé au Mali

3.1.1 Définitions des termes employés dans notre travail [10]

Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : Document officiel émis par le ministre de la santé qui autorise la commercialisation ou la distribution gratuite d'un produit pharmaceutique.

Autorité de Réglementation Pharmaceutique (ARP) : Organisme national responsable de l'homologation et/ou des activités réglementaires en rapport avec les produits pharmaceutiques à usage humain.

Date de péremption : Date au-delà de laquelle l'efficacité, la sécurité et l'innocuité ne sont plus assurées.

Demandeur de l'AMM : Il s'agit de tout laboratoire fabricant ou exploitant, ou de toute personne physique ou morale habilitée à représenter le fabricant ou l'exploitant du laboratoire pharmaceutique.

Dénomination Commune Internationale (DCI) : Nom donné à la molécule par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Enregistrement : Procédure conduisant à l'octroi d'une AMM d'un médicament pour la première fois.

Éléments constitutifs du médicament : Le médicament est constitué de trois éléments principaux : le(s) principe(s) actif(s), les excipients et le conditionnement.

Fabricant : Etablissement où s'effectue l'étape de libération des lots de produits finis.

Lot : Quantité définie de médicaments devant présenter des caractéristiques uniformes produites au cours du même processus de fabrication.

Médicament : Substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, 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.

Médicament essentiel : Tout médicament satisfaisant aux besoins sanitaires de la majorité de la population et répondant aux critères d'efficacité, de qualité prouvée, d'utilisation facile, de disponibilité permanente, d'un minimum d'effets indésirables et d'une bonne accessibilité géographique et financière.

Médicament générique ou multi-source : Copie essentiellement similaire d'un médicament original encore appelé innovant, qui est la référence et qui n'est plus protégé par un brevet d'exploitation.

Renouvellement : Procédure conduisant à l'octroi d'une nouvelle AMM à un médicament dont l'AMM précédente est arrivée à expiration.

Spécialité pharmaceutique : Tout médicament préparé à l'avance dans l'industrie pharmaceutique, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ou nom de marque.

Variation majeure de l'AMM : Toute modification ayant des répercussions sur l'activité du médicament. Le dossier est entièrement réexaminé par le Comité d'experts et la Commission nationale du médicament.

Variation mineure de l'AMM : Toute modification n'ayant aucune répercussion sur l'activité du médicament. Le dossier n'est pas réexaminé par la Commission nationale du médicament.

3.1.2 Présentation du secteur pharmaceutique au Mali :

Le secteur pharmaceutique du Mali comme dans la plupart des pays Africains est orienté par une PPN, axée surtout sur le médicament essentiel générique comme recommandé par l'OMS. Une PPN constitue un engagement à atteindre un objectif ainsi qu'un fil conducteur de l'action. Elle énonce et classe par ordre de priorité les buts à moyen et long terme fixés par l'Etat pour le secteur pharmaceutique et énumère les principales stratégies permettant d'atteindre ces buts [10].

3.1.2.1 Politique Pharmaceutique Nationale (PPN) [11] :

Le Mali dispose d'une PPN adoptée en Juin 1999 intégrée à la politique nationale de la santé comme recommandée par l'OMS. Cette PPN fut révisée en 2012 avec des orientations nouvelles pour son objectif général de garantir un accès équitable aux médicaments essentiels de qualité aux populations et promouvoir leur usage rationnel.

Et plus spécifiquement :

- Renforcer le système d'assurance qualité des médicaments et des autres produits du domaine pharmaceutique ;
- Rendre disponibles et accessible les médicaments pédiatriques de qualité ;
- Renforcer la coordination de la mise en œuvre de la Politique Pharmaceutique notamment dans les domaines de l'approvisionnement, de la formation et de la recherche ;

- Amener les professionnels de santé et les consommateurs à un usage rationnel des médicaments et des autres produits du domaine pharmaceutique ;
- Renforcer les capacités des ressources humaines du secteur pharmaceutique ;
- Renforcer la complémentarité entre secteurs privé, public et communautaire dans l'approvisionnement et la distribution des médicaments et des autres produits du domaine pharmaceutique ;
- Renforcer et suivre la gestion des pharmacies hospitalières et des points de vente (Dépôt Répartiteur de Cercle (DRC), Dépôt de Vente (DV)) ;
- Développer la recherche sur la pharmacopée traditionnelle ;
- Promouvoir la production des médicaments traditionnels ;
- Assurer la disponibilité et la qualité des analyses biomédicales par niveau de soins ;
- Adapter les textes législatifs et réglementaires et renforcer le cadre d'application
- Conférer à la DPM le statut juridique lui permettant de jouir d'une autonomie de gestion et de fonctionnement.

3.1.2.2 Les structures assurant les fonctions réglementaires du médicament

Au Mali, le système de réglementation pharmaceutique est principalement organisé autour de quatre (04) structures à savoir la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), le Laboratoire National de la Santé (LNS), et l'Inspection de la Santé (IS) .

La DPM a pour mission :

Élaborer les éléments de la Politique Pharmaceutique Nationale, de veiller à en assurer l'exécution et d'assurer la coordination et le contrôle des services qui concourent à la mise en œuvre de cette politique.

A ce titre, elle est chargée de :

- Définir la réglementation pharmaceutique ;
- Instruire et de suivre les dossiers des Autorisations de Mise sur le Marché national des médicaments ;
- Élaborer et de mettre en œuvre les programmes nationaux des médicaments ;
- Développer les Outils d'aide à l'usage rationnel des médicaments ;

Le LNS a pour mission :

Contrôler la qualité des médicaments, aliments, boissons ou toutes autres substances importés ou produits en République du Mali et destinés à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaine et animale.

A ce titre, il est chargé de :

- Prélever et Analyser les échantillons ;
- Participer à la formation universitaire et postuniversitaire ;
- Entreprendre des activités de recherche scientifique et technique ;
- Contribuer à l'élaboration des normes et veiller à leur application ;
- Donner son avis technique sur AMM ou interdire les produits ;

L'IS a pour mission :

Veiller au respect des lois et règlements relatifs à la qualité des produits et des prestations dans l'exercice tant public que privé des professions sanitaires.

A cet effet, elle est chargée de :

- Procéder de manière systématique ou inopinée à l'inspection de tous les organismes, services et formations socio-sanitaires placés sous l'autorité des professions sanitaires et des établissements sanitaires privés ;
- Effectuer des enquêtes et missions spéciales d'information et des études pour le compte du Ministre chargé de la Santé.

3.2 Assurance qualité des produits pharmaceutiques

L'assurance qualité des produits pharmaceutiques regroupe toutes les mesures prises pour garantir que les produits mis à la disposition du consommateur sont sûrs, efficaces, de bonne qualité et acceptables (depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le consommateur) [12]. Elle permet de vérifier que les produits pharmaceutiques présentent toutes les propriétés requises pour l'emploi prévu. Au Mali, l'assurance qualité est organisée autour d'un certain nombre de structures et d'exigences réglementaires.

3.2.1 Homologation des produits pharmaceutiques à usage humain

L'homologation est l'ensemble des processus conduisant à l'obtention d'une AMM à savoir, l'enregistrement, le renouvellement et les variations.

Pour être homologué, un produit pharmaceutique doit satisfaire à des exigences consignées dans un dossier appelé « dossier d'homologation ». De nos jours, ce dossier est présenté sous un format harmonisé, appelé format CTD, qui fait partie de l'annexe I du règlement n°06/2010/CM/UEMOA. Ce nouveau format, en vigueur au Mali depuis le 1er Novembre 2015, est obligatoire dans tous les pays de l'UEMOA. Tout demandeur d'AMM est tenu de soumettre son dossier sous ce nouveau format.

3.2.1.1 AMM et enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain au Mali

L'AMM ou enregistrement des médicaments répond à une prise de conscience de la nécessité de contrôler l'origine, la qualité, l'efficacité, l'innocuité voire le prix des produits pharmaceutiques qu'ils soient importés ou fabriqués localement.

3.2.1.1.1 AMM des produits pharmaceutiques à usage humain

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.

3.2.1.1.2 Composition du dossier de demande d'AMM

Le format CTD a été mis au point dans le cadre du Conseil International d'Harmonisation (ICH), notamment par les agences réglementaires et les industries pharmaceutiques d'Europe, du Japon et des USA.

Le CTD est un format de dossier, une description de l'organisation des informations d'un dossier de demande d'homologation d'un médicament. Le CTD est organisé en cinq (5) modules.

3.2.1.1.2.1 Dossier d'enregistrement

Le dossier de demande d'enregistrement comporte les éléments ci-après ;

Spécialité pharmaceutique

Il se présente sous la forme de 5 modules :

Module 1 : LE DOSSIER ADMINISTRATIF

Il contient les renseignements d'ordre administratifs suivants :

➤ **Une table de matière** qui récapitule toutes les composantes du dossier administratif ;

➤ **La lettre de demande d'AMM** elle comporte les informations suivantes :

La nature de la demande, le nom des laboratoires demandeur et fabricant, le nom du produit, la DCI, le dosage, la forme et la présentation, le nombre d'échantillons déposés, une attestation de prix en « Prix Grossiste Hors Taxe » et la nature des dossiers déposés (dossier complet ou abrégé).

➤ **Le formulaire de demande d'AMM** est valable pour un seul produit.

Il est adressé à l'autorité réglementaire et remis par voie électronique.

Ce formulaire doit être transmis à l'autorité de réglementation deux (2) mois au moins avant la transmission du dossier exigé afin de lui permettre de planifier son examen.

➤ **Les informations sur le demandeur de l'AMM** : le nom et adresse du laboratoire demandeur, les autorisations d'ouverture et les certificats de bonnes pratiques de fabrication délivrées par les autorités compétentes, la licence d'exploitation pour les produits fabriqués sous licence, les autorisations d'exploitation si le produit n'est pas enregistré dans le pays du fabricant ou un certificat de produit pharmaceutique délivré par les autorités compétentes.

➤ **Les informations sur le laboratoire fabricant ou l'exploitant** : l'autorisation de fabrication ou la licence d'exploitation, le certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication, adresse des sites de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots, les autorisations d'ouverture et les certificats de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) délivrés par les autorités compétentes, la licence d'exploitation pour les produits fabriqués sous licence, engagement de la personne qualifiée du site libérateur de lot sur le respect des bonnes pratiques de fabrication par le producteur.

➤ **Les informations sur la commercialisation du produit pharmaceutique** : la liste des pays de l'espace UEMOA pour lesquels le médicament a obtenu l'AMM, une attestation délivrée par les autorités compétentes certifiant la commercialisation effective de la spécialité pharmaceutique dans le pays d'origine ou le cas échéant dans le pays de provenance, une attestation de prix public notifié par les autorités compétentes du pays d'origine ainsi qu'une attestation de prix grossiste hors taxe dans le pays d'origine.

➤ **Les informations sur la situation réglementaire du produit pharmaceutique** : AMM ou le certificat de produit pharmaceutique (CPP) qui font ressortir l'identité et l'adresse complète du titulaire de l'autorisation ; certificat d'analyse du modèle vente du produit déposé.

➤ **Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**

Il est rédigé en français et en vingt (20) exemplaires, comportant :

La dénomination de la spécialité pharmaceutique et la DCI du ou des principe (s) actif (s) ; la forme pharmaceutique ; le dosage ; la présentation ; la voie d'administration ; la composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients ; la classe pharmacologique ; la classe thérapeutique ; les indications thérapeutiques ; les contre-indications ; les effets indésirables ; les précautions d'emploi et mise en garde ; les précautions d'utilisation en cas de grossesse et d'allaitement ; les précautions en cas de conduite ; les interactions avec d'autres médicaments ; la posologie et le mode d'administration ; la conduite à tenir en cas de surdosage ; les incompatibilités ; la durée de stabilité, le cas échéant avant et après

reconstitution du produit ; les conditions de conservation ; la nature du conditionnement primaire ; l'éventuelle inscription à une liste des substances vénéneuses [2].

➤ **Les informations imprimées sur les conditionnements et la notice :**

❖ **Le conditionnement primaire :** Le conditionnement primaire est l'emballage du médicament qui est directement en contact avec lui. Les mentions inscrites dans la langue du pays concerné devront être lisibles, compréhensibles et indélébiles. Ce sont le nom du médicament ; la DCI ; le dosage ; la forme galénique ; les voies et modes d'administration ; la date de fabrication ; la date de péremption ; le numéro du lot ; le nom et l'adresse du fabricant ; le nom et l'adresse de l'exploitant. Lorsqu'il est constitué par des ampoules ou d'autres types de conditionnements sur lesquels il est impossible de porter l'ensemble des mentions prévues, lesdits conditionnements en sont dispensés.

❖ **Le conditionnement secondaire :** Le conditionnement secondaire désigne l'emballage extérieur du médicament. Il comporte : la DCI ; le nom du médicament le cas échéant ; la forme galénique ; le dosage en principes actifs ; les voies et modes d'administration ; la date de péremption ; le numéro du lot de fabrication ; le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM.

❖ **La notice interne :** Elle comporte la DCI ; le nom du médicament le cas échéant ; la liste complète des excipients ; la forme galénique ; la formule complète et le dosage par unité ; les voies et modes d'administration ; les indications thérapeutiques ; les contre-indications ; les effets secondaires ; les précautions d'emploi et mises en garde ; les interactions médicamenteuses ; la posologie usuelle ; le mode d'utilisation et le cas échéant la durée de conservation après reconstitution ; le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM. Mais aussi, le rapport d'expertise de la documentation chimique, pharmaceutique et biologique de l'autorité de réglementation émettrice ainsi que le numéro de l'autorisation de mise sur le marché.

➤ **Le Récépissé de paiement des redevances ou droits d'homologation :** La législation prévoit un droit d'homologation dont le montant est laissé à l'appréciation de chaque pays. Il se révèle très important pour assurer la gestion du dossier et la rémunération des experts extérieurs de l'ANRP.

➤ **Le nombre d'exemplaires du dossier :** Il est exigé deux (2) exemplaires du dossier technique libellé en français [2].

➤ **Le nombre d'échantillons :** trente (30) exemplaires, par forme, par présentation et par dosage, du modèle destiné à la vente au public accompagnés du projet de notice, en ce qui concerne les petits conditionnements [2].

Module 2 : RÉSUMÉ DU DOSSIER TECHNIQUE

Ce 2ème module, est le résumé des modules 3,4 et 5 et comprend :

➤ *La table des matières sur le résumé du dossier technique.* C'est un récapitulatif des composantes de ce module.

➤ *La partie introductive sur l'ensemble du module*

➤ *Le résumé des informations sur la Substance Active (SA) et sur le Produit Fini (PF) :*

❖ **Résumé des données sur la SA :** Il se compose du sommaire global sur la qualité de la SA ; des données sur le fabriquant ; des données sur les méthodes de caractérisation de la SA ; des données sur les substances de contrôle ; des données sur les substances de référence ; des données sur la stabilité.

❖ **Résumé des données sur le PF :** Il s'agit dans ce résumé de décrire le PF et sa composition, de faire un résumé sur le développement pharmaceutique, de donner les informations sur le fabriquant du PF et sur les sites de fabrication. Ce résumé doit contenir encore les méthodes de contrôle des excipients et du PF ajoutés aux données sur la stabilité et aux annexes.

❖ **Le résumé du dossier non clinique :** Il s'agit dans ce résumé de décrire dans l'ordre, les propriétés pharmacologiques ; le tableau de résumé des propriétés pharmacologiques ; les propriétés pharmacocinétiques ; le tableau résumant les propriétés pharmacocinétiques ; les propriétés toxicologiques et le tableau de résumé des propriétés toxicologiques.

❖ **Le résumé de la partie clinique :** Il s'agit des résumés des études de biopharmacie, de biodisponibilité et du rapport des études cliniques.

Module 3 : DOSSIER QUALITE

Il se compose de deux (2) parties :

➤ **La Substance Active :**

❖ **La table des matières :** Elle est le récapitulatif de toutes les composantes du dossier sur la substance active ;

❖ **Les données sur la SA :** Elles comprennent : les informations générales sur la SA que sont le descriptif sur la nomenclature c'est-à-dire les noms et codes utilisés pour son identification, le descriptif sur la structure qui désigne la structure, les formules moléculaires, le poids moléculaire, la formule développée et les centres chiraux s'ils existent. Le descriptif sur les propriétés physicochimiques qui doit décrire les principales caractéristiques de la SA et les étapes critiques lors du développement de la fabrication ou du contrôle que sont les points de

fusion, le pKa, la solubilité dans les principaux solvants, la rotation optique, l'hygroscopie, le pH et les propriétés de polymorphisme.

De plus, nous avons la description sur les procédés de fabrication. Ceux-ci se composent de données sur le fabricant (nom et adresse), de la description du procédé de fabrication, de la description du processus de contrôle des matières premières, contrôle des étapes critiques et des étapes intermédiaires, du descriptif du procédé de validation et d'évaluation de la méthode de fabrication et la description de la méthodologie de développement pharmaceutique.

Ensuite, nous avons la description des méthodes de caractérisation. Elle comprend le descriptif de cette méthode ; la structure et autres caractéristiques ; la détermination de la structure et des caractéristiques des impuretés, ainsi que des méthodes d'analyse et de détection des impuretés.

Enfin, le contrôle de la SA doit décrire les méthodes de spécification de la SA ; des méthodes d'analyse et leurs validations ; les méthodes d'analyse de lots ; la justification des spécifications et des méthodes d'analyse ; la précision sur les étalons ou substances de référence et le système contenant/fermeture. Et la stabilité qui comprend, le résumé des études sur la stabilité et son protocole d'étude.

➤ ***Le Produit Fini :***

❖ ***Description et composition du produit pharmaceutique :*** Elle se fait par l'énoncé de la composition intégrale de la spécialité pharmaceutique suivi du justificatif sur le choix et la nature du conditionnement primaire et sa composition qualitative ; le choix et la fonction des excipients utilisés ; l'exposition de la preuve de la compatibilité du principe actif avec les excipients et le descriptif de la nomenclature, de la structure et des propriétés physicochimiques de la substance active.

❖ ***Procédé de fabrication des produits pharmaceutiques :*** Il s'agit dans ce cas de l'étude du développement galénique ; de la formule et des procédés de fabrication et de contrôle de conformité et les précisions sur les surcharges ; la description des procédés de contrôle, de validation et ceux d'évaluation de la procédure de contrôle ; la précision sur les étapes critiques et les produits intermédiaires ; la précision des méthodes de contrôle des excipients ; l'étude de compatibilité et instruction d'utilisation et de conservation.

❖ ***Fabrication, c'est-à-dire les données complètes sur le fabriquant :*** la formule des lots ; la description du processus de fabrication et son contrôle ; le contrôle des étapes critiques et des intermédiaires ; la validation ou l'évaluation des processus.

❖ **Contrôle des excipients** : Il concerne les spécifications ; les méthodes d'analyse ; la validation des méthodes d'analyse ; la justification des spécifications ; les excipients d'origine humaine ou animale et les nouveaux excipients.

❖ **Contrôle du médicament** : Il s'agira dans ce point des spécifications ; des méthodes d'analyse ; de la validation de ces méthodes ; de l'analyse des lots ; de la caractérisation des impuretés. Pour finir, il faudra justifier ces spécifications.

❖ **Étalons ou substances de référence**.

❖ **Le système contenant et fermeture**.

❖ **Stabilité** : Il s'agira de fournir le protocole sur la stabilité et l'engagement concernant la stabilité après l'approbation et les données sur la stabilité ; tout ceci précédé par le sommaire et les conclusions des études de stabilité

Module 4 : DOSSIER NON CLINIQUE

Ce dossier se compose de :

➤ **Table des matières qui doit lister les constituants du dossier ;**

➤ **Rapports d'études comprenant :**

❖ **Pharmacologique** : Il s'agit ici de parler des pharmacodynamies primaire et secondaire, la pharmacologie de l'innocuité et la pharmacodynamie des interactions entre les médicaments.

❖ **Pharmacocinétique** : ce sont des méthodes d'analyse et rapports de validation, l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la pharmacocinétique (non clinique) des interactions entre les médicaments.

❖ **Toxicologique** : L'étude toxicologique doit se faire pour une dose unique, puis à des doses répétées. La génotoxicité quant à elle se fait autant in vitro qu'in vivo. La cancérogénicité doit être démontrée par des études à court, moyen et long terme et par d'autres études. Le demandeur doit fournir les preuves de l'absence de toxicité sur la reproduction et le développement par des études de fertilité et premiers stades du développement embryonnaire, du développement de l'embryon et du fœtus, du développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle ; des études dans lesquelles les descendants (animaux juvéniles) sont dosés ou évalués d'avantage. A la suite, les études de tolérance locale du produit doivent être effectuées ainsi que d'autres études de toxicité si disponibles comme l'antigénicité, l'immunotoxicité, des études mécanistes, de dépendance, de métabolites, d'impuretés et d'autre.

Module 5 : DOSSIER CLINIQUE

Ce dossier traite des expérimentations cliniques destinées à justifier l'innocuité et l'efficacité de la spécialité.

➤ **Table des matières** qui constitue le récapitulatif de toutes les composantes du module 5.

➤ **Tableau des études cliniques**

➤ **Rapports sur les études cliniques comprennent :**

❖ **Rapports sur les études biopharmaceutiques :** Ces rapports vont concerner les études de biodisponibilité ; les études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence ; les études de corrélation in vivo et in vitro et les rapports sur les méthodes analytiques et bio analytiques des études réalisées sur des humains.

❖ **Rapports sur les études pertinentes à la pharmacocinétique (PC) réalisées avec du matériel biologique humain :** Ce point regroupe les rapports des études sur la liaison aux protéines plasmatiques ; des études sur le métabolisme hépatique et les interactions de médicaments et enfin les rapports sur les études qui utilisent d'autre matériel biologique humain.

❖ **Rapports sur les études de PC réalisées sur les humains :** Il s'agit ici de présenter les rapports sur les études de PC réalisées sur des sujets en bonne santé et sur les études sur la tolérance initiale ; ceux réalisés sur des patients et sur les études sur la tolérance initiale ; sur les facteurs intrinsèque et extrinsèque et les rapports sur les études de PC réalisées sur la population.

❖ **Rapports sur les études pharmacodynamiques (PD) réalisées sur les humains :** Cette partie regroupe les rapports sur les études PD (et de PD/PC) réalisées sur des sujets en bonne santé dans un 1er temps puis sur des patients dans un 2nd temps.

❖ **Rapports sur les études sur l'efficacité et l'innocuité :** Ce point englobe les rapports sur les études cliniques contrôlées pertinentes en ce qui concerne les indications allégées, les études cliniques non contrôlées mais aussi d'autres rapports sur les études cliniques.

❖ **Rapports sur les expériences après la mise en marché :** nous avons des cahiers d'observation et listes de données individuelles sur les patients.

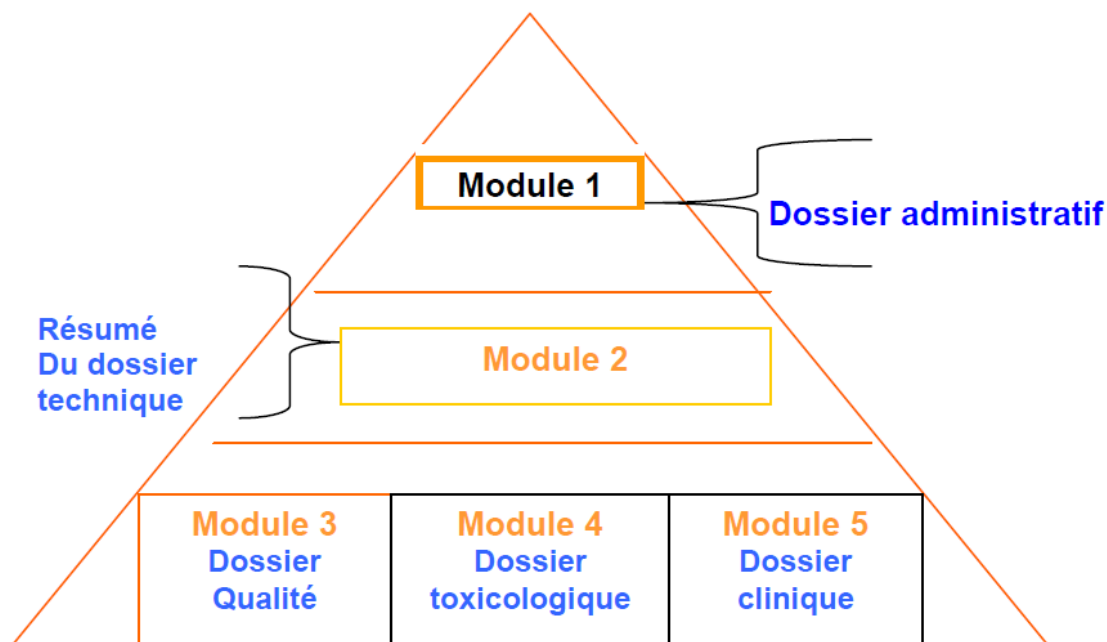


Figure 1 : Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour une spécialité pharmaceutique [13].

Génériques :

Module 1 : ADMINISTRATIF

Il est identique à celui décrit pour la spécialité pharmaceutique à l'exception du nombre d'échantillons.

Dix (10) échantillons modèles ventes pour les conditionnements publics, trois (3) modèles ventes pour les conditionnements hospitaliers, à l'exception des produits stériles pour lesquels il sera exigé vingt (20) unités du modèle destiné à la vente au public [2] ;

Module 2 : RÉSUMÉ DU DOSSIER TECHNIQUE

Ce module est identique dans sa composition au 2^{ème} module du dossier d'enregistrement de la spécialité pharmaceutique.

Module 3 : DOSSIER QUALITÉ

Ce dossier est identique à celui de la qualité de la spécialité pharmaceutique.

Module 5 : RAPPORT BIBLIOGRAPHIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES

Ce dossier se compose de :

➤ *Résumé des rapports des études cliniques.*

➤ *Rapport de bioéquivalence* : Le demandeur doit fournir les résultats des études de bioéquivalence ou des tests de dissolution comparée. Ce rapport contient les renseignements sur les investigateurs, le site de l'étude et les dates de réalisation ; la conformité aux

dispositions réglementaires et éthiques. Il devra exposer les données sur les produits utilisés (fabricant, lieu de fabrication et n° de lot) et les données sur le produit de référence utilisé ; les caractéristiques des sujets de l'étude ; la description des procédures de l'étude et des méthodes analytiques accompagnées de leur validation pour le type d'échantillon ; tous les résultats des mesures effectuées pour le produit d'essai et le produit de référence ; la méthode de calcul des paramètres pharmacocinétiques ainsi que les résultats ; la description et la justification des méthodes statistiques utilisées et les résultats de ces calculs qui doivent figurer dans le rapport. Ces résultats vont emmener à la conclusion de l'étude.

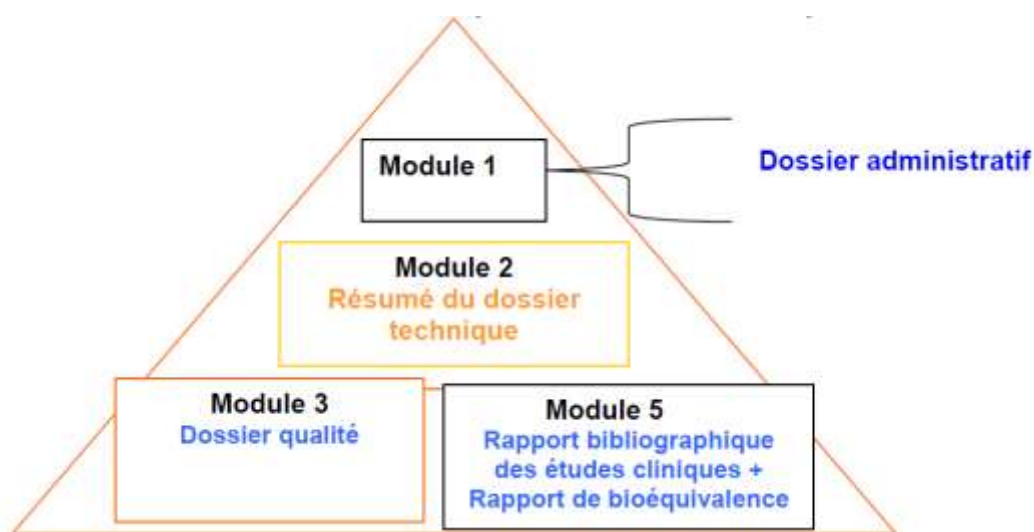


Figure 2 : Organisation du dossier de demande d'enregistrement pour un médicament générique [13].

3.2.1.1.2.2 Dossier de variation

On distingue deux types de variation

➤ Contenu du dossier technique des variations mineures

Les modifications considérées comme mineures ne nécessitent pas le dépôt d'un dossier complet de demande d'homologation. Toutefois, ces modifications ne peuvent être prises en compte que si le fabricant a obtenu l'autorisation de l'ANR.

❖ **Une lettre de demande de variation** : Elle renseigne sur la nature de la modification intervenue.

❖ **L'AMM rectificative correspondante ou en vigueur**, ou toute pièce équivalente justifiant que la modification a été accordée par les autorités du pays du demandeur.

➤ Contenu du dossier technique des variations majeures

Toute variation majeure nécessite le dépôt d'un nouveau dossier de demande d'homologation.

Les extensions de forme, de dosage, de présentation d'un produit pharmaceutique seront considérées comme des variations majeures. La composition et le contenu du dossier sera donc identique à celui d'une variation majeure.

Au Mali, le dossier de demande de modification d'AMM comporte [13] :

- ❖ Une demande écrite adressée au Ministre chargé de la santé mentionnant la dénomination, la forme, la présentation du produit ;
- ❖ La copie de l'AMM à modifier ;
- ❖ Une notification indiquant clairement la nature, les spécifications et les motifs des modifications intervenues dans les éléments fournis à la constitution du dossier initial de demande d'AMM ;
- ❖ L'AMM rectificative en vigueur dans le pays d'origine ou en son absence, toute autorisation équivalente dont le libellé est conforme au système OMS de certification dûment authentifié par l'autorité compétente ;
- ❖ Cinq (5) modèles vente du produit pour les conditionnements publics ou trois (3) modèles vente pour les conditionnements hospitaliers, accompagnés du bulletin d'analyse du lot de fabrication dûment signé par le responsable du contrôle de qualité du laboratoire ou du responsable de la libération des lots correspondant aux échantillons fournis ;
- ❖ Le récépissé de paiement des droits d'enregistrements correspondants [2].

3.2.1.1.2.3 Dossier de renouvellement

Le dossier à fournir dans le cadre d'une demande d'un renouvellement est en tout point identique au dossier fourni lors de la demande initiale pour les spécialités pharmaceutiques et les médicaments multi-sources.

Le contenu du nouveau dossier déposé diffère du dossier initial si le titulaire de l'AMM a effectué des modifications propres. Les délais de dépôt : trois (3) mois avant la date d'expiration de l'AMM en vigueur.

Le renouvellement n'est pas systématique.

- Contenu du dossier pour un renouvellement lorsqu'aucune modification n'est intervenue.

Spécialité pharmaceutique : Dossier initial abrégé de demande d'AMM. Seuls les Modules 1 et 2 seront exigés.

Médicaments multi-sources : Dossier initial abrégé de demande d'AMM. Seuls les modules 1 et 2 seront exigés.

- Contenu du dossier pour un renouvellement lorsqu'une modification est intervenue.

Le dossier comprendra alors, les éléments du dossier abrégé (module 1 et 2) et les informations supplémentaires collectées tout au long de la durée de l'AMM.

3.2.1.2 Procédure d'obtention de l'AMM au Mali [13]

La procédure d'obtention de l'AMM comporte les étapes suivantes :

➤ Diffusion des dossiers de demande d'AMM :

La diffusion des dossiers de demande d'AMM est réalisée sous la responsabilité du Directeur de la DPM qui décide des modalités pratiques les plus judicieuses à mettre en œuvre¹¹.

➤ Réception des dossiers de demande d'AMM :

À la réception des dossiers, un timbre à date est apposé sur tous les exemplaires de la demande d'AMM et un accusé de réception est émis.

Si le service instructeur s'aperçoit que des pièces à joindre manquent au dossier, il procédera à l'émission d'un avis de dossier incomplet. Cet avis est transmis au demandeur, dans les 3 jours, l'invitant à envoyer les pièces manquantes.

➤ Enregistrement des dossiers déposés

Les dossiers déposés, classés par ordre chronologique d'arrivée, sont saisis par le Service administratif dans le système de gestion informatique dans les meilleurs délais sous huit jours.

➤ Réception des échantillons

Les échantillons sont transmis à l'échantillothèque selon la fiche modèle pour bordereau de livraison. La gestion des échantillons, est effectuée au niveau de l'échantillothèque de la DPM, suivant les bonnes pratiques de stockage des produits pharmaceutiques.

Le RCP, extrait du Dossier de demande d'AMM, une copie du dossier analytique et une Quantité Suffisante Pour (QSP) des échantillons et du principe actif du produit soumis à enregistrement, sont transmis au LNS, selon la fiche modèle pour bordereau de transmission, pour y subir des contrôles physico-chimiques adéquats.

➤ Contrôle administratif de la demande d'AMM :

❖ Déroulement et traçabilité du contrôle administratif

a. Déroulement

La DPM est responsable de l'instruction et du suivi des dossiers de demande d'AMM.

L'instruction implique le contrôle :

- De la présence des pièces justificatives ;
- De la conformité de ces pièces justificatives ;

La phase de contrôle administratif débouche sur la production :

- Du certificat administratif de dossier complet ;

- De la fiche pour paiement des frais d'enregistrement ;

b. Rapport de contrôle administratif

C'est un document essentiel de la procédure car il permet d'attester de la réalité d'exécution du contrôle administratif. Dans cette optique, dès sa réception, l'agent qui réceptionne le dossier de demande d'AMM ouvre une chemise de contrôle administratif divisée en 3 parties :

- L'identification du dossier ;
- L'instruction administrative (pièces administratives relatives aux procédures d'enregistrement) ;
- Le suivi des délais.

Les résultats du contrôle administratif, en cas de dossier complet et incomplet avec un délai de 3 (trois) mois, sont transmis à la Commission Technique Ad hoc.

➤ **Analyse technique de la demande**

L'étape du contrôle administratif étant franchie, il est procédé à l'appréciation et à l'expertise technique, par la Commission Technique Ad hoc non encore mis en place. Cependant, l'analyse technique est faite par les pharmaciens de la DPM.

Cette appréciation permet en outre de procéder à une vérification du contrôle administratif préalablement effectué. Elle consiste à vérifier la cohérence de la demande avec l'ensemble des dispositions relatives aux AMM.

L'analyse technique consiste à vérifier de manière approfondie l'acceptabilité technique du dossier, basée sur l'innocuité, la qualité et l'efficacité des produits pour lesquels la demande d'AMM est sollicitée. À cet effet, une expertise peut être sollicitée auprès d'Experts spécialistes des questions à traiter, suivant le modèle pour contrat entre l'ARP et un Evalueur externe des données chimiques, physiques et de biodisponibilités.

Cette phase est sanctionnée par la production du Certificat de service technique fait.

➤ **Emission de l'avis de la CNAMM**

La commission technique Ad hoc qui a procédé à l'appréciation et à l'expertise technique de la demande d'AMM présente, à la CNAMM, ses conclusions dans le Dossier de séance comprenant le Certificat de Service Technique Fait et les résultats des expertises externes si nécessaires.

Dans cette optique le Certificat de Service Technique Fait et les résultats des expertises « externes » sont fournis à la CNAMM, pour chaque produit soumis à l'enregistrement.

L'ensemble des Certificats de Service Technique Fait et les Résultats des expertises « externes » sont classés dans le Dossier de séance par date d'arrivée et par ordre alphabétique.

Ces dossiers de séances sont adressés aux membres de la Commission d'AMM, en principe trois (3) semaines avant la date prévue de la séance.

Une procédure de consultation écrite peut également, en cas d'urgence, être utilisée. Dans ce cas, le Dossier de séance est transmis aux membres de la Commission sept (7) jours avant.

La commission d'AMM statue sur les éléments du Certificat de service technique fait, conformément à son Règlement intérieur de la CNAMM et au Texte modèle pour la gestion du périmètre de la réunion.

Les travaux de la CNAMM sont sanctionnés par la production d'avis motivés concernant l'octroi, l'ajournement ou le refus d'AMM, suivant le Texte modèle pour Avis de la CNAMM.

Le Secrétaire de la CNAMM rédige un compte-rendu de la séance qui est adressé à l'ensemble des membres de la CNAMM, à la fin de chaque rencontre, ou au plus tard trois (3) semaines avant la prochaine séance.

➤ **Traitement de l'avis de la CNAMM**

Les résultats des séances de la CNAMM déclinent sous trois formes d'avis ;

Avis Favorable :

L'avis favorable est transmis, par le Directeur de la DPM, au Ministre de la Santé qui décide en dernier ressort de l'octroi de l'AMM.

La décision d'octroi de l'AMM est notifiée au demandeur par le Directeur de la DPM.

Avis d'ajournement :

Pour complément d'informations. Cet avis est notifié au demandeur par le Directeur de la DPM.

Avis de refus :

L'avis de refus est étayé par le Rapport d'évaluation de la CNAMM. Cet avis est notifié au demandeur par le Directeur de la DPM. Pour ce dernier cas, le demandeur, s'il le souhaite, devra soumettre un dossier complet accompagné du reçu de versement de nouveaux droits d'enregistrement.

NB : L'avis de retrait ou de suspension d'AMM peut intervenir en cas d'anomalies de types administratifs ou techniques, décelées lors de l'exploitation de l'AMM, et susceptibles de présenter un danger pour la santé.

En conséquence, les avis de la CNAMM sont sollicités, chaque fois de besoin, pour sous-tendre une décision de Retrait ou de suspension d'AMM. Ces avis se traduisent par une décision d'interdiction temporaire ou définitive de vente du produit.

3.3 RAPPEL SUR LES MOLÉCULES DE L'ÉTUDE

3.3.1 PARACETAMOL

Le paracétamol est un composé chimique utilisé comme antalgique (anti-douleur) et antipyrétique (anti-fièvre). Il figure parmi les médicaments largement utilisés et prescrits au monde.

➤ Structure chimique et dénomination

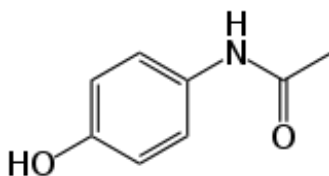


Figure 3 : structure chimique du paracétamol

Dénomination chimique : *N*-(4-hydroxyphényl)acétamide

Synonymes : acétaminophène, 4-acétylaminophénol, *p*-acétylaminophénol

➤ Utilisations

Le paracétamol est utilisé dans le traitement symptomatique des douleurs aiguës ou chroniques, d'intensité légère à modérée. Il s'agit d'un antalgique de palier 1 selon la classification de l'OMS. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antalgiques (codéine, tramadol, acide acétylsalicylique, ibuprofène).

Il est également utilisé dans le traitement symptomatique de la fièvre, en particulier chez l'enfant chez qui il constitue l'antipyrétique de première intention.

➤ Surdosage

Les cas de surdose au paracétamol sont courants avec des conséquences graves. Ils peuvent entraîner si le surdosage est au long terme (environ 10 g/jour pendant 2 semaines) une nécrose hépatique. Et dans le cas d'un surdosage rapide (25–30 g en un jour) une hépatite fulminante, qui nécessite une transplantation immédiate pour éviter le décès du patient. En France, la mention « surdosage = danger » a été rendu obligatoire sur les boîtes de paracétamol en 2020. En effet, l'Agence du médicament a exigé des laboratoires qui commercialisent les médicaments à base de paracétamol une modification de leurs étiquettes afin de freiner les prises excessives. [14]

La dose toxique du paracétamol est variable selon les individus. En une prise unique, elle est de l'ordre de 10 g ou 150 mg/kg chez l'adulte et de 150 mg/kg chez l'enfant. Le paracétamol peut être toxique pour le foie, même à 4 g/24 h soit à des doses thérapeutiques. En effet, administrées sur de longues périodes, les doses thérapeutiques se rapprochent des doses toxiques et peuvent entraîner des lésions hépatiques permanentes voire mortelles. [15]

➤ **Prise en charge des intoxications au paracétamol**

La prise en charge d'une intoxication au paracétamol est une urgence. Le composé *N-acétylcystéine* est l'antidote recommandé. L'ingestion d'une dose supérieure à la dose toxique théorique ou d'une dose inconnue supposée supérieure, doit être immédiatement prise en charge dans un service d'urgences hospitalier par administration en intraveineuse ou orale de *N-acétylcystéine*.

Le charbon activé, qui réduit l'absorption digestive du paracétamol et présente moins de risques que le lavage gastrique, est indiqué uniquement lorsque l'ingestion a eu lieu moins d'une heure avant l'utilisation. Dans ce cas, on recommande une dose unique de 1 à 2 g/kg d'une suspension aqueuse de charbon actif administrée par voie orale. [16]

3.3.2 IBUPROFENE

La molécule d'ibuprofène appartient à une classe de médicaments connus sous le nom de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

➤ **Structure chimique et dénomination**

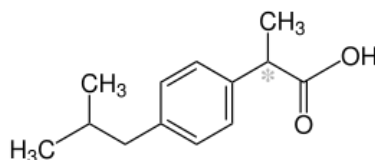


Figure 4 : structure chimique de l'ibuprofène

Dénomination chimique : acide (*RS*)-2-[4-(2-méthylpropyl) phényl] propanoïque

➤ **Utilisations**

L'ibuprofène est utilisé, chez l'adulte et l'enfant, dans le traitement de courte durée de la fièvre ou de douleurs telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures et règles douloureuses. Il est contre-indiqué chez l'enfant en cas de varicelle et chez la femme enceinte au-delà de six mois, le paracétamol étant plus indiqué dans ces deux cas. [17 ; 18]

➤ **Mécanisme d'action**

L'ibuprofène est un inhibiteur non sélectif de la prostaglandine synthase, également appelée cyclo-oxygénase (COX). Cette enzyme catalyse la première étape de la synthèse des médiateurs de l'inflammation : prostaglandines et thromboxanes. L'ibuprofène, comme de nombreux autres AINS, limite ainsi l'activation de cette voie par un mécanisme d'inhibition des deux familles de cyclo-oxygénase.

3.3.3 DICLOFENAC

Le diclofénac appartient à la classe des médicaments appelés *anti-inflammatoires non stéroïdiens* ou AINS. Il agit en calmant la douleur, l'enflure et l'inflammation.

➤ **Structure chimique et dénomination**

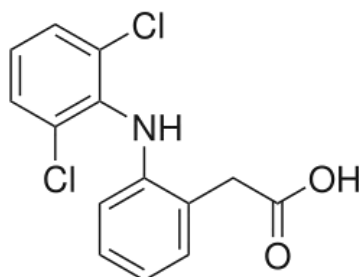


Figure 5 : structure chimique du diclofénac

Dénomination chimique : acide 2-[2-(2,6-dichlorophényl) aminophényl] éthanoïque

➤ **Utilisations**

Il est utilisé chez l'adulte dans le traitement local de courte durée : des traumatismes bénins : entorse, contusion ; des douleurs des muscles, des ligaments et des tendons (tendinites) ; des poussées douloureuses d'arthrose (après avis médical). [19]

➤ **Mécanisme d'action**

Il possède les propriétés suivantes : activité antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. [20]

3.3.4 AMOXICILLINE

L'amoxicilline est un principe actif aux propriétés antibiotique, appartenant à la famille des pénicillines à spectre élargi.

➤ **Structure chimique et dénomination**

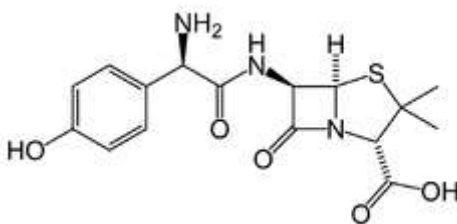


Figure 6 : structure chimique de l'amoxicilline

Dénomination chimique : acide 7-[2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acétyl]amino-3,3-diméthyl-6-oxo-2-thia-5-azabicyclo[3.2.0]heptane-4-carboxylique

➤ **Utilisations**

L'amoxicilline est l'antibiotique le plus couramment utilisé, notamment chez les enfants, car elle présente une bonne absorption par voie orale, un spectre d'action antimicrobien large et

un coût faible. Il est produit par culture des champignons de l'espèce *Penicillium chrysogenum*, couplée à une héli synthèse.

L'amoxicilline est parfois associé à l'acide clavulanique, indiqué dans le traitement de nombreuses infections bactériennes.

➤ Mécanisme d'action

L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des aminopénicillines. En association avec l'acide clavulanique : l'acide clavulanique inhibe rapidement et irréversiblement la plupart des bêtalactamases produites par des bactéries à Gram + et à Gram -. De ce fait, cette association se montrent active sur un nombre important de bactéries, y compris les bactéries résistantes par sécrétion de bêtalactamases de type essentiellement pénicillinases, que cette résistance soit acquise (staphylocoque doré, gonocoque, *Haemophilus influenzae*, colibacille, *Proteus mirabilis*) ou naturelle (klebsielles, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis*). [21]

3.3.5 CEFTRIAXONE

La ceftriaxone est un antibiotique bactéricide de synthèse de la classe des céphalosporines de troisième génération, appartenant à la famille des bêta-lactamines.

➤ Structure chimique et dénomination

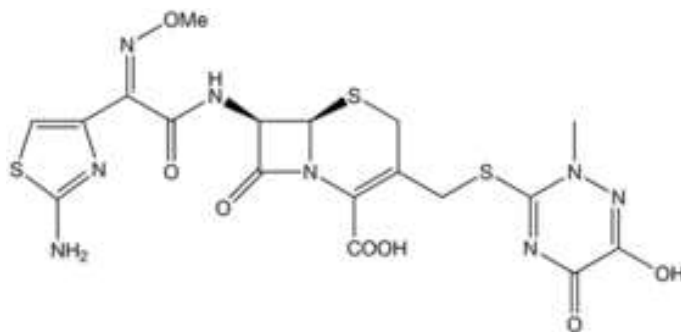


Figure 7 : structure chimique de la ceftriaxone

Dénomination chimique : acide (6R,7R,Z)-7-(2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétamido)-3-((6-hydroxy-2-méthyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthio)méthyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique

➤ Utilisations

La ceftriaxone est utilisée dans le traitement des infections chez l'adulte et l'enfant, y compris le nouveau-né à terme (à partir de la naissance).

➤ Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

3.3.6 AMLODIPINE

Le bésylate d'amlodipine est un antagoniste des canaux calciques de type L (responsables de la contraction des muscles lisses) à longue action.

➤ Structure chimique et dénomination

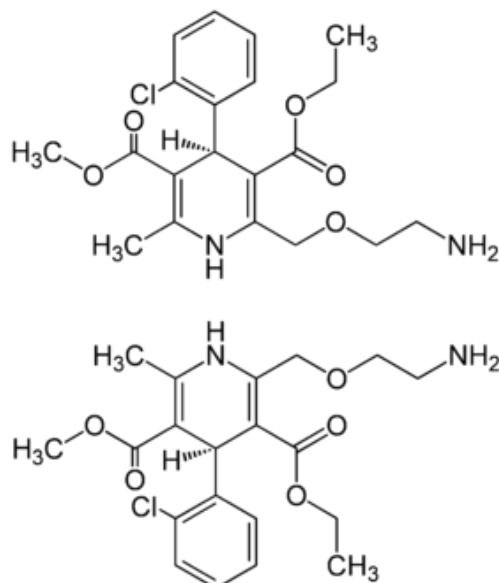


Figure 8 : structure chimique de l'amlodipine

Dénomination chimique : (R.S.) 3-éthyl-5-méthyl-2-(2-aminoéthoxyméthyl)-4-(2-chlorophényl)-1,4-dihydro-6-méthyl-3,5-pyridine dicarboxylate benzène sulfonâtes

➤ Utilisations

La molécule d'amlodipine est utilisée comme antihypertenseur et dans le traitement de l'angor. [22 ; 23]

➤ Mécanisme d'action

L'amlodipine est un antagoniste des canaux calciques. Elle inhibe le flux transmembranaire de calcium dans la fibre musculaire lisse vasculaire et le muscle cardiaque.

3.3.7 CIPROFLOXACINE

La ciprofloxacine est un antibiotique qui appartient à la famille des médicaments appelés *quinolones*.

➤ Structure chimique et dénomination

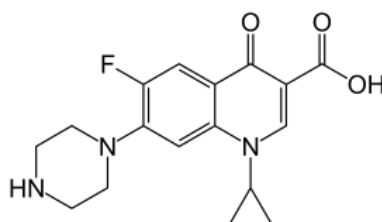


Figure 9 : structure chimique du ciprofloxacine

Dénomination chimique : acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-pipérazin-1-yl-quinoline-3-carboxylique

➤ **Utilisations**

La ciprofloxacine est le plus souvent utilisée pour soigner les infections de la peau, des sinus, des os, du poumon, de l'abdomen, du rein, de la prostate et de la vessie. Elle sert aussi à soigner quelques infections transmissibles sexuellement, quelques formes de diarrhées d'origine infectieuse, et la fièvre typhoïde. La ciprofloxacine à libération prolongée s'utilise pour soigner les infections de la vessie et des reins. [24]

➤ **Mécanisme d'action**

Son activité bactéricide résulte de l'inhibition de la topo-isomérase de type II (ADN-gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

3.3.8 ARTEMETHER

L'artéméther est un sel dérivé d'un extrait d'une plante chinoise (*Artemisia annua*), anciennement connue. C'est un schizonticide puissant qui possède une activité rapide contre les formes sanguines de *P. falciparum* et *P. vivax* [25].

➤ **Structure chimique et dénomination**

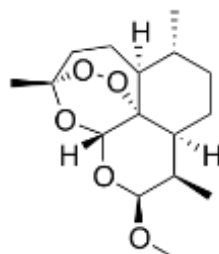


Figure 10 : structure chimique de l'artéméther

Dénomination chimique : (3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-décahydro-10-methoxy-3,6,9-triméthyl-3,12-époxy-12H-pyrano(4,3-j)-1,2-benzodioxépine

➤ **Utilisations**

L'artéméther, utilisé depuis une trentaine d'années dans le traitement de l'accès palustre.

➤ **Mécanisme d'action :**

Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

3.3.9 METRONIDAZOLE

Le métronidazole est un antibiotique et antiparasitaire appartenant aux nitroimidazoles.

✓ **Structure chimique et dénomination**

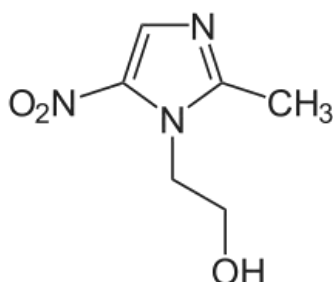


Figure 11 : structure chimique du métronidazole

➤ **Utilisations**

Le métronidazole est utilisé pour le traitement des infections liées à des bactéries anaérobies ainsi qu'à des protozoaires. Il est efficace contre, entre autres : les protozoaires *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, et *Trichomonas vaginalis*, les bactéries du genre *Clostridium*, dont *Clostridium difficile* et *Clostridium perfringens*, *Helicobacter pylori*, et les bacilles Gram négatif anaérobies, tels les *Bacteroides*, (dont *Bacteroides fragilis*), *Prevotella*, *Veillonella*, et *Fusobacterium*. Le métronidazole est utilisé dans le traitement de colites pseudomembraneuses, c'est pourquoi on peut le retrouver associé à d'autres antibiotiques tels que les macrolides apparentés pouvant provoquer ce type de maladie.

Comme le métronidazole traverse la barrière placentaire, il faut l'utiliser avec précaution pendant la grossesse. Au Canada, il est particulièrement contre-indiqué durant le 1^{er} trimestre, à moins qu'aucun autre traitement ne soit disponible. [26]

➤ **Mécanisme d'action :**

Il inhibe la synthèse des acides nucléiques .

3.3.10 ACIDE FOLIQUE

La vitamine B₉, autre nom de l'acide folique (folate, *folacine* ou vitamine M, acide pteroyl-L-glutamique, pteroyl-L-glutamate et acide pteroylmonoglutamique), est une vitamine hydrosoluble.

➤ **Structure chimique et dénomination**

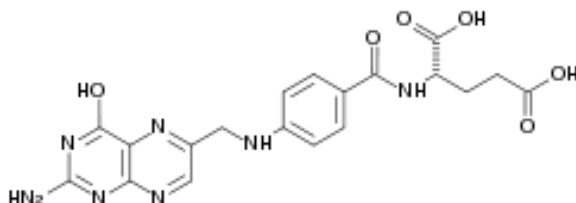


Figure 12 : structure chimique de l'acide folique

➤ **Utilisations**

Elle participe à de nombreuses fonctions de notre corps, et plus particulièrement à la production du matériel génétique (ADN notamment), la division cellulaire, la formation des globules rouges, le fonctionnement du système nerveux et du système immunitaire. Indispensable à la production de nouvelles cellules, elle est donc particulièrement importante durant la grossesse

➤ **Surdosage**

L'administration isolée d'un excès d'acide folique chez un patient déjà carencé en vitamine B₁₂ peut faire apparaître ou aggraver les troubles neurologiques (syndrome neuro-anémique) de carence en B₁₂. Ainsi l'acide folique seul est contre-indiqué dans la maladie de Biermer, car s'il améliore l'anémie, il provoque l'apparition ou l'aggravation des troubles neurologiques. En effet, le peu de vitamine B₁₂ disponible est alors mobilisé pour l'hématopoïèse (à régénération rapide) aux dépens du tissu nerveux (de régénération plus lente) [27]

➤ **Mécanisme d'action :**

L'acide folique est une vitamine du groupe B. Les métabolites actifs servent de coenzymes à de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans la synthèse des purines, le métabolisme des acides aminés

3.3.11 AZITHROMYCINE :

La molécule d'**azithromycine** est un antibiotique de la famille des macrolides de la sous-classe des azalides.

➤ **Structure chimique et dénomination**

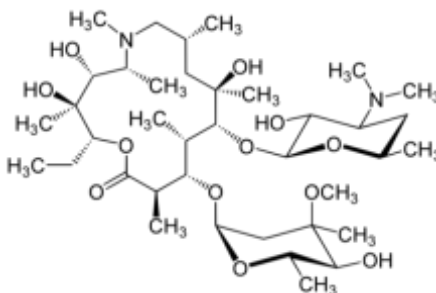


Figure 13 : structure chimique de l'azithromycine

➤ **Utilisations**

L'azithromycine est utilisée pour le traitement des infections des voies respiratoires, de celles des tissus mous et des infections génito-urinaires. [28]

➤ **Mécanisme d'action :**

L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

3.3.12 HYDROCHLOROTHIAZIDE :

L'hydrochlorothiazide est une molécule utilisée comme médicament diurétique de la classe des thiazidiques. [29]

➤ **Structure chimique et dénomination**

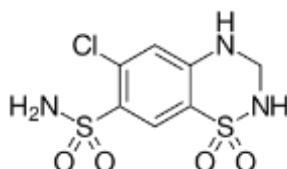


Figure 14 : structure chimique de l'hydrochlorothiazide

Nom : 6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

➤ **Utilisations**

L'hydrochlorothiazide est largement utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle.

➤ **Mécanisme d'action :**

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action anti hypertensive.

3.3.13 ACIDE ASCORBIQUE :

L'acide ascorbique, ou acide oxo-3-gulofuranolactone, est un acide organique ayant des propriétés anti oxydantes. Il est présent sous une forme énantiomériquement pure dans les citrons, les jus de fruits et les légumes frais. [30]

➤ **Structure chimique et dénomination**

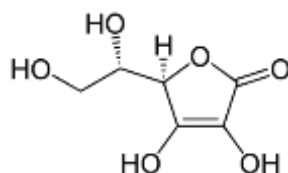


Figure 15 : structure chimique de l'acide ascorbique

Nom : 5-(1,2-dihydroxyéthyl)-3,4-dihydroxyfuran-2-one

➤ Utilisations

On utilise l'acide ascorbique dans le vin ou dans la bière ou dans l'orangina et plus rarement dans la Menthe Pastille pour son pouvoir réducteur. Il est globalement utilisé dans l'industrie agroalimentaire en tant qu'antioxydant empêchant la prolifération de bactéries qui pourraient dégrader le produit (surtout dans la nourriture à conservation longue et non réfrigérée). Il est aussi utilisé par des toxicomanes comme diluant de l'héroïne brune ou du crack .

➤ Mécanisme d'action :

L'acide ascorbique ou vitamine C est une vitamine hydrosoluble.

La carence en vitamine C provoque le scorbut, qui se manifeste chez l'adulte par une gingivite accompagnée d'hémorragies à localisations diverses.

La vitamine C intervient également dans diverses réactions d'oxydoréduction cellulaire.

3.3.14 ATORVASTATINE :

L'atorvastatine est un médicament de type statine utilisé pour son action hypocholestérolémiante. [31]

➤ Structure chimique et dénomination

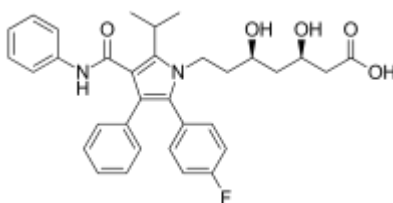


Figure 16 : structure chimique de l'atorvastatine

Nom : acide (3R,5R)-7--3,5-dihydroxyheptanoïque

➤ Utilisations

L'atorvastatine est utilisée pour diminuer le taux sanguin des lipides appelés cholestérol et triglycérides lorsqu'un régime pauvre en graisses associé à des modifications du mode de vie ne sont pas suffisants.

➤ Mécanisme d'action :

L'atorvastatine diminue la cholestérolémie et les taux plasmatiques de lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et la synthèse hépatique du cholestérol.

3.3.15 OMEPRAZOLE

L'oméprazole appartient à la famille des médicaments appelés *inhibiteurs de la pompe à protons* (IPP). Il ralentit ou prévient la production d'acide dans l'estomac [32]

✓ **Structure chimique et dénomination**

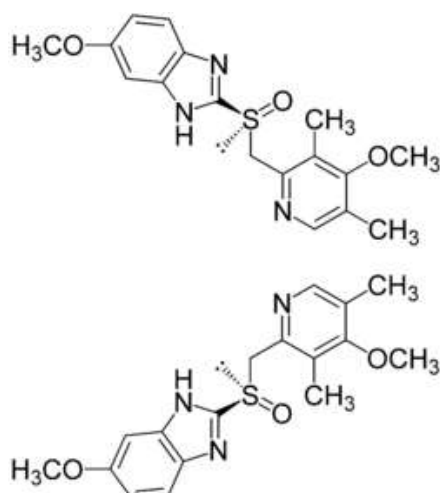


Figure 17 : structure chimique de l'oméprazole

Formule : C₁₇H₁₉N₃O₃S

Nom : (RS)-5-methoxy-2--3H-benzimidazole

✓ **Utilisations**

L'oméprazole est utilisé pour soigner les troubles qui nécessitent une réduction des sécrétions d'acide pour une bonne cicatrisation, y compris les ulcères de l'estomac et des intestins (ulcères gastriques et duodénaux), la prévention et le traitement d'ulcères associés à des médicaments appelés AINS, le reflux œsophagite, le syndrome de Zollinger-Ellison, des brûlures d'estomac et le reflux gastro-œsophagien (RGO). Il s'utilise aussi en association avec des antibiotiques pour soigner les ulcères d'estomac causés par la bactérie *Helicobacter pylori* [22]

✓ **Mécanisme d'action :**

L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

3.3.16 CEFIXIME :

Le céfixime est un antibiotique qui appartient à la famille des *céphalosporines*. [33]

✓ **Structure chimique et dénomination**

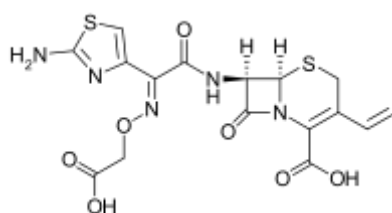


Figure 18 : structure chimique de cefixime

✓ **Utilisations**

Le céfixime est utilisé pour soigner certains types d'infections bactériennes. Il s'emploie le plus souvent pour soigner la gonorrhée ainsi que les infections de l'oreille, des sinus, de la vessie, de la gorge et des poumons.

✓ **Mécanisme d'action :**

Comme les autres céphalosporines, le mécanisme d'action du céfixime repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes. Le céfixime présente une activité bactéricide in vitro vis-à-vis de nombreux germes à Gram positif ou à Gram négatif

3.3.17 TRAMADOL

Le tramadol est une molécule possédant des propriétés antalgiques assez puissantes, avec une action proche de la morphine, pouvant provoquer des hallucinations et de l'euphorie. [34]

✓ **Structure chimique et dénomination**

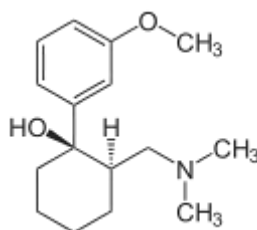


Figure 19 : structure chimique du tramadol

Dénomination chimique : (1R,2R)-rel-2-(diméthylamino)méthyl-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol

✓ **Utilisations**

Généralement, l'utilisation du tramadol est la dernière alternative antidouleur avant l'utilisation de morphinique de palier III. En effet, le tramadol est le plus puissant des antalgiques opioïdes de niveau II, et son conditionnement permet des posologies importantes (jusqu'à 400 mg par jour).

✓ **Mécanisme d'action**

Le tramadol est une molécule racémique qui possède deux mécanismes d'action en fonction des énantiomères qui le composent.

La forme « Lévoogyre » inhibe la recapture de la noradrénaline (favorise donc l'activation des voies descendantes du contrôle de la douleur) ;

La forme « Dextrogyre » agoniste du récepteur opioïde μ et inhibiteur de la recapture de la sérotonine (5HT).

3.4 Modalités de limitation des médicaments interchangeables : [35]

Les autorités de réglementation pharmaceutiques reçoivent de la part des laboratoires pharmaceutiques de nombreuses demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Il peut arriver que certaines autorités décident de limiter le nombre de médicaments pour les molécules interchangeables. La décision de limiter ou non le nombre des AMM qui seront délivrées pour un même équivalent pharmaceutique peut être envisagé par chaque Etat et devra être prise en fonction de la situation locale.

Ainsi la limitation du nombre d'AMM peut se justifier par :

- La nécessité de moyens supplémentaires pour évaluer les demandes d'autorisation avant mise sur le marché d'un médicament présenté par plusieurs demandeurs, de même que le nombre toujours croissant d'inspection BPF et tests de contrôle de la qualité indispensable ;
- Les moyens supplémentaires pour stocker et distribuer les médicaments de titulaire d'autorisation notamment pour le suivi des dossiers administratifs ;
- L'existence d'une concurrence entre les titulaires d'AMM induisant une pression sur les pharmaciens et des prescripteurs et conduisant parfois à des prescriptions non rationnelles.

Toutefois, certains critères pourraient pousser un état à être contre la limitation du nombre d'AMM. En effet, on peut noter que :

- La concurrence par le prix entre les titulaires d'un même équivalent thérapeutique peut entraîner les prix à la baisse ;
- La présence de plusieurs titulaires d'AMM peut stimuler l'économie locale ;
- L'absence de monopole facilite le respect de la réglementation et assure la disponibilité du médicament par l'absence de rupture de stock ;
- Le respect de la réglementation peut s'avérer difficile, quand une seule marque est autorisée (cas des monopoles) dans le cas d'un médicament essentiel ;
- La mise en concurrence stimule la productivité et peut améliorer la qualité des médicaments ;
- La défaillance du fournisseur, si une seule source est autorisée, se traduira par une rupture dans la disponibilité de ce médicament.

L'Autorité de Réglementation Pharmaceutique aura alors à choisir entre laisser sur le marché des lots de produits non conformes ou risquer la rupture de stock d'un médicament essentiel.

Si l'on décide de limiter ou non le nombre d'autorisations délivrées, les critères d'obtention de ces AMM ou de sélection devront être publiés et les raisons de rejets devront être communiquées notamment dans un souci de transparence.

Méthodologie

4 Méthodologie

4.1 Cadre d'étude :

Cette étude a été réalisée à la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM).

La Direction de la Pharmacie et du Médicament est un service central créé en 2000 suivant l'Ordonnance N° 00-039/P-RM du 20 Septembre 2000, ratifiée par la Loi N° 01-040 du 07 Juin 2001.

L'organisation de la DPM est fixée par le Décret N°2011-753/ P-RM du 17 Novembre 2011 modifiant le Décret N° 00-585/ P-RM du 23 Novembre 2000. La DPM comprend trois divisions que sont :

- La Division Réglementation et Suivi de l'exercice de la profession pharmaceutique ;
- La Division Assurance Qualité et Economie du Médicament ;
- La Division des Laboratoires d'Analyses Biomédicales.

4.2 Type et période d'étude

Nous avons réalisé une étude analytique et descriptive. L'étude s'est déroulée sur une période de 12 mois allant janvier 2020 à janvier 2021.

4.3 Population d'étude

La population d'étude était constituée des molécules ayant une autorisation de mise sur le marché, recensées dans la Nomenclature 2018.

4.4 Echantillonnage

L'échantillonnage a porté sur les molécules ayant une autorisation de mise sur le marché dans la Nomenclature 2018.

4.4.1 Critères d'inclusion

Toutes les molécules ayant une autorisation de mise sur le marché recensées dans la Nomenclature 2018 et une fréquence d'enregistrement supérieure ou égale à 50. En outre, la molécule de tramadol a été retenue du fait de son usage de plus en plus détourné au Mali.

4.4.2. Critères de non inclusion

Toute molécule, autre que la molécule de tramadol, dont la fréquence d'enregistrement est inférieure à 50.

4.5 Stratégies de collecte et d'analyse des données

Les données ont été recueillies en exploitant la nomenclature 2018 des médicaments autorisés au Mali. Pour ce faire, un questionnaire comportant les variables suivantes a été utilisé : nom, forme pharmaceutique, dosage des médicaments. Elles ont été complétées par l'exploitation

d'autres documents relatifs à l'AMM des médicaments et la recherche d'information auprès de certains pays de la sous-région (Burkina Faso, Sénégal).

Pour la saisie des données, nous avons utilisé le logiciel Microsoft Word 2013 et l'analyse a été effectuée avec le logiciel SPSS version 19.

4.6 Considérations éthiques :

Nous avons obtenu le consentement du Directeur de la Pharmacie et du Médicament. L'anonymat et la confidentialité ont été assurés pour toutes les informations recueillies au cours de cette étude.

Résultats

5 RÉSULTATS

Durant cette étude, nous avons fait le point des médicaments interchangeables en exploitant la nomenclature des médicaments, édition 2018. Ainsi, il ressort de l'analyse de ce document qu'au moins 100 principes actifs différents sont enregistrés au Mali.

- 70% de ces principes actifs sont retrouvés dans au moins 10 médicaments différents en forme, dosage ;
- 50 % des principes actifs sont retrouvés dans 17 médicaments différents en forme, dosage ;

La figure ci-après illustre les 16 premières molécules les plus représentées au Mali.

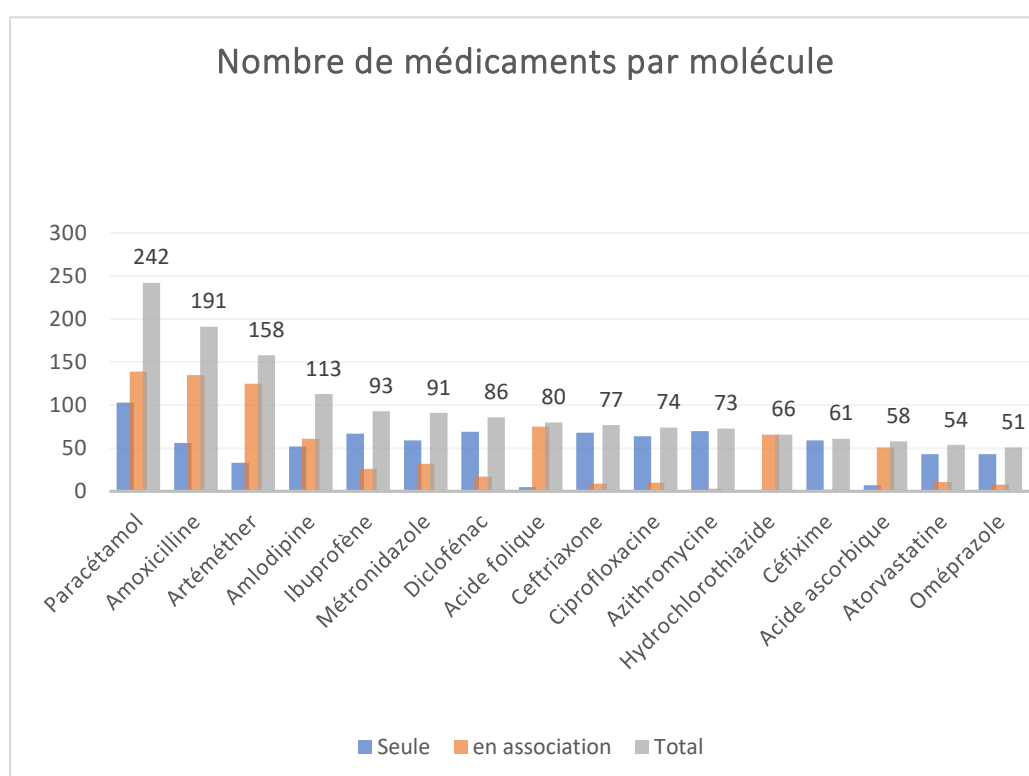


Figure 20 : Situation des 16 molécules les plus enregistrées au Mali

Ce graphique montre que la molécule la plus représentée au Mali était le Paracétamol avec 242 médicaments différents en forme et dosage suivi de l'amoxicilline, de l'artéméthér, de l'amlodipine et de l'ibuprofène.

Les résultats ci-après sont relatifs aux seize (16) premières molécules les plus enregistrées au Mali auxquelles nous avons ajouté le tramadol compte tenu de son usage abusif, ce qui fait un total de dix-sept (17) molécules retenues pour cette étude. Ces résultats sont présentés selon la voie d'administration, le dosage et l'association ou non de chaque principe actif à un autre.

Tableau I : Répartition des molécules selon la voie d'administration

Désignation	Voie orale		Voie parentérale		Voie oculaire/auriculaire		Voie rectale		Voie cutanée		Voie gynécologique		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Paracétamol	202	83,5	26	10,7			14	57,9					242	100
Amoxicilline	175	91,6	16	8,4									191	100
Artéméther	128	81	30	19									158	100
Amlodipine	113	100											113	100
Ibuprofène	91	97,8							2	2,2			93	100
Métronidazole	76	83,5	7	7,7							8	8,8	91	100
Diclofénac	50	58,1	10	11,6	6	7	8	9,3	12	14			86	100
Acide folique	80	100											80	100
Ceftriaxone			77	100									77	100
Tramadol	30	79	8	21									38	100
Ciprofloxacine	57	77	8	10,8	4	5,4			5	6,8			74	100
Azithromycine	61	83,6	11	15,1	1	1,4							73	100
Hydrochlorothiazide	66	100											66	100
Cefixime	61	100											61	100
Acide ascorbique	58	100											58	100
Atorvastatine	54	100											54	100
Oméprazole	44	86,3	7	13,7									51	100
Total	1346	83,8	200	12,5	11	0,7	22	1,4	19	1,2	8	0,5	1606	100

La voie orale était la plus enregistrée avec un taux de **83,8%** suivie de la voie parentérale avec **12,5 %**.

Six (06) molécules n'étaient représentées que sous forme orale (**amlodipine, acide folique, hydrochlorothiazide, céfixime, acide ascorbique et atorvastatine**).

Tableau II : Répartition des molécules selon qu'elles soient en association ou non avec d'autres principes actifs

Désignation	Association à d'autres principes actifs				Total	
	Oui		Non			
	N	%	N	%	N	%
Paracétamol	139	57,7	103	42,6	242	100
Amoxicilline	135	70,7	56	29,3	191	100
Artémether	125	79,1	33	20,9	158	100
Amlodipine	61	54	52	46	113	100
Ibuprofène	26	28	67	72	93	100
Métronidazole	32	35,2	59	64,8	91	100
Diclofénac	17	19,8	69	80,2	86	100
Acide folique	75	93,7	5	6,3	80	100
Ceftriaxone	9	11,7	68	88,3	77	100
Ciprofloxacine	10	13,5	64	86,5	74	100
Azithromycine	3	4,1	70	95,9	73	100
Hydrochlorothiazide	66	100	0	0	66	100
Cefixime	2	3,3	59	96,7	61	100
Acide ascorbique	51	87,9	7	12,1	58	100
Atorvastatine	11	20,4	43	79,6	54	100
Oméprazole	8	15,7	43	84,3	51	100
Tramadol	8	21,1	30	78,9	38	100

Tous les principes actifs, objet de cette étude, sont associés à d'autres molécules à des degrés variables, l'hydrochlorothiazide et l'acide folique étant les plus associés avec des taux respectifs de **100%** et **93,7%**.

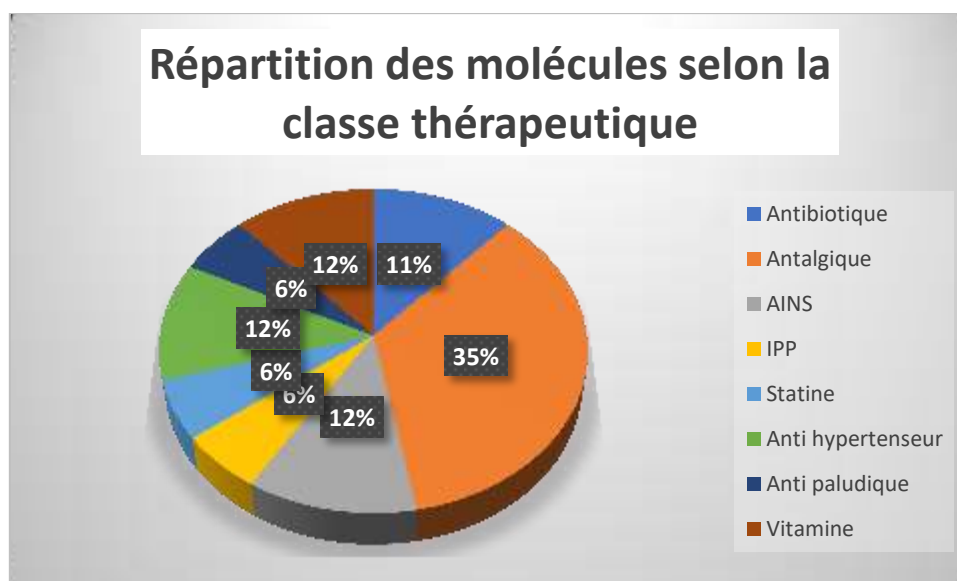


Figure 21 : Répartition des molécules selon la classe thérapeutique

Cette figure montre que la classe thérapeutique la plus représentée était celle des antibiotiques avec un taux de 35,3% suivie de la classe des antalgiques et des antiinflammatoires non stéroïdiens avec des taux de 12 % chacune.

Tableau III : Fréquence d'enregistrement de la molécule de paracétamol selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
paracétamol 1 g	56	23,1
paracétamol 650 mg	2	0,8
paracétamol 600 mg	3	1,2
paracétamol 500 mg	94	38,8
paracétamol 325 mg	25	10,3
paracétamol 300 mg	14	5,8
paracétamol 150 mg	5	2,1
paracétamol 125 mg	15	6,2
paracétamol 120 mg	19	7,4
paracétamol 100 mg	7	2,9
paracétamol 80 mg	2	0,8
TOTAL	242	100

Les dosages 1 g et 500 mg du paracétamol étaient les plus représentatifs avec respectivement 23,1% et 38,8%.

Tableau IV : Fréquence d'enregistrement de la molécule d'Amoxicilline selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Amoxicilline 1 g	56	29,3
Amoxicilline 500 mg	64	33,5
Amoxicilline 400 mg	6	3,1
Amoxicilline 250 mg	32	16,8
Amoxicilline 125 mg	23	12
Amoxicilline 100 mg	10	5,2
Total	191	100,0

Les dosages les plus représentatifs de l'amoxicilline étaient **1 g et 500 mg** avec des taux respectifs de **29,3 % et 33,5%**.

Tableau V : Fréquence d'enregistrement de la molécule d'Artéméther selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Artéméther 300 mg	2	1,3
Artéméther 100 mg	5	3,2
Artéméther 80 mg	56	35,4
Artéméther 60 mg	3	1,9
Artéméther 40 mg	30	19,0
Artéméther 20 mg	47	29,7
Artéméther 15 mg	17	10,8
Total	158	100,0

La molécule d'artéméther était dosée le plus souvent à **80 mg** avec un taux de **35,4 %** suivi des dosages **40 mg et 20 mg** avec des taux respectifs de **19% et 29,7%**.

Tableau VI: Fréquence d'enregistrement de la molécule d'Amlodipine selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Amlodipine 10 mg	53	46,9
Amlodipine 5 mg	60	53,1
Total	113	100

Le tableau VI montre que la molécule d'amlodipine était enregistrée au Mali aux dosages 10 mg et 5 mg avec des taux respectifs 46,9% et 53,1%. Aucun autre dosage n'a été recensé pour cette molécule durant la période de l'étude.

Tableau VII : Fréquence d'enregistrement de la molécule d'ibuprofène selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Ibuprofène 600 mg	3	3,2
Ibuprofène 400 mg	33	35,5
Ibuprofène 200 mg	27	29
Ibuprofène 100 mg	30	32,2
Total	93	100

Ce tableau montre que 35,5%, des molécules d'ibuprofène enregistrées au Mali étaient dosées à 400 mg, suivi des dosages 100 mg, 200mg avec des taux respectifs de 32% et 29%.

Tableau VIII : Fréquence d'enregistrement de la molécule de Métronidazole selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Métronidazole 500 mg	30	33
Métronidazole 250 mg	34	37,4
Métronidazole 200 mg	9	9,9
Métronidazole 125 mg	13	14,3
Métronidazole 100 mg	5	5,5
Total	91	100,0

Les dosages 500 mg et 250 mg étaient les plus enregistrés au Mali pour le métronidazole avec des taux respectifs 33% et 37,4%.

Tableau IX : Fréquence d'enregistrement de la molécule de diclofénac selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Diclofénac 100 mg	27	26,7
Diclofénac 75 mg	11	12,8
Diclofénac 50 mg	31	36
Diclofénac 25 mg	4	4,7
Diclofénac 20 mg	4	4,7
Diclofénac 1%	3	3,5
Autres*	9	10,5
TOTAL	86	100

* : Quelques produits contenaient du diclofénac à des dosages inférieurs à 20 mg, généralement sous des formes galéniques à usage cutané.

Le tableau IX montre que la molécule de diclofénac était le plus souvent dosée à 100 mg avec un taux de 26,7 % suivie des dosages 50 mg et 75 mg avec des taux respectifs de 36 % et 12,8 %.

Tableau X : Fréquence d'enregistrement de la molécule d'acide folique selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Acide folique 5 mg	30	37,5
Acide folique 4 mg	4	5
Acide folique 0,75 mg	3	3,8
Acide folique 0,5 mg	5	6,3
Acide folique 1 mg	8	1
Acide folique 2,25 mg	2	2,5
Acide folique 1,5 mg	21	26,3
Acide folique 10 mg	8	1
Total	80	100,0

Les dosages les plus enregistrés au Mali pour l'acide folique étaient 5 mg et 1,5 mg avec des taux respectifs 37,5 % et 26,3%.

Tableau XI : Fréquence d'enregistrement de la molécule de ceftriaxone selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Ceftriaxone 1 g	47	61
Ceftriaxone 500 mg	20	26
Ceftriaxone 250 mg	10	13
Total	77	100,0

Le tableau XI montre que la ceftriaxone est enregistrée au Mali aux dosages de 1 g ,500 mg et 250 mg avec des taux respectifs 61%, 26 % et 13 %.

Tableau XII: Fréquence d'enregistrement de la molécule de Ciprofloxacine selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Ciprofloxacine 750 mg	12	16,2
Ciprofloxacine 500 mg	36	48,6
Ciprofloxacine 250 mg	10	13,5
Ciprofloxacine 200 mg	7	9,5
Ciprofloxacine 0,3%	4	5,4
Autre*	5	6,8
Total	74	100,0

* : des dosages de 300 mg, 400 mg et 2,6 g ont été également enregistrés pour la ciprofloxacine.

Le tableau XII révèle que 48,6 % des molécules ciprofloxacine étaient dosées à 500 mg suivies des dosages 750 mg et 250 mg avec des taux respectifs 16,2 % et 13,5%.

Tableau XIII : Fréquence d'enregistrement de la molécule d'Azithromycine selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Azithromycine 600 mg	1	1,4
Azithromycine 500 mg	30	41,1
Azithromycine 250 mg	19	26
Azithromycine 200 mg	19	26
Azithromycine 150 mg	1	1,4
Azithromycine 100 mg	2	2,7
Azithromycine 15 mg	1	1,4
Total	73	100,0

L'azithromycine était enregistrée au Mali aux dosages 500mg avec un taux 41,1 %, suivie 250 mg et 200 mg avec un taux de 26 % chacun.

Tableau XIII : Fréquence d'enregistrement de la molécule d'hydrochlorothiazide selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Hydrochlorothiazide 25 mg	27	40,9
Hydrochlorothiazide 12,5 mg	37	56,1
Hydrochlorothiazide 6,25 mg	2	3
Total	66	100,0

Ce tableau montre que l'hydrochlorothiazide est enregistré au Mali aux dosages 25 mg, 12,5 mg et 6,25 mg avec des taux respectifs 40,9 %; 56,1 % et 3 %.

Tableau XV : Fréquence d'enregistrement de la molécule du cefixime selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Céfixime 400 mg	11	18
Céfixime 40 mg	1	1,6
Céfixime 200 mg	26	42,6
Céfixime 100 mg	20	32,8
Céfixime 50 mg	3	4,9
Total	61	100,0

Le cefixime dosé à 200 mg est beaucoup plus enregistré au Mali que les autres dosages avec un taux de 42,6 %.

Tableau XVI: Fréquence d'enregistrement de la molécule d'Acide ascorbique selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Acide ascorbique 1g	22	37,9
Acide ascorbique 500 mg	4	6,9
Acide ascorbique 300 mg	1	1,7
Acide ascorbique 200 mg	17	29,3
Acide ascorbique 150 mg	2	3,4
Acide ascorbique 50 mg	12	20,7
Total	58	100,0

Ce tableau montre que l'acide ascorbique dosé à 1g était le plus représenté avec un taux de 37,9%.

Tableau XVII : Fréquence d'enregistrement de la molécule d'Atorvastatine selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Atorvastatine 20 mg	21	38,9
Atorvastatine 40 mg	9	16,7
Atorvastatine 10 mg	16	29,6
Atorvastatine 5 mg	8	14,8
Total	54	100,0

La molécule d'Atorvastatine était dosée le plus souvent à 40 mg avec un taux de 16,7 % suivi des dosages 20 mg et 10 mg avec des taux respectifs de 38,9 % et 29,6 %.

Tableau XVIII : Fréquence d'enregistrement de la molécule d'oméprazole selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Oméprazole 40 mg	15	29,4
Oméprazole 20 mg	37	72,5
Total	51	100,0

Ce tableau montre que l'oméprazole était enregistré au Mali aux dosages 40 mg et 20 mg avec des taux respectifs de 29,4% et 72,5%.

Tableau IV : Fréquence d'enregistrement de la molécule de Tramadol selon le dosage

Dosage	Nombre	Pourcentage
Tramadol 37,5 mg	8	21 ,1
Tramadol 100 mg	14	36,8
Tramadol 50 mg	16	42,1
Total	38	100,0

Les molécules de tramadol étaient enregistrées aux dosages 100 mg, 50 mg et 37,5 mg avec des taux respectifs de 36,8 % ; 42,1 % et 21,1 %.

Commentaires et Discussion

6 Commentaires et discussion

6.1 Commentaires généraux

C'est une étude descriptive et analytique des molécules enregistrées au Mali. Cette étude a été faite en exploitant essentiellement la nomenclature 2018 des médicaments. Nous avons identifié au moins 100 principes actifs différents en forme et en dosage enregistrés au Mali. Seize (16) molécules différentes en forme et en dosage ont été sélectionnées pour cette étude en se basant sur les fréquences d'enregistrement. Aux seize molécules les plus enregistrées au Mali, a été ajouté le tramadol compte tenu de son usage abusif ces dernières années. Ces molécules étaient, par ordre décroissant de fréquence d'enregistrement, le paracétamol, l'amoxicilline, l'artéméther, l'amlodipine, l'ibuprofène, le métronidazole, le diclofénac, l'acide folique, la ceftriaxone, la ciprofloxacine, l'azithromycine, l'hydrochlorothiazide, l'acide ascorbique, le cefixime, l'atorvastatine et l'oméprazole. Le tramadol était la 21^{ème} molécule dans la liste des molécules les plus enregistrées.

6.2 Limites de l'étude

Notre étude présente des limites dans sa réalisation. En effet, cette étude est une première au Mali et n'a porté que sur 17 molécules parmi les centaines de molécules enregistrées en se basant essentiellement sur la forme galénique et le dosage des principes actifs. Les paramètres tels que la présentation, le prix, le pays d'origine ou le laboratoire demandeur n'ont pas été examinés au cours de ce travail.

6.3 Molécules les plus représentées au Mali

Les molécules fréquemment enregistrées appartenaient à la classe thérapeutique des antalgiques, des antipaludiques, des antihypertenseurs, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques et des vitamines. Les molécules les plus représentées étaient le paracétamol, l'amoxicilline, l'artéméther, l'amlodipine appartenant respectivement à la famille des antalgiques, des antibiotiques, des antipaludiques et des antihypertenseurs pour lesquelles le nombre de représentants était supérieur à 100. L'étude a montré que l'antibiotique le plus enregistré au Mali était l'amoxicilline.

6.4 Voie d'administration

Dans notre étude la voie orale a été la plus utilisée. La plupart des molécules étaient sous la forme galénique « comprimé, suspension orale et gélule ». Les formes gel, solution topique, ovule, pommade ophtalmique étaient faiblement représentées. Le taux élevé des formes orales pourrait s'expliquer par le fait qu'elles constituent 80% des formes pharmaceutiques au monde. [36]

6.5 Molécules en association ou non à d'autres principes actifs

Le but des associations de médicaments est de produire des interactions pharmaceutiques favorables, c'est-à-dire une synergie permettant d'augmenter l'efficacité et améliorer la tolérance tout en utilisant les doses les plus faibles possible. Notre étude relève que toutes les molécules étudiées étaient en association avec d'autres principes actifs. L'hydrochlorothiazide était la molécule la plus associée avec un taux de 100%, suivie de l'acide folique et de l'artéméther avec des taux respectifs de 93,7% et 79,1%. Ce résultat montre qu'aucun médicament contenant uniquement la molécule d'hydrochlorothiazide n'est enregistré au Mali bien qu'il en existe dans d'autres parties du monde dont le Burkina Faso (HYDROCHLOROTHIAZIDE NOVARTIS ACCESS 25 mg comprimé, B/100) [37]. Dans 21,1% des cas, le tramadol était en association seulement avec la molécule de paracétamol. L'amoxicilline était l'antibiotique le plus représenté au Mali associé à d'autres principes actifs dans 70,7% des cas. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que cette molécule est particulièrement utilisée en première intention pour la prise en charge des nombreuses infections. En effet, dans une étude qu'il a réalisée en 2019 et portant sur la prescription des antibiotiques au service de Réanimation CHU Gabriel Touré, Mr Narcisse a trouvé que l'association amoxicilline et acide clavulanique était la plus prescrite avec un taux de 34,4%. [38]

6.6 Dosage

Les dosages variaient d'une molécule à l'autre et selon la forme galénique. Le paracétamol et l'amoxicilline étaient plus enregistrés aux dosages 1g et 500 mg. Le dosage le plus rencontré pour le métronidazole, la ceftriaxone, l'azithromycine et la ciprofloxacine était 500 mg. Certaines molécules n'étaient disponibles au Mali que sous deux dosages. C'est le cas de l'amlodipine aux dosages 10 mg et 5 mg avec un taux de 53,1% pour le dernier. C'est le cas également de l'oméprazole enregistré aux dosages 20 mg et 40 mg avec une prédominance pour le premier dosage soit 72,5%. Trois dosages d'hydrochlorothiazide étaient enregistrés au Mali (25 mg, 12,5 mg et 6,25 mg) toujours en association avec des principes actifs tels que le candesartan, l'amlodipine, le captopril, le lisinopril, l'irbésartan. L'atorvastatine était disponible aux dosages 40 mg, 20 mg, 10 mg et 5 mg avec des taux respectifs de 16,7 %, 38,9 %, 29,6 % et 14,8%. Le dosage le plus élevé enregistré au Mali pour la molécule de tramadol était 100 mg et le plus faible 37,5 mg, ce dernier dosage étant retrouvé dans des associations avec le paracétamol. Le cefixime dosé à 200 mg était beaucoup plus enregistré au Mali que les autres dosages avec un taux de 42,6 %. Les dosages 100 mg, 400 mg ont été également

recensés pour le céfixime au cours de cette étude. Certaines molécules comme le diclofénac, la ciprofloxacine étaient retrouvées à des dosages divers en association avec d'autres principes actifs sous des formes galéniques orales, oculaires ou cutanés.

6.7 Possibilité de limitation de l'enregistrement

La décision de limiter ou non le nombre des AMM à délivrer pour un même équivalent pharmaceutique est envisageable, relève de chaque Etat et devra être prise en fonction de la situation locale.

Le nombre élevé de médicaments pour un même équivalent pharmaceutique peut nécessiter des moyens supplémentaires pour stocker et distribuer les médicaments de plusieurs titulaires d'autorisation. Cet état de fait rend complexe le travail des professionnels de santé en termes de choix de médicaments à prescrire pour les médecins et d'obligation de disposer de tous les similaires pour les pharmaciens des établissements grossistes et des officines. Cela induit une pression sur les pharmaciens et les prescripteurs et conduit parfois à des prescriptions non rationnelles. Par ailleurs, des moyens supplémentaires sont nécessaires de la part des autorités nationales de réglementation pharmaceutique pour évaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament présenté par plusieurs demandeurs.

Dans certains pays de la sous-région, la limitation de l'enregistrement de certaines molécules est en vigueur depuis au moins cinq (5) ans. C'est le cas du Sénégal, de la Guinée Conakry et du Burkina Faso qui ont déjà pris la décision de limiter l'enregistrement des produits interchangeables. Dans ces pays, la décision de limiter a été prise par la commission des AMM puis notifiée aux laboratoires pharmaceutiques demandeurs d'AMM (responsables et représentants) par la Direction de la Pharmacie et du Médicament à la faveur d'une Lettre Circulaire d'information [39 ; 40 ;41]. C'est ainsi qu'au Sénégal, l'enregistrement a été suspendu jusqu'à nouvel ordre pour les molécules telles que l'amoxicilline sous forme de suspension buvable et de gélules, l'association amoxicilline/acide clavulanique sous forme de sachet, l'atorvastatine sous forme comprimé aux dosages 10 mg et 20 mg, l'amlodipine aux dosages 5 mg et 10 mg, l'azithromycine aux dosages 250 mg et 500 mg sous la forme comprimé, la carbocystéine sous forme sirop à 2% et 5% [41]. De même en Guinée Conakry, l'enregistrement a été arrêté pour plusieurs molécules notamment l'amoxicilline 500 mg et 1000 mg sous forme de suspension buvable et de gélules, l'association amoxicilline/acide clavulanique sous forme de sachet, l'artémether 40 mg et 80mg sous forme injectable, l'association arthémether/luméfantine sous forme comprimé aux dosages 80mg/480mg, 40mg/240mg et 20 mg/120 mg, le diclofénac 100 mg, 75 mg et 25 mg sous les formes galéniques

suppositoires, injectables et comprimés, l'ibuprofène 400 mg comprimé, métronidazole 500 mg, 250 mg et 125 mg sous forme de suspension buvable et comprimé, paracétamol à différents dosages sous forme de suspension buvable et comprimé, les associations de paracétamol avec l'ibuprofène, le diclofénac et le tramadol sous la forme comprimé et sirop, l'oméprazole 20 mg gélule et la carbocystéine sous forme sirop à 2% et 5% [ref]. Les résultats de notre étude montrent que les dix-sept molécules analysées avaient beaucoup d'équivalents pharmaceutiques au Mali. Les molécules les plus représentées étant le paracétamol, l'amoxicilline, l'artéméther, l'amlodipine pour lesquelles le nombre de représentants était supérieur à 100. Ces résultats montrent que l'enregistrement de ces molécules peut être suspendu à titre temporaire. Toutefois, il convient de ne pas perdre de vue certains critères avant de procéder à la limitation du nombre d'AMM d'une molécule donnée. En effet, la limitation d'AMM peut entraîner des difficultés, entre autres, dans : i) *la négociation des prix des médicaments s'il n'y a pas de concurrence entre plusieurs titulaires d'un même équivalent thérapeutique* ; ii) *la stimulation de l'économie locale du pays du fait de l'absence de plusieurs titulaires d'AMM* ; iii) *le respect de la réglementation ainsi que la performance du fournisseur quand une seule marque est autorisée surtout dans le cas d'un médicament essentiel* ; iv) *la disponibilité des médicaments avec un risque de rupture de stock du fait d'un monopole pour un titulaire d'AMM* ; v) *l'amélioration de la qualité des médicaments*.

Par ailleurs, lorsqu'un Etat décide de limiter ou non le nombre des autorisations délivrées, les critères d'obtention de ces AMM ou de sélection devront être publiés et les raisons de rejet devront être communiquées notamment dans un souci de transparence. Des activités de surveillance du marché doivent être effectuées pour suivre la mise en place effective des produits dans le pays en vue d'empêcher les laboratoires dont les produits sont enregistrés d'avoir un certain monopole sur le territoire.

Proposition de limitation d'enregistrement de certaines molécules

Au regard des résultats obtenus, nous proposons, à l'instar du Sénégal, de la Guinée (Conakry) et du Burkina Faso, de suspendre momentanément l'enregistrement au Mali des molécules ayant fait l'objet de cette étude.

Pour ce faire, une note de service de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) ou une décision du ministre en charge de la santé pourrait servir d'acte de matérialisation de la mesure. Par la suite, les laboratoires et autres parties prenantes seront informés de ladite mesure et des activités de surveillance du marché seront initiées pour suivre et évaluer son impact sur l'approvisionnement du pays en ces produits.

Conclusion et Recommandations

7 Conclusion et Recommandations

7.1 Conclusion

L'analyse de la situation des molécules enregistrées au Mali a permis d'identifier les molécules interchangeables les plus représentées. Elles appartenaient à six classes thérapeutiques à savoir les antalgiques, les antipaludiques, les antibiotiques et les antihypertenseurs, la classe des antibiotiques étant la plus représentée. L'étude a montré que certaines molécules avaient plus de cent (100) représentants différents en forme et en dosage notamment le paracétamol, l'amoxicilline, l'artéméther et l'amlodipine. L'existence de nombreux critères pour limiter l'enregistrement des médicaments a été mise en évidence au cours de cette étude. Les résultats montrent que la limitation est envisageable, qu'elle relève de chaque Etat, doit être fonction de la situation locale. La décision de limiter doit tenir compte des critères visant à éviter les risques de ruptures de stock du fait du monopole pour un titulaire d'AMM et à garantir la qualité des médicaments. Cette étude a abouti à une proposition concrète, celle de la suspension temporaire de l'enregistrement des molécules étudiées. La décision de suspension pourrait être matérialisée par une note de service ou une décision du ministre en charge de la santé.

7.2 Recommandations :

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations ci-après :

➤ ***Au département de la santé***

- Prendre un acte pour suspendre temporairement l'enregistrement des molécules analysées.
- ***A la Direction de la Pharmacie et du Médicament***
- Renforcer la formation continue sur l'utilisation rationnelle du médicament ;
- Poursuivre les investigations en prenant en compte les paramètres telles que la présentation, l'origine des molécules ;
- évaluer l'impact de la limitation de l'enregistrement des molécules sur l'approvisionnement du pays.

Références

8 Références

1. Décret n°04-557/P-RM du 01 Décembre 2004 instituant l'AMM des médicaments à usage Humain et Vétérinaire.
2. Arrêté 05-2203/MS-MEP-SG du 20 septembre 2005 déterminant les modalités d'AMM des médicaments à usage humain.
3. Arrêté n°05-2440/MS-MEF-MEP/SG du 12 Octobre 2005.
4. Lettre n°1544/MSHP-SG-DPM du 15 Octobre 2015 de la DPM du Mali ;
5. AMM des médicaments multisources : manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique (ARP) (OMS, 2008)
6. Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004, JOCE L 136, 30 avril 2004
7. FDA Again Warns, a Generic Maker About Conditions at Its Plants, New York Times, 15 avril 2010.
8. Notice of concern, Organisation mondiale de la santé, 12 septembre 2008 ;
9. Compte rendu de la session de la commission nationale des AMM des 19-20 octobre 2016
10. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Comment élaborer et mettre en œuvre une politique pharmaceutique nationale ? - Perspective politique de l'OMS sur les médicaments, No. 06 Janvier 2003.
11. Politique Pharmaceutique Nationale du Mali 02 août 2012 ; 6p, 8p.
12. Joël Keravec, MSH/RPM Plus/GDF. Assurance qualité des médicaments-Atelier sur la gestion des achats et de l'approvisionnement des médicaments pour les pays d'Afrique francophone-Accra, Ghana. 15-20 Janvier 2006.
13. UEMOA. Ouagadougou. Les annexes au règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats membres de l'UEMOA. Annexes au règlement N° 06 2010 CM UEMOA, octobre 2010. Ouagadougou : UEMOA, 2010 ; 20 ; 23p.
14. La mention « surdosage = danger » sera obligatoire sur les boîtes de paracétamol - Disponible sur https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/07/09/la-mention-surdosage-danger-sera-obligatoire-sur-les-boites-deparacetamol_5487184_1650684.html, consulté le 07 novembre 2020.

15. Danel V. « Intoxication aiguë par le paracétamol ». In : Carli P. Protocoles 2004 - Urgences, plans et schémas thérapeutiques. Éditions Scientifiques L, 2004, 193-195.
16. Vale J.A., Kulig K., American Academy of Clinical Toxicology (en), European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, « Position paper: gastric lavage », J. Toxicol. Clin. Toxicol., vol. 42, no 7, 2004, p. 933-43 (PMID 15641639)
17. « *ADVIL 400 mg - EurekaSante.fr par VIDAL* » [archive], sur *Eurekasante.fr par Vidal*, consulté le 11 novembre 2020.
18. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3391-DICLOFENAC-MYLAN-gel.html>, consulté le 13 novembre 2020.
19. Disponible sur <https://www.vidal.fr/substances/6757/diclofenac> consulté le 13 novembre 2020.
20. <https://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1236.pdf> [archive], consulté le 11 novembre 2020.
21. Disponible sur <https://www.antibiotique.eu/leur-fabrication.html>, consulté le 11 novembre 2020.
22. JG Wang, « *A combined role of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in stroke prevention* », Vascular health and risk management, vol. 5, 2009, p. 593-605. (PMID 19688100)
23. « *Amlodipine Besylate* » [archive], The American Society of Health-System Pharmacists, consulté le 11 novembre 2020.
24. <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/cipro> consulté le 11 novembre 2020.
25. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/artemether> consulté le 11 novembre 2020.
26. <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9tronidazole> consulté le 11 novembre 2020.
27. https://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_B9 consulté le 11 novembre 2020.
28. Zmax SRmc azithromycine, dihydrate d'Antibactérien. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). Association des pharmaciens du Canada. Juillet 2010. consulté le 11 novembre 2020.
29. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/hydrochlorothiazide-1798.html> consulté le 11 novembre 2020.

30. [vidal.fr/medicaments/substances/acide-ascorbique-](http://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-ascorbique-2020.26.html#:~:text=Acide%20ascorbique%20%3A%20M%C3%A9canisme%20) consulté le 12 novembre 2020. [26.html#:~:text=Acide%20ascorbique%20%3A%20M%C3%A9canisme%20](http://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-ascorbique-2020.26.html#:~:text=Acide%20ascorbique%20%3A%20M%C3%A9canisme%20) consulté le 12 novembre 2020.
31. <https://www.google.com/search?q=m%C3%A9canisme+d%27action+de+1%27atorvastatine&oq=mecanisme+d%27action+de+ato&aqs=chrome.2.69i57j0i22i30l2j0i10i22i30.22582j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8> consulté le 12 novembre 2020.
32. <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/apo-omeprazole>. consulté le 13 novembre 2020.
33. <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/auro-cefixime>, consulté le 13 novembre 2020
34. <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/tramadol/>. consulté le 13 novembre 2020.
35. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02445510/document>. Enregistrement, maintien et retrait des médicaments essentiels dans les pays émergents : de l'obtention au retrait de l'AMM Sawsen Hamimed consulté le 13 novembre 2020.
36. eurekasante.vidal.fr. consulté le 13 novembre 2020.
37. Nomenclature nationale 2020 des spécialités pharmaceutiques et médicaments génériques autorisés au Burkina Faso.
38. T Y Narcisse. Prescription des antibiotiques au service de réanimation polyvalente du CHU-Gabriel Touré. THESE DE MEDECINE, MALI-BAMAKO : Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako, 2018.
39. Lettre N°2014-1014/MS/SG/DPML/DRLP/SHPS/DD (date non précisée) de la DPM du Burkina Faso.
40. Lettre N°2014-1230/MS/SG/DPML/DRLP/SHPS/DD du 08 décembre 2014 de la DPM du Burkina Faso.
41. Lettre circulaire N°2048/MSAS/DGS/DPM/DIRC du 09 juillet 2015 de la DPM du Sénégal. <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/auro-cefixime> 12 novembre 2020



ANNEXES

9 ANNEXES

9.1 Annexe I

Chronogramme

Période	Durée	Activités
Janvier	1 Mois	Choix du sujet et élaboration du protocole de thèse
Février	1 Mois	Pré-test de la fiche/validation
Avril- Juillet	4 Mois	Exploitation de la nomenclature
Août - Septembre	2 Mois	Analyse des données et rédaction de la thèse
Octobre-Janvier	6 Mois	Correction de la thèse
Février-Avril	2 Mois	Finalisation du document et soutenance

9.2 Annexe II

Fiche de collecte des données

N°	Désignation des produits				Fréquence
	Nom	Dosage	Forme	Présentation	
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					

9.3 Annexe III

Fiche signalétique

Nom : MINTA

Prénoms : Fatoumata Mama

Titre de la thèse : Évaluation de la situation des molécules enregistrées au Mali.

Année : 2020-2021

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto – Stomatologie et de la Faculté de Pharmacie.

Secteur d'intérêt : réglementation pharmaceutique, santé publique

Résumé :

Ce travail avait pour objectif d'étudier la limitation de l'enregistrement des molécules interchangeables au Mali. Nous avons effectué une étude transversale prospective de janvier 2020 à janvier 2021 en exploitant la nomenclature 2018 des médicaments autorisés au Mali. Les possibilités de limitation de l'enregistrement de certaines molécules interchangeables ont été examinées au cours de cette étude. Il ressort de l'analyse de la situation des molécules enregistrées que sur 100 molécules, 16 étaient représentées plus de cinquante fois dont la plupart appartenaient à la classe thérapeutique des antibiotiques avec un taux de 35,3%. Cette classe était suivie de celle des AINS, des anti-hypertenseurs et des antalgiques avec un taux de 12% chacune. Le paracétamol, l'amoxicilline, l'artéméther et l'amlodipine étaient les molécules les plus enregistrées avec plus de 100 représentants différents en forme et en dosage. La plupart de ces molécules étaient disponibles sous des formes galéniques pour administration orale. Les dosages variaient d'une molécule à l'autre et selon la forme galénique. L'étude a montré que la limitation de l'enregistrement des molécules était basée sur différents critères et relève de chaque Etat en fonction de la situation locale. Il ressort de cette étude que certains pays tels que le Sénégal, la Guinée Conakry et le Burkina Faso ont tenté cette expérience depuis au moins cinq (05) ans. Au regard des résultats obtenus et à l'instar d'autres pays, la suspension temporaire de l'enregistrement des molécules étudiées a été proposée en tenant compte des critères visant à éviter les risques de ruptures de stock du fait du monopole pour un titulaire d'AMM et à garantir la qualité des médicaments.

Mots clés : Enregistrement, limitation, molécules interchangeables, Mali.

Serment de Galien

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

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;
- Que je sois couvert d'opprobres et de mépris de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !!!