

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

République du Mali

**FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)**



**Université des Sciences, des Techniques et des  
Technologies de Bamako**



**Année universitaire : 2019-2020**

**Thèse N° : .....**

**Contrôle qualité des médicaments  
produits au Mali**

Présentée et soutenue publiquement le 13/02/21, devant  
la Faculté de Pharmacie

**Par : M. Aly TEMBELY**

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

**Jury**

**Président : Pr. Elimane MARIKO**

**Membres : Dr. Dalané Bernadette COULIBALY SAYE**

**Dr . Ousmane DEMBELE**

**Co-Directeur : Dr. Hamadoun Abba TOURE**

**Directeur : Pr. Bénéît Yaranga KOUMARE**

**DEDICACES**  
**ET**  
**REMERCIEMENTS**



*Je dédie ce travail*

*A ALLAH LE TOUT PUISSANT.*

*Oh ! Mon seigneur, Tu m'as fait trébucher pour me permettre de  
mieux*

*Apprécier ta grandeur.*

*Gloire à Toi ! Nous n'avons dû savoir que ce que Tu nous as appris.*

*Certes c'est Toi L'Omniscient, Le Sage.*

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur  
tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,*

*Parce qu'il est impossible de trouver les mots justes qui peuvent  
exprimer mon amour, et*

*ma reconnaissance pour vous.*

*A mon père, mon ami de tout le temps, celui qui me donne des  
conseils et m'encourage. Que Dieu te donne longue vie dans la  
santé. Ce travail est le tien.*

*A ma mère, à la plus douce et la plus merveilleuse.*

*A toi qui m'a tout donné sans compter.*

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ;  
l'amour, le dévouement.*

*Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens pharmacien.*

*J'implore Dieu pour qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te  
récompenser, car j'aurais encore besoin de ton amour.*

*Ton amour, ta générosité, tes prières ont été pour moi un grand  
soutien tout au long de mes études.*

*A mes frères (TEMBELY Brahima et TEMBELY Karim) vous avez été  
comme un père pour moi, à travers vos conseils et vos  
attachements à mes études.*

*Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.*



*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience.*

*A mon frère (Ambaba) et ma sœur (Abiba), mes belles sœurs (Korka, Oumou et Justine) et mon cousin (Ogobara dit Siguí) pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,*

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.*

*Je voudrai exprimer ma reconnaissance envers ma tendre épouse Mariam Ouloguem, qui m'a apporté son soutien moral et intellectuel tout long de ma démarche.*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,  
Merci d'être toujours là pour moi.*

## Remerciements

Avec ces quelques mots s'achève un travail de longue durée, qui m'a porté une expérience plus que fructueuse aussi bien dans le domaine d'analyse des médicaments que sur le plan contrôle de qualité des médicaments. Le moment est venu pour moi de remercier tous ceux qui m'ont permis et aidé à la réalisation de cet ouvrage.

Mes remerciements vont tout d'abord à notre DIEU « Omnipotent le tout puissant, Omniscient qui sait tous » pour la force, la volonté, la santé et la patience qu'Il m'a données durant toutes ces années d'études.

Je tiens dans un premier temps à remercier le Professeur Benoît Yaranga KOUMARE, Directeur de cette thèse, d'avoir mis à ma disposition sa pleine disponibilité, son inspiration, son temps et réuni les moyens nécessaires pour la réalisation de ce travail. Je le remercie pour la confiance accordée en me confiant ce sujet, vos conseils, recommandations m'ont été d'une réelle motivation ; sans vous, cette thèse n'aurait jamais vu le jour. Soyez assuré de notre profond respect.

Je suis particulièrement redevable à Dr Seydou COULIBALY, Directeur General Adjoint du LNS. Je le remercie pour son aide, le suivi interrompu, pour ses conseils, son appui tout au long de ce travail. Qu'il soit chaleureusement remercié de m'avoir fourni des documents nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

J'aimerais adresser un remerciement particulier à Dr COULIBALY Dalané Bernadette pour tout son support durant toute la réalisation de ce mémoire par ses conseils judicieux qui m'ont appris la patience, sa disponibilité et pour les précieuses informations qu'elle m'a prodigué avec intérêt et compréhension.

Je remercie Dr Hamadoun Abba TOURE pour tout son soutien et les orientations durant ce moment de travail, pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Je remercie aussi Dr Ousmane DEMBELE pour son intervention ses écrits, ses conseils et ses critiques ont guidé mes réflexions. Il a accepté de me rencontrer et de répondre à mes questions durant mes recherches.

Mes remerciements s'étendent également aux Dr Bakary CISSE, Dr Tidiane DIALLO, Dr Cheick COULIBALY, pour leurs qualités et leurs savoir-faire dans leurs domaines respectifs, qui m'ont beaucoup aidé dans la réalisation de ce travail, auprès desquels j'ai trouvé l'accueil chaleureux, l'aide et l'assistance dont j'avais besoin. Je n'ai pas de mots pour vous remercier.



Je remercie aussi Dr Ousmane KODIO, qui m'a accordé tout son temps pour mener ce travail par sa participation et l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

J'exprime toute ma reconnaissance et gratitude à l'administration et à l'ensemble du personnel du Laboratoire National de la Santé, pour leurs efforts afin de m'avoir garanti l'aboutissement de ce travail.

J'adresse aussi mes vifs remerciements aux membres du jury pour avoir bien voulu examiner et juger de ce travail.

Je voudrais exprimer une fois de plus ma reconnaissance envers les amis et collègues qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Je remercie encore plus mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi, pour leur amour, leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique. Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier. Vous m'avez comblé avec tendresse et affection tout au long de mon parcours. Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le Tout Puissant vous donner la santé, le bonheur et une longue vie pieuse afin que je puisse vous combler à mon tour.

Je remercie mes frères, sœurs mes tantes, mes cousins, cousines, mes belles sœurs, mes oncles, mes nièces et mes neveux pour leur encouragement.

Je remercie très spécialement mes frères Brahima et Karim TEMBELY qui ont toujours été là pour moi. Le moment est venu pour vous rendre grâce, les mots me manquent pour vous qualifier. Ce travail est le vôtre.

Enfin, je remercie Dr Modibo TELLY, la promotion Moussa Arama, tous mes Amis, mes camarades pour votre sincère amitié et confiance, et à qui je dois ma reconnaissance et mon attachement. Tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réussite de ce travail et qui n'ont pas pu être cités, qu'ils trouvent ici l'expression de mes franches remerciements reconnaissances.

# Hommage aux membres du jury

**A notre Maître et Président du Jury :**

**Professeur Elimane MARIKO**

- ✓ **Professeur titulaire de Pharmacologie à Faculté de Médecine d'Odonstomatologie et à la Faculté de Pharmacie ;**
- ✓ **Colonel-major des forces armées du Mali de la défense et des anciens combattants à la retraite ;**
- ✓ **Ancien Coordinateur de la cellule sectorielle VIH/SIDA au Ministère de la défense et des anciens combattants ;**

**Honorable maître**

Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse.

Toutes les dédicaces à votre endroit ne sauraient suffire pour vous exprimer aujourd'hui toute notre reconnaissance. Nous avons bénéficié de votre enseignement clair et précis. Nous sommes très heureux d'être comptés parmi vos élèves. Votre générosité, votre modestie, votre rigueur et amour du travail bien fait font de vous un maître exemplaire et reconnu de tous.

L'occasion nous est donnée d'exprimer notre profonde gratitude.

**A notre Maître et Co-Directeur de Thèse**

**Dr Hamadoun Abba TOURE**

✓ **Dr en Pharmacie**

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

**Cher maître**

Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

**A notre maître et juge**

**Dr Ousmane DEMBELE**

- ✓ **Docteur en Pharmacie ;**
- ✓ **Maitre-assistant de Chimie Thérapeutique à la faculté de pharmacie ;**
- ✓ **Chef de service de contrôle qualité des médicaments au Laboratoire National de la Santé.**

**Cher maître**

Nous ne cesserons jamais de vous témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail dès son début mais aussi pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations.

Veillez recevoir cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.



**A notre maître et juge**

**Dr Dalané Bernadette COULIBALY SAYE**

✓ **Dr en Pharmacie**

✓ **Assistante en Chimie Analytique à la Faculté de Pharmacie.**

**Chère maître**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos qualités humaines et intellectuelles, votre disponibilité et votre simplicité font de vous un exemple.

Je vous prie de croire, Docteur, à l'expression de ma considération distinguée.

**A notre maître et directeur de thèse**

**Professeur Benoît Yaranga KOUMARE**

- ✓ **Pharmacien, Professeur titulaire de chimie Analytique/Bromatologie à l'USTTB ;**
- ✓ **Chef de DER des sciences du médicament à la faculté de Pharmacie de Bamako (FAPH) ;**
- ✓ **Directeur General du Laboratoire National de la Santé de Bamako ;**
- ✓ **Spécialiste en Assurance Qualité et Contrôle de Qualité des Médicaments / en Pharmacothérapie (prescription rationnelle des médicaments) et en neuropharmacologie ;**
- ✓ **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des Médicaments au Mali (CNAMM) ;**
- ✓ **Expert-Qualité du comité régional du médicament vétérinaire au sein de l'UEMOA ;**
- ✓ **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;**
- ✓ **Vice-président du forum pour la Qualité des Médicaments en Afrique (AMQF) au sein de l'Union Africaine ;**
- ✓ **Médaillé, chevalier du Mérite de la Santé au Mali.**

**Cher maître**

Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre investissement dans ce travail et pour la confiance que vous m'avez témoignée en me permettant de traiter ce sujet de thèse.

Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence, votre pragmatisme et surtout vos qualités humaines m'ont beaucoup marqués.

Nous sommes fiers d'avoir bénéficié de votre formation.

Nous garderons de vous le souvenir d'un excellent maître, d'un professionnel digne de respect

et de considération.

Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles.

Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Veillez recevoir, cher maître, l'expression de ma profonde considération.

## Table des matières

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. INTRODUCTION .....                                                         | 2  |
| A. Objectifs .....                                                            | 5  |
| 1 Objectif général .....                                                      | 5  |
| 2 Objectifs spécifiques .....                                                 | 5  |
| II. GENERALITES .....                                                         | 7  |
| 1 Présentation sommaire du Mali et laboratoires.....                          | 7  |
| a. Mali .....                                                                 | 7  |
| b. Laboratoire National de la Santé (LNS) .....                               | 7  |
| c. Unités de production pharmaceutiques au Mali .....                         | 10 |
| i. BioMed MALI S.A .....                                                      | 10 |
| ii. Humanwell Pharma Mali S.A.....                                            | 10 |
| 2. Politique Pharmaceutique Nationale du Mali .....                           | 11 |
| a. Objectif General .....                                                     | 11 |
| b. Objectifs Spécifiques .....                                                | 11 |
| c. Cadre stratégique.....                                                     | 12 |
| d. Orientation .....                                                          | 12 |
| 3. Généralité sur les médicaments .....                                       | 13 |
| 3.1 Concept général .....                                                     | 13 |
| 3.1.1 Définition d'un médicament.....                                         | 13 |
| 3.1.2 Les différentes Catégories de médicaments .....                         | 13 |
| 3.1.3 Etapes de développement d'un médicament, Préparation du médicament..... | 13 |
| a. Etapes de développement d'un médicament.....                               | 13 |
| b. Préparation du médicament .....                                            | 15 |
| 3.1.4 Composition d'un médicament.....                                        | 15 |
| a. Principe Actif .....                                                       | 15 |
| b. Excipient .....                                                            | 15 |
| c. Le conditionnement.....                                                    | 15 |
| ✓ Intérêt du conditionnement .....                                            | 15 |
| ✓ Le conditionnement primaire contient le produit .....                       | 16 |
| ✓ Le conditionnement secondaire protège le primaire.....                      | 16 |
| 3.1.5 La date de péremption .....                                             | 16 |
| 3.1.6 Emballage et notice de médicament .....                                 | 16 |
| 3.1.7 Dénomination Commune Internationale .....                               | 16 |
| 3.1.8 Médicament générique.....                                               | 17 |

|          |                                                                      |                                    |
|----------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 3.1.9    | Médicament de marque ou médicament de spécialité.....                | 17                                 |
| 3.1.10   | Médicament traditionnel (définitions, composante).....               | 17                                 |
| a.       | Médecine traditionnelle.....                                         | 17                                 |
| b.       | Médicaments à base de plantes.....                                   | 17                                 |
| c.       | Plantes.....                                                         | 17                                 |
| d.       | Matières végétales.....                                              | 18                                 |
| e.       | Produits finis à base de plantes.....                                | 18                                 |
| 3.1.11   | Fabrication.....                                                     | 18                                 |
| 3.1.12   | Production.....                                                      | 18                                 |
| 3.1.13   | La contrefaçon médicament contrefait ou falsifié.....                | 18                                 |
| 3.1.14   | Autorisation de Mise sur le Marché des produits.....                 | 19                                 |
| 3.1.15   | Liste des productions des unités de productions.....                 | 20                                 |
| 3.2      | Généralité sur le contrôle qualité des médicaments.....              | 23                                 |
| 3.2.1    | Assurance qualité des médicaments.....                               | 23                                 |
| 3.2.2    | Bonnes Pratiques de Fabrication.....                                 | 24                                 |
| 3.2.3    | Contrôle de la qualité des médicaments.....                          | 24                                 |
| 3.2.5    | Les normes.....                                                      | 25                                 |
| 3.2.6    | Echantillonnage.....                                                 | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 3.2.7    | La physico-chimie des médicaments.....                               | 25                                 |
| 3.2.8    | Spectrophotométrie UV visible.....                                   | 25                                 |
| 3.2.9    | Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.....               | 25                                 |
| 3.2.10   | Le potentiel Hydrogène.....                                          | 26                                 |
| 3.2.11   | Densimétrie.....                                                     | 26                                 |
| 3.2.12   | Teneur en eau.....                                                   | 26                                 |
| 3.2.13   | Microbiologie des médicaments.....                                   | 26                                 |
| 3.2.13.1 | Normes de qualité microbiologique.....                               | 27                                 |
| 3.2.13.2 | Les moisissures et les levures.....                                  | 27                                 |
| 3.2.13.3 | Bactérie.....                                                        | 27                                 |
| 3.2.13.2 | <i>Escherichia Coli</i> producteur de Shigatoxines.....              | 28                                 |
| 3.2.13.5 | <i>Staphylococcus aureus</i> et entérotoxines staphylococciques..... | 28                                 |
| 3.2.13.6 | <i>Salmonella</i> spp.....                                           | 28                                 |
| 4        | Etudes monographiques.....                                           | 29                                 |
| 4.1      | HEPATISANE.....                                                      | 29                                 |
| 4.2      | LAXA CASSIA.....                                                     | 30                                 |
| 4.3      | MALARIAL.....                                                        | 31                                 |
| 4.4      | GASTROSEDAL.....                                                     | 32                                 |

|       |                                                            |    |
|-------|------------------------------------------------------------|----|
| 4.5   | BALEMBO .....                                              | 33 |
| 4.6   | MORINGA .....                                              | 33 |
| 4.7   | SPIRULINE .....                                            | 34 |
| 4.8   | SERUM GLUCOSE 10%.....                                     | 35 |
| 4.9   | SERUM GLUCOSE 5 %.....                                     | 36 |
| 4.10  | SERUM SALE.....                                            | 37 |
| 4.11  | RINGER LACTATE .....                                       | 38 |
| 4.12  | CARBOCISTEINE 2% .....                                     | 39 |
| 4.13  | PARACETAMOL SIROP .....                                    | 39 |
| 4.14  | IBUPROFENE SIROP .....                                     | 41 |
| III.  | METHODOLOGIE.....                                          | 43 |
| 1.    | Lieu .....                                                 | 43 |
| 2.    | Durée et type d'étude .....                                | 43 |
| 3.    | Echantillonnage.....                                       | 43 |
| 4.    | Critère d'inclusion : .....                                | 43 |
| 5.    | Critère de non inclusion :.....                            | 43 |
| 6.    | Méthodes et matériel.....                                  | 44 |
| 6.1   | Le petit matériel .....                                    | 44 |
| 4.2   | Les réactifs utilisés.....                                 | 45 |
| 4.3   | Evaluation de la qualité des laboratoires fabricants ..... | 46 |
| 5     | Paramètres physico-chimique .....                          | 47 |
| 5.1   | Aspect visuel.....                                         | 47 |
| 5.2   | Teneur en eau .....                                        | 47 |
| 5.3   | Teneur en cendre chlorhydrique .....                       | 47 |
| 5.4   | Densimétrie .....                                          | 47 |
| 5.5   | Désagrégation des gélules.....                             | 48 |
| 5.6   | Identification du médicament .....                         | 48 |
| 5.6.1 | Spectrophotométrie UV visible .....                        | 48 |
| 5.6.2 | Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier .....    | 49 |
| 5.6.3 | Test colorimétrique .....                                  | 49 |
| 5.7   | Uniformité de masse .....                                  | 49 |
| 5.8   | Volume moyen.....                                          | 50 |
| 5.9   | Détermination du pH .....                                  | 50 |
| 6     | Contrôle microbiologique de certains produits.....         | 50 |
| 6.1   | Promotion de la croissance .....                           | 50 |
| 6.2   | Validation de la méthode .....                             | 50 |

|     |                                       |    |
|-----|---------------------------------------|----|
| 6.3 | La réalisation du test principal..... | 51 |
| 7   | Aspect éthique.....                   | 52 |
| 8   | Résultats .....                       | 54 |
| 9   | Commentaires et discussion.....       | 61 |
| 10  | Conclusion et recommandations .....   | 65 |
| 11  | Bibliographie : .....                 | 67 |

## Table des figures :

|                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Laboratoire National de la Santé (Laboratoire microbiologie à gauche et laboratoire de contrôle qualité des médicaments à droite)..... | 9  |
| Figure 2: les différentes étapes de développement d'un médicament .....                                                                           | 14 |
| Figure 3 : Quelques matériels utilisés en physicochimie. ....                                                                                     | 45 |
| Figure 4 : Quelques milieux de culture en microbiologie.....                                                                                      | 46 |
| Figure 5 : appareil de désagrégation (Source LNS-Labo-médicament) .....                                                                           | 48 |
| Figure 6 : Schéma de réalisation du test microbiologique (schéma à adapter à la méthodologie).....                                                | 52 |
| Figure7: Culture d' <i>Escherichia coli</i> sur la gélose Mc conkey. ....                                                                         | 59 |
| a. Annexe .....                                                                                                                                   | 70 |

## Table des tableaux

|                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Liste des produits injectables .....                                                                                                   | 20 |
| Tableau 2 : liste des sirops .....                                                                                                                 | 21 |
| Tableau 3 : liste des Solutions.....                                                                                                               | 21 |
| Tableau 4 : liste des Consommables .....                                                                                                           | 21 |
| Tableau 5 : liste des Comprimés .....                                                                                                              | 22 |
| Tableau 6 : liste des Gélules.....                                                                                                                 | 23 |
| Tableau 7 : liste des Sachets.....                                                                                                                 | 23 |
| Tableau 8 : Spécifications des échantillons. ....                                                                                                  | 44 |
| (Source : Pharmacopée Européenne ,4ème édition, 2002.) .....                                                                                       | 50 |
| Tableau 9 : les unités officielles du Mali. ....                                                                                                   | 54 |
| Tableau 10 : Répartition des médicaments selon leur appartenance MTA ou moderne .....                                                              | 54 |
| Tableau 11: Tableau d'analyse des paramètres physico-chimiques. ....                                                                               | 54 |
| Tableau 12 : Uniformité de masse et de volume moyen.....                                                                                           | 56 |
| Tableau 13 : Les valeurs de teneur en eau et de cendre des médicaments. ....                                                                       | 57 |
| Tableau 14: Dénombrement et conformité des germes totaux aérobies .....                                                                            | 57 |
| (USP. 33(2) Second Interim Revision Announcement: MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: ACCEPTANCE CRITE. Official May 1, 2009)..... | 57 |
| Tableau 15: Résultat des germes spécifiques recherchés avec leurs critères d'acceptabilités. ....                                                  | 58 |
| Tableau 16 : Pourcentage de conformité microbiologique des produits.....                                                                           | 58 |

## **La liste des abréviations**

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique ;  
**BPAP** : Bonnes Pratiques Agricoles et les Bonnes Pratiques de Récolte ;  
**CCP** : Certificat Complémentaire de Protection ;  
**CH** : Colite Hémorragique ;  
**CFA** : Communauté Financière Africaine ;  
**DCI** : Dénomination Commune Internationale ;  
**FTIR** : La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier ;  
**MTA** : Médicament Traditionnel Amélioré ;  
**MEG** : Médicament Essentiel Générique ;  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé ;  
**PPN** : Politique Pharmaceutique Nationale ;  
**PRODESS** : Programme de Développement Sanitaire et Social ;  
**PTT** : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique ;  
**SCRI** : Substances chimiques internationales de référence ;  
**SE** : Entérotoxines Staphylococciques ;  
**SHU** : Syndrome Hémolytique et Urémique ;  
**SST3** : Système de Sécrétion de Type 3 ;  
**STEC**: Shiga-toxine producing E. coli;  
**UMPP** : Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques ;  
**UVC** : Unité de Vente Consommateur ;  
**WHA**: World Health Assembly ;  
**VTEC**: Verotoxine E. coli ;  
**XLD** : Xylose-Lysine –Desoxycholate ;

# INTRODUCTION

## **I. INTRODUCTION**

Selon les travaux de recherche menés par l'OMS en 2017, un médicament sur dix en circulation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire est, soit de qualité inférieure, soit falsifié. Cela signifie que les patients prennent des médicaments qui ne peuvent ni prévenir, ni traiter la maladie. Les produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés peuvent aussi entraîner de graves maladies voire des décès. (1)

Dans les pays industrialisés, la contrefaçon de médicament est en faible proportion de par des réglementations et des contrôles efficaces. Dans les pays en développement, notamment en Afrique, Asie, Amérique latine et dans les anciennes républiques soviétiques, la contrefaçon peut représenter de 10 à 30% des médicaments vendus (2). Non seulement les médicaments de qualité inférieure ou falsifiés ont un impact tragique sur les patients pris individuellement et leurs familles, mais ils représentent aussi une menace en termes de résistance aux antimicrobiens. (1)

Un grand nombre de ces produits, tels que les antibiotiques, sont vitaux pour la survie et le bien-être des populations

Aujourd'hui, la contrefaçon représenterait 10% du marché mondial, un médicament vendu sur deux est une contrefaçon et 62% des médicaments vendu sur Internet sont des médicaments contrefaits. (3)

Selon une récente étude de l'OMS seuls 58 % des médicaments à base de chloroquine testés avaient une teneur acceptable en chloroquine et 25 % donnaient des résultats acceptables lors des tests de dissolution (4) et causent le décès d'au moins 100.000 personnes chaque année en Afrique (4). La prévention et le traitement des maladies ne peuvent être assurés sans la disponibilité permanente et continue de médicaments de qualité accessibles financièrement et géographiquement aux populations.

Pour atteindre l'objectif de la santé pour tous à un horizon aussi proche que possible, il est nécessaire que des orientations et stratégies claires et précises soient écrites à travers une politique nationale se basant sur les réalités sociales culturelles et économiques du pays. Le manque ou la rupture de stock de médicaments sont courants pour des raisons complexes ne dépendant pas seulement de problèmes financiers, mais incluant de l'attitude et de la volonté du gouvernement, des dispensateurs, et de l'industrie pharmaceutique.

La volonté gouvernementale est de favoriser l'émergence d'un secteur privé national développant la production des Médicaments Traditionnels Améliorés, afin de permettre l'autosuffisance du Mali en matière de produits pharmaceutiques. Cependant le contrôle de

## CONTRÔLE QUALITE DES MEDICAMENTS PRODUITS AU MALI.

qualité de ces productions s'avère indispensable pour garantir la santé de la population à travers leur qualité hygiénique avérée.

Ainsi, le but de ce travail est de contrôler la qualité des médicaments produits au Mali visant à garantir des médicaments de qualité à la population.

# OBJECTIFS

## **A. Objectifs**

### **1 Objectif général**

Contrôler la qualité des médicaments produits au Mali.

### **2 Objectifs spécifiques**

- Identifier les unités officielles de fabrication des médicaments au Mali ;
- Évaluer la qualité physico-chimique des produits finis mis sur le marché par ces unités fabrication ;
- Évaluer la qualité microbiologique des produits finis mis sur le marché par les unités de fabrication ;
- Proposer les paramètres critiques de contrôle qualité des produits finis au Laboratoire National de la Santé pour la surveillance post-marketing.

# **PREMIERE PARTIE :**

## **GENERALITES**

## **II. GENERALITES**

### **1 Présentation sommaire du Mali et laboratoires**

#### **a. Mali**

Le Mali, avec ses 1 241 238 kilomètres carrés, est le plus vaste État de l'Afrique de l'Ouest après le Niger. Il est divisé actuellement en dix régions administratives en plus du District de Bamako : Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti, Gao, Tombouctou, Kidal, Ménaka et Taoudéni. Les pays limitrophes du Mali sont : la Mauritanie, l'Algérie, le Niger, le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, la Guinée Conakry et le Sénégal. Traversé par deux grands fleuves (le Sénégal et le Niger), le Mali possède 65 % de son territoire en région désertique ou semi-désertique ; c'est un pays en développement. La densité de la population est 16,79(5) habitants/Km<sup>2</sup>. La plus grande partie de la population habite en zone rurale.

L'activité économique est surtout limitée aux régions fluviales irriguées par le fleuve Niger. Environ 10 % de la population est nomade et environ 80 % travaille dans l'agriculture ou la pêche.

En vue d'une satisfaction des populations en matière de santé, l'Etat malien a consenti des efforts pour le renforcement et l'amélioration de sa politique de médicament sur l'ensemble du territoire national dans un contexte de démocratisation, de décentralisation et de libération du secteur de la santé. Cela, en promouvant la gestion par une participation accrue des communautés en facilitant la création des centres de santé communautaires, la promotion des produits génériques sous forme de DCI à moindre coût, la promotion des médicaments traditionnels améliorés...Au Mali près de 80% de la population utilisent la Médecine traditionnelle comme premier recours. Cette médecine traditionnelle utilise des substances d'origine animale, minérale mais surtout végétale. Les plantes sont sources de nouvelles molécules pouvant servir à la formulation de nouveaux médicaments. L'art de guérir par les plantes est connu et pratiqué en Afrique, en particulier au Mali depuis des siècles, ce qui explique sa coexistence fortifiée avec la médecine moderne (venue plus tard).

#### **b. Laboratoire National de la Santé (LNS)**

Le Laboratoire National de la Santé (LNS) a été créé et érigé en Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST) conformément à l'article 2 de l'ordonnance N° 00-40/P-RM du 20 septembre 2000.

En historique, dans le cadre de la réforme pharmaceutique et pour une mise en œuvre effective de la politique de médicaments Essentiels, le Ministère de la Santé a décidé en 1981 de mettre en place un dispositif capable de déceler tout abus ou toute infraction dans les

produits pharmaceutique d'une part et d'autre part d'apprécier leur qualité. Ce service a été conçu tout d'abord au sein de l'Office Malien de Pharmacie, puis à la fermeture de ce dernier en 1986, à l'Inspection de la Santé (IS). Courant 1987, une résolution du parlement Européen relative à l'exploitation des produits pharmaceutiques, conformément aux préoccupations de l'OMS, invite les pays du tiers Monde à créer un service national de contrôle de qualité. A l'occasion, le Mali a sollicité la Communauté Européenne (CEE) pour le financement d'un projet intitulé « Restructuration du Secteur Pharmaceutique Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament (FIM) ».

La convention de ce projet a été signée en mars 1987 et la réalisation d'un Laboratoire de contrôle de qualité a été prise très largement en compte.

En Juin 1990, le Laboratoire National de la Santé (LNS) a été créé par Ordonnance N°90-34/P-RM sous le statut de service rattaché à la Direction Nationale de la Santé Publique (DNSP). Après une décennie de fonctionnement en tant que service rattaché, l'analyse de la situation du LNS a permis de déceler les difficultés causées par ce statut notamment :

- L'absence d'autonomie de gestion qui prive le LNS d'une certaine indépendance de gestion ;
- L'absence de personnalité morale qui limite largement les prises d'initiatives et les capacités d'échanges avec les institutions ayant la même vocation ;
- Les difficultés de l'Etat d'utiliser pleinement le plateau technique du LNS dans le cadre de la formation universitaire et de la recherche scientifique.

Afin de remédier à ces difficultés et contrainte, le Gouvernement a décidé de l'ériger en Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST) par l'ordonnance N° 00-40/P/RM du 20 septembre 2000, son organisation et ses modalités de fonctionnement ont été fixé par le Décret N° 586/P/RM du 23 novembre 2000.

Le Laboratoire National de la Santé a pour mission de contrôler la qualité des médicaments, aliments, boissons ou toutes autres substances importées ou produites en République du Mali et destinées à des fins thérapeutiques, diététiques ou alimentaires en vue de la sauvegarde de la santé des populations humaines et animales

A ce titre, il est chargé de :

- Donner son avis technique pour l'autorisation ou l'interdiction de l'usage de tout produit, médicament, aliment ou boisson à usage thérapeutique, diététique ou alimentaire ;
- Prélever et analyser des échantillons dans toute unité de production, d'importation, de distribution ou de conservation de médicaments, eaux, boissons diverses, aliments et toutes autres substances introduites dans l'organisme humain et animal dans le but thérapeutique,

nutritionnel ou autre et concourant à l'amélioration ou la détérioration de l'état de santé de l'homme et de l'animal ;

- Participer à la formation universitaire et postuniversitaire ;
- Entreprendre des activités de recherches scientifiques et techniques ;
- Contribuer à l'élaboration des normes et veiller à leur application.

La structure est constituée de trois départements

Il est dirigé par un Directeur General nommé par le décret pris en Conseil des Ministres sur proposition du ministre chargé de la Santé. Il est assisté et secondé d'un Directeur General Adjoint qui le remplace de plein droit en cas de vacance, d'absence ou d'empêchement. Le Directeur General Adjoint est nommé par arrêté du ministre chargé de la Santé. L'arrêté de nomination fixe également ses attributions spécifiques.

Il compte au total 77 Agents (effectif actuel)



**Figure 1 :** Laboratoire National de la Santé (Laboratoire microbiologie à gauche et laboratoire de contrôle qualité des médicaments à droite).

### **c. Unités de production pharmaceutiques au Mali**

#### **i. BioMed MALI S.A**

Située à Kalaban Koro Adeken, BioMed est une unité de production de médicaments à base de plantes locales au Mali.

Son but est de créer une chaîne de valeur ajoutée dans la transformation de nos matières premières d'origine végétale à travers l'installation d'unité industrielle de médicaments à base de plante au Mali, pour une émergence économique et sociale du Mali et de rendre les médicaments plus accessibles à moindre coût et de qualité.

Mission du BioMed :

- L'introduction de nouvelles filières dans la sphère pharmaceutique par l'intégration de l'agro-business pharmaceutique pour soutenir la production industrielle locale et la sauvegarde des plantes médicinales ;
- Produire à grande échelle, des Médicaments Traditionnels Améliorer (MTA) ;
- Promouvoir la production pharmaceutique locale ;
- Répondre aux multiples enjeux de santé publique ;
- Créer des emplois et de la valeur ajoutée ;
- Investir dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments à base de plantes.

#### **ii. Humanwell Pharma Mali S.A**

Située en Afrique de l'ouest, la société HUMANWELL PHARMA MALI S.A s'est installée à Sanankoroba, en république du Mali en 2009. Elle a mis l'accent sur le développement du marché pharmaceutique en Afrique de l'ouest, en commercialisant principalement des médicaments et des fournitures médicales. Les principales lignes de production couvrent : les injections de capacité importante, les suspensions buvables, les comprimés, les gélules et autres formes de préparations. Humanwell Pharma Mali S.A a une diversité des produits commercialisés allant au-delà de 40 produits réglementés (6). Grâce à ses années de développement, la société collabore aujourd'hui avec les agents des sociétés pharmaceutiques, des hôpitaux, et des cliniques partout au Mali. Humanwell Pharma Afrique S.A est le fruit de l'investissement commun du groupe Humanwell Healthcare Co, Ltd et du fond Sino-Africain pour Aide au développement. Les normes de l'usine ont été conçues par Sino Pharmengin Corporation selon les exigences de la dernière version 2010 du GMP (Good Manufacturing Practice) de Chine dans le but de développer l'industrie pharmaceutique de qualité en Afrique de l'Ouest (6). La structure comprend trois chaînes de productions qui sont les préparations liquides buvables, les injections à capacité importante et les préparations solides.

Le Mali et les autres pays de l'Afrique de l'Ouest ont par conséquent un besoin urgent d'usines pharmaceutiques pour satisfaire la demande en médicaments et promouvoir le développement de l'industrie pharmaceutique. Humanwell Pharma Afrique S.A a pour mission d'améliorer les conditions sanitaires, médicales locales et promouvoir le développement de l'industrie pharmaceutique au Mali.

La société compte étendre son marché sur toute l'Afrique de l'ouest en commençant par le Niger, le Burkina Faso pour une promotion commerciale des médicaments, et puis vers d'autres pays comme la Guinée, le Bénin etc.

La société reçoit aussi des étudiants locaux pour des stages de vacances leur offre ainsi l'opportunité d'acquérir des compétences et connaissances nécessaires pour enrichir leurs capacités pratiques.

## **2. Politique Pharmaceutique Nationale du Mali**

Pour assurer l'approvisionnement continu de médicaments de qualité, les pays doivent avoir une politique pharmaceutique nationale comme partie intégrante certes de la politique sanitaire nationale. C'est pour faire face aux problèmes de l'approvisionnement pharmaceutique connus par les pays et en particulier ceux en voie de développement que le Directeur Général de l'OMS, se basant sur l'expérience de certains pays (comme Cuba, Tanzanie, Sri Lanka, Mozambique) sur la mise en place de médicaments fondamentaux ou essentiels, a soumis en 1975 un rapport à la 28ème assemblée générale qui a abouti à l'adoption du concept de médicaments essentiels au Mali, la politique pharmaceutique est effectivement partie intégrante de la politique sectorielle de santé et de population dont la déclaration est faite en 1990. La politique actuelle a été développée en même temps que la dernière planification décennale des actions sanitaires et sociales. Ses plans d'action quinquennale et prioritaire sont directement intégrés au PRODESS et à son plan d'action prioritaire des deux premières années (7)

### **a. Objectif General**

Rendre accessible géographiquement, physiquement et financièrement à la population des médicaments essentiels de qualité. (7)

### **b. Objectifs Spécifiques**

Développer la diffusion des Médicaments Essentiels Génériques (MEG) en Dénomination Commune Internationale (DCI) de qualité à travers tous les circuits de distribution. Développer la complémentarité entre secteurs privé, public et communautaire dans

l'approvisionnement et la distribution des médicaments et des autres produits du domaine pharmaceutique. Améliorer les pratiques de prescription et de dispensation des médicaments. Garantir la disponibilité des médicaments et des autres produits du domaine pharmaceutique à travers un système de recouvrement des coûts. 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. Assurer la qualité des médicaments et des autres produits du domaine pharmaceutique. Renforcer la coordination de la mise en œuvre de la politique pharmaceutique. Améliorer le cadre d'application de la législation et de la réglementation pharmaceutique. (7)

### **c. Cadre stratégique**

L'élaboration d'une législation et d'une réglementation permettant à la fois l'épanouissement d'un marché de libre concurrence ainsi qu'une protection du public en termes de sécurité pharmaceutique et d'accessibilité financière. Le développement d'un approvisionnement en MEG de qualité. La mise en place d'une politique de prix et de financement des médicaments permettant d'assurer leur achat en quantité suffisante.

Ce système se basera sur le recouvrement des coûts dans les établissements publics et communautaires et la diffusion encore plus importante des MEG dans le secteur privé. La formation des prescripteurs et des distributeurs à une meilleure prescription et à une meilleure dispensation des MEG et le développement d'un système d'information des prescripteurs, distributeurs et du public sur l'utilisation des médicaments pour un meilleur usage. L'orientation de la production sur les médicaments essentiels de base et sur la valorisation de la pharmacopée traditionnelle malienne. L'identification et l'introduction d'une liste d'analyses biomédicales concourant à l'amélioration de la qualité des soins. L'orientation de la recherche vers la valorisation de la pharmacopée traditionnelle malienne et sur la recherche opérationnelle.

L'ouverture du capital de l'Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques (UMPP) pour permettre d'améliorer sa capacité à satisfaire les besoins essentiels et stratégiques du pays. (7)

### **d. Orientation Choix des médicaments**

Etablir une liste limitée de médicaments essentiels de qualité garantie à un prix accessible permettant de couvrir 80 % des besoins. Utilisation systématique du système OMS de certification de la qualité des produits entrant dans le commerce international. (7)

### **3. Généralité sur les médicaments**

#### **3.1 Concept général**

##### **3.1.1 Définition d'un médicament**

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animale. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. (8)

##### **3.1.2 Les différentes Catégories de médicaments**

###### **➤ Les médicaments magistraux**

Sont préparés par le pharmacien, l'assistant(e) en pharmacie ou le préparateur (-trice) pour un patient précis, suite à une ordonnance nominative.

Il s'agit d'un médicament préparé extemporanément (pas le droit d'être stocké dans l'officine) selon une prescription destinée à une maladie particulière. (9)

###### **➤ Les médicaments officinaux**

Sont des médicaments disponibles sans ordonnance pour des pathologies par nature bénignes et facilement diagnosticables par le patient. Comme tous les médicaments, ils ont une autorisation de mise sur le marché (AMM). (9)

###### **➤ Les préparations hospitalières**

Sont des médicaments préparés selon les indications de la pharmacopée et dispensés sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur de l'établissement hospitalier. (9)

##### **3.1.3 Etapes de développement d'un médicament, Préparation du médicament**

###### **a. Etapes de développement d'un médicament**

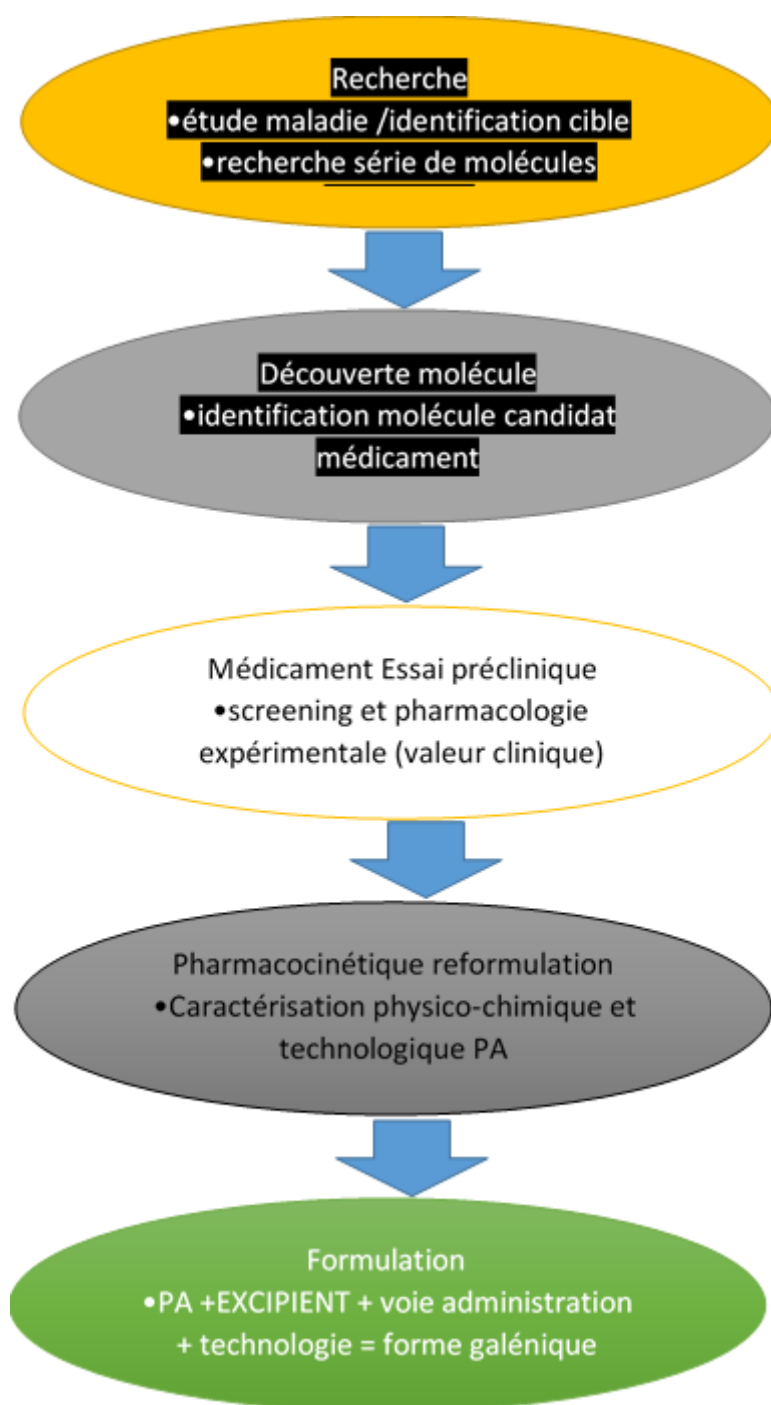
La découverte et le développement d'un médicament sont une entreprise longue (12 à 15 ans en cas de réussite), difficile (500 000 molécules sont synthétisées pour un médicament produit) et coûteuse (600 à 800 millions d'euros en moyenne). (10)

On peut décrire le processus de développement selon les étapes suivantes :

□ Recherche d'une molécule originale candidate au statut de candidat médicament selon plusieurs méthodes : Modélisation informatique, criblage (screening), observation de

médecines traditionnelles, étude des caractéristiques des plantes ou substances naturelles (pharmacognosie), et parfois par les faveurs du hasard lors d'observations cliniques.

- Les molécules candidates sont alors brevetées (brevet = titre de propriété des droits intellectuels permettant l'exploitation commerciale d'un médicament).
- La protection des droits intellectuels est attribuée pour une durée maximale de 20 ans. (11)



**Figure 2:** les différentes étapes de développement d'un médicament (12)

## **b. Préparation du médicament**

L'association du principe actif et de l'excipient se fait grâce à une mise en forme qui relève du domaine de la pharmacie galénique. Les opérations de mise en forme font appel généralement à plusieurs étapes :

- formulation,
- fabrication,
- conditionnement

### **3.1.4 Composition d'un médicament**

Tout médicament se compose de deux types de substances.

Une ou plusieurs substance(s) dont l'intérêt thérapeutique a été démontré. On l'appelle la substance active (ou principe actif). Chaque substance active est connue sous sa dénomination commune internationale (DCI), valable dans un grand nombre de langues ;

Une ou plusieurs substance(s), sans intérêt thérapeutique, mais incorporées au médicament pour en faciliter l'administration, la conservation ou l'absorption par l'organisme : ce sont les excipients. Ces derniers permettent de mettre en forme le médicament. Il peut s'agir d'aider à son administration avec un enrobage spécifique ou de faire en sorte qu'il reste liquide pour des gouttes mais aussi lui donner un goût agréable dans le cas d'un sirop pour la fièvre à destination des jeunes enfants malades. (13)

#### **a. Principe Actif**

Principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme. (8)

#### **b. Excipient**

Substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif. (8)

#### **c. Le conditionnement**

Le conditionnement désigne le ou les différents emballages d'un produit. Il doit garantir la conformité et les caractéristiques du produit, par exemple un produit frais, le conditionnement doit éviter tout oxydation de ce dernier. (14)

#### **✓ Intérêt du conditionnement**

Tout au long de la chaîne logistique, le conditionnement permet de :

- Protéger et/ou conserver le produit. Le produit doit être facilement manipulé et résister aux aléas normaux d'utilisation

-Rendre le produit visible et attractif

-Identifier le produit par un code-barres et des mentions légales. (14)

### ✓ **Le conditionnement primaire contient le produit**

Il s'agit de la plus petite quantité offerte à la vente au consommateur. C'est désigné comme étant l'unité de vente consommateur (UVC). Ce conditionnement enveloppe la quantité de produit minimale achetable par le client : il sera éliminé par le consommateur final. « Le conditionnement primaire est l'emballage conçu de manière à constituer au point de vente, une unité de vente pour l'utilisateur final ou le consommateur. »(14)

### ✓ **Le conditionnement secondaire protège le primaire**

C'est un conditionnement étudié pour faciliter la mise en linéaire et le recyclage par le distributeur. Les emballages secondaires les plus courants sont les étuis en carton à ouverture facile ou à rabats ou encore les coffrets. Le conditionnement secondaire est l'emballage conçu de manière à constituer au point de vente un groupe d'un certain nombre d'unités de vente :

- qu'il soit vendu tel quel à l'utilisateur final ou au consommateur
- qu'il serve seulement à garnir les présentoirs au point de vente.

Il doit pouvoir être enlevé du produit sans en modifier les caractéristiques. »(14)

## **3.1.5 La date de péremption**

La date de péremption d'un produit est la date avant laquelle il est recommandé de le consommer. Passée cette date, qui est indiquée sur les produits périssables par la mention « à consommer jusqu'au... », ce produit devient potentiellement nocif. (10)

## **3.1.6 Emballage et notice de médicament**

Pour une même substance active, les excipients et la forme galénique d'un médicament, c'est-à-dire son aspect physique (gélules, comprimé, suppositoire, etc), peuvent varier.

Ces informations, au même titre que la posologie, la substance active ou les risques particuliers sont impérativement portés sur la notice et/ou la boîte du médicament. (15)

## **3.1.7 Dénomination Commune Internationale**

La DCI d'un médicament correspond au nom de la substance active qui le compose : c'est le nom scientifique du produit. Une même substance active peut-être présente dans des dizaines de médicaments de noms de marques différents. Contrairement au nom de marque du

médicament, la DCI peut délivrer des informations-clés permettant de reconnaître les substances d'un même groupe pharmacologique ou chimique. (16)

### **3.1.8 Médicament générique**

Les médicaments génériques sont des copies autorisées de médicaments originaux (princeps). Ces copies sont autorisées par la loi dès que le brevet du principe actif du médicament de référence est tombé dans le domaine public c'est-à-dire au bout de 20 ans à partir de la date du dépôt du brevet et non de la mise sur le marché (il peut se passer parfois de très nombreuses années entre les deux dates), et sauf application d'une prorogation par un CCP (certificat complémentaire de protection d'une durée maximale de 5 ans après l'expiration du brevet). N'étant pas totalement identiques aux originaux, les médicaments génériques présentent la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et la même biodisponibilité dans l'organisme que le médicament de marque. (16)

### **3.1.9 Médicament de marque ou médicament de spécialité**

Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et portant une dénomination propre (marque déposée ou nom déposé). (17)

### **3.1.10 Médicament traditionnel (définitions, composante)**

#### **a. Médecine traditionnelle**

La médecine traditionnelle est la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales. (18)

#### **b. Médicaments à base de plantes**

Les médicaments à base de plantes sont des produits médicinaux finis qui contiennent comme principes actifs exclusivement des plantes (parties aériennes ou souterraines), d'autres matières végétales ou des associations de plantes, à l'état brut ou sous forme de préparations. (18)

#### **c. Plantes**

Elles comprennent les matières végétales brutes telles que feuilles, fleurs, fruits, graines, tronc, bois, écorce, racines, rhizome et autres parties, entières, fragmentées ou en poudre. (18)

#### **d. Matières végétales**

Outre les plantes, elles comprennent les sucres, gommes, huiles grasses, huiles essentielles, résines et poudres. Dans certains pays, ces matières sont préparées selon divers procédés locaux : passées à la vapeur, grillées ou sautées au miel, ou préparées sous forme de boissons alcoolisées. (18)

#### **e. Produits finis à base de plantes**

Ce sont des préparations obtenues à l'aide d'une ou plusieurs plantes. Quand plus d'une plante intervient dans la composition, on peut parler d'un mélange. Les produits finis et les mélanges peuvent contenir, outre les principes actifs, des excipients. Toutefois, si l'on y a associé des principes actifs chimiquement définis, notamment des composés synthétiques et/ou des constituants chimiquement définis, isolés de plantes, ces produits ne sont pas considérés comme des médicaments à base de plantes. (18)

### **3.1.11 Fabrication**

Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération, le stockage, la distribution des médicaments ainsi que les contrôles correspondants. (19)

### **3.1.12 Production**

Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini. (19)

### **3.1.13 La contrefaçon médicament contrefait ou falsifié**

#### **✓ La contrefaçon**

La contrefaçon est l'action de reproduire une œuvre (littéraire, artistique ou industrielle) au préjudice de l'auteur ou de l'inventeur et du consommateur. Dans le cas de biens de consommation, la contrefaçon est une imitation frauduleuse (pouvant être une imitation à l'identique) qui inclut la notion de tromperie : le but du contrefacteur est de créer une confusion entre le produit original (contrefait) et l'imitation qu'il propose (contrefaisant). Il cherche ainsi à s'approprier la notoriété et l'image d'une marque, d'un produit ou d'une personne physique ou morale à son insu. Précisions que, dans certains cas, le consommateur est lui-même dupé mais qu'il peut également se rendre complice du contrefacteur en achetant sciemment un faux.

Dans le cas du médicament, le patient est escroqué car il ignore que le produit acheté peut être faux, donc dangereux pour sa santé. (20)

✓ **Médicament contrefait**

« Un produit médical est contrefait lorsqu'il y a une fausse représentation de son identité et/ou de sa source. Cela s'applique au produit, à son conditionnement ou à toute autre information concernant l'emballage ou l'étiquetage. La contrefaçon peut s'appliquer à des spécialités ou à des produits génériques. Les produits contrefaits peuvent être des produits contenant les bons ingrédients/composants ou de mauvais ingrédients/composants, pas de principe actif ou un principe actif en quantité insuffisante ou encore des produits dont le conditionnement a été falsifié ». (20)

✓ **Médicament falsifié**

« Tout médicament comportant une fausse présentation d'au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;
- Sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;
- Son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés. (20)

### **3.1.14 Autorisation de Mise sur le Marché des produits**

La délivrance des autorisations de mise sur le marché des produits est le pivot de tout système de réglementation pharmaceutique. L'autorisation de mise sur le marché est un document légal qui stipule : la composition et la formulation détaillée du produit, l'identification de ses principes actifs d'après la pharmacopée ou tout autre ouvrage de référence officiel, l'interchangeabilité clinique (dans le cas des produits génériques), le conditionnement, la durée de conservation et l'étiquetage. Tous ces renseignements sont déjà autant d'éléments qui permettent de vérifier la qualité, efficacité et l'innocuité que le système est censé garantir. Néanmoins, en l'absence d'une inspection de la pharmacie ou d'accès à un laboratoire de contrôle de la qualité indépendant obéissant à des normes propres à assurer sa crédibilité en cas de conflit, il est difficile de faire respecter ces dispositions. (21)

### 3.1.15 Liste des productions des unités de productions

**Tableau 1 : Liste des produits injectables**

| Désignation                     | Présentation | Laboratoires |
|---------------------------------|--------------|--------------|
| Sérum salé                      | Injection    | Humanwell    |
| Sérum glucosé                   | Injection    | Humanwell    |
| Ringer lactate                  | Injection    | Humanwell    |
| Métronidazole                   | Injection    | Humanwell    |
| Ciprofloxacine                  | Injection    | Humanwell    |
| Mannitol                        | Injection    | Humanwell    |
| Levofloxacine                   | Injection    | Humanwell    |
| Tinidazole                      | Injection    | Humanwell    |
| Citrate de fentanyl             | Injection    | Humanwell    |
| Paracétamol                     | Injection    | Humanwell    |
| Vitamin b complex               | Injection    | Humanwell    |
| Quinine                         | Injection    | Humanwell    |
| Oxytocin                        | Injection    | Humanwell    |
| Metoclopramide                  | Injection    | Humanwell    |
| Metamizole                      | Injection    | Humanwell    |
| Vitamine c                      | Injection    | Humanwell    |
| Vitamine k1                     | Injection    | Humanwell    |
| Gentamycine                     | Injection    | Humanwell    |
| Furosemide                      | Injection    | Humanwell    |
| Eau pour préparation injectable | Injection    | Humanwell    |
| Diclofenac                      | Injection    | Humanwell    |
| Dexamethasone                   | Injection    | Humanwell    |
| Ceftriaxone                     | Injection    | Humanwell    |
| Benzathine<br>benzylpenicilline | Injection    | Humanwell    |
| Artémether                      | Injection    | Humanwell    |
| Ampicilline                     | Injection    | Humanwell    |

|               |           |           |
|---------------|-----------|-----------|
| Atropine      | Injection | Humanwell |
| Aminophylline | Injection | Humanwell |

**Tableau 2 : liste des sirops**

| Désignation     | Dosage | Laboratoire |
|-----------------|--------|-------------|
| Amoxicilline    | Sirop  | Humanwell   |
| S.R.O (orange)  | Sirop  | Humanwell   |
| Sulfate de zinc | Sirop  | Humanwell   |
| Metamizole      | Sirop  | Humanwell   |
| Mebendazole     | Sirop  | Humanwell   |
| metoclopramide  | Sirop  | Humanwell   |
| Erythromycine   | Sirop  | Humanwell   |
| Nystatine       | Sirop  | Humanwell   |
| Amodiaquine     | Sirop  | Humanwell   |
| Albendazole     | Sirop  | Humanwell   |
| Artemether      | Sirop  | Humanwell   |
| Balembo         | Sirop  | Biomed      |

**Tableau 3 : liste des Solutions**

| Désignation        | Présentation | Laboratoire |
|--------------------|--------------|-------------|
| Povidone iodée 10% | Solution     | Humanwell   |

**Tableau 4 : liste des Consommables**

| Désignation        | Présentation               | Laboratoire |
|--------------------|----------------------------|-------------|
| Compresse stériles | 40×40cm                    | Humanwell   |
| Sparadrap perfore  | 18cm×5m                    | Humanwell   |
| Bande de gaz       | 10cm×4.5m, 10 Pièces       | Humanwell   |
| Bande élastique    | 5cm×4m<br>7.5cm×4m         | Humanwell   |
| Bande plâtrée      | 15cm×2.75m<br>20cm×2.75m   | Humanwell   |
| Catheter iv        | 20g ; 22g ; 24g ;16g ; 18g | Humanwell   |

|                             |                         |           |
|-----------------------------|-------------------------|-----------|
| Epicraniens                 | 22G, B/100 ; 23G, B/100 | Humanwell |
| Gants non stériles          | Vrac                    | Humanwell |
| Gants stériles chirurgicaux | paire                   | Humanwell |
| Perfuseur                   | 1 Pièce                 | Humanwell |
| Coton                       | 500mg                   | Humanwell |
| Poche a urine               | 2000ml                  | Humanwell |
| Seringue à usage unique     | 10ml, 1ml, 5ml          | Humanwell |
| Thermomètre médical         | 35 - 42°C, Large        | Humanwell |

**Tableau 5 : liste des Comprimés**

| Désignation              | Présentation | Laboratoire |
|--------------------------|--------------|-------------|
| Aspirine                 | Comprimé     | Humanwell   |
| Albendazole              | Comprimé     | Humanwell   |
| Captopril                | Comprimé     | Humanwell   |
| Hydroxide d'Aluminium+Mg | Comprimé     | Humanwell   |
| Ciprofloxacine           | Comprimé     | Humanwell   |
| Cotrimoxazole            | Comprimé     | Humanwell   |
| Diclofenac               | Comprimé     | Humanwell   |
| Fer +Acide folique       | Comprimé     | Humanwell   |
| Furosémide               | Comprimé     | Humanwell   |
| Ibuprofen                | Comprimé     | Humanwell   |
| Metronidazole            | Comprimé     | Humanwell   |
| Nifedipine               | Comprimé     | Humanwell   |
| Paracétamol              | Comprimé     | Humanwell   |
| Vitamine B complex       | Comprimé     | Humanwell   |
| Aminophylline            | Comprimé     | Humanwell   |
| Methyldopa               | Comprimé     | Humanwell   |
| Doxycycline              | Comprimé     | Humanwell   |
| Chlorphénamine           | Comprimé     | Humanwell   |

|                 |          |           |
|-----------------|----------|-----------|
| Amodiaquine HCl | Comprimé | Humanwell |
| Metamizole      | Comprimé | Humanwell |
| Cimetidine      | Comprimé | Humanwell |
| Multivitamine   | Comprimé | Humanwell |

**Tableau 6 : liste des Gélules**

| Désignation  | Présentation | Laboratoire |
|--------------|--------------|-------------|
| Amoxicilline | Gélule       | Humanwell   |
| Omeprazole   | Gélule       | Humanwell   |
| Moringa      | Gélule       | Biomed      |
| Spiruline    | Gélule       | Biomed      |
| Gastrosedal  | Gélule       | Biomed      |

**Tableau 7 : liste des Sachets**

| Désignation | Présentation | Laboratoire |
|-------------|--------------|-------------|
| Laxa-cassia | Sachet       | Biomed      |
| Malarial    | Sachet       | Biomed      |
| Hepatisane  | Sachet       | Biomed      |

## 3.2 Généralité sur le contrôle qualité des médicaments

### 3.2.1 Assurance qualité des médicaments

L'assurance de la qualité est un vaste concept englobant toutes les questions qui, individuellement ou de façon collective, influent sur la qualité d'un produit. Pour ce qui concerne les produits pharmaceutiques, l'assurance de la qualité peut être déclinée en plusieurs thèmes principaux : l'élaboration, le contrôle de la qualité, la production, la distribution et l'inspection.

Le programme d'assurance de la qualité des médicaments, qui relève du volet qualité et innocuité des médicaments du Département Médicaments Essentiels et Médicaments de Qualité à parvenir aux patients : politiques pharmaceutiques, contribue à la santé publique en :

- élaborant des règles, normes et lignes directrices en matière d'assurance de la qualité;
- faisant évoluer la Pharmacopée internationale;
- établissant les substances chimiques internationales de référence (SCRI);

- collaborant avec de nombreuses parties prenantes;
- fournissant un appui aux pays. (22)

### **3.2.2 Bonnes Pratiques de Fabrication**

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés, selon les normes de qualité adaptées et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. (23)

Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes ; des étapes de fabrication critiques validées ; des locaux, un stockage et un transport convenables ; un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié; des installations de laboratoire suffisantes ; des instructions et des modes opératoires écrits approuvés ; des dossiers montrant toutes les étapes des méthodes précises qui ont été appliquées ; la traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots ; des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes. Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini. Par conséquent, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définitives, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué. (23)

### **3.2.3 Contrôle de la qualité des médicaments**

Le contrôle de qualité a constamment pris de l'importance ces dernières années, surtout dans le domaine du médicament. Jusqu'au début des années 60, la qualité des médicaments était orientée conformément aux pharmacopées nationales. L'objectif principal du contrôle de qualité est d'étudier les normes pour les propriétés du produit, d'évaluer les résultats et de rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes. C'est ainsi qu'il a été établi (et cela a été confirmé dans la réglementation de l'OMS) que, pour garantir l'objectivité, le personnel doit travailler de façon indépendante. Ainsi pour des raisons d'organisation les fabricants ont séparé le contrôle des autres départements (24). Le contrôle de qualité des médicaments comprend : l'évaluation du principe actif, l'évaluation des propriétés physico-chimiques et l'évaluation de contaminants microbiologiques.

### **3.2.5 Les normes**

Norme : un ensemble de règles techniques qui résultent de l'accord entre parties intéressées afin de spécifier, simplifier, unifier le produit ou service par consensus. Le médicament doit répondre à des critères de qualité dans des domaines très précis : L'identité, la régularité des doses, la libération du PA, la pureté, la stabilité etc. (25)

### **3.2.6 Échantillonnage**

L'échantillonnage est une opération importante au cours de laquelle on ne prélève qu'une petite partie d'un lot. On ne peut tirer de conclusions valables pour l'ensemble du lot à partir d'essais effectués sur des échantillons non représentatifs. Un échantillonnage correct constitue donc un élément essentiel d'un système d'assurance de la qualité. (26)

### **3.2.7 La physico-chimie des médicaments**

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge...etc., (25){Citation}

### **3.2.8 Spectrophotométrie UV visible**

La technique de spectrophotométrie ou d'absorptiométrie est basée sur la propriété de la matière, et plus particulièrement de certaines molécules, d'absorber certaines longueurs d'ondes du spectre UV-visible. Elle permet de réaliser des dosages grâce à la loi de Beer-Lambert qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration, aussi bien qu'une étude structurale des complexes par l'étude des spectres d'absorption.

Cette méthode est basée sur l'utilisation d'un spectrophotomètre qui détermine l'absorption d'une solution pour une longueur d'onde donnée ou pour une plage de longueurs d'ondes judicieusement choisie.

### **3.2.9 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier**

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) est une technique utilisée pour obtenir un spectre infrarouge d'absorption, d'émission, de photoconductivité ou de diffusion Raman d'un solide, d'un liquide ou d'un gaz. (27)

### **3.2.10 Le potentiel Hydrogène**

Le pH (potentiel Hydrogène) permet d'évaluer la concentration de l'ion hydrogène dans une solution. Cette grandeur chimique mesure le caractère acide ou basique d'une solution aqueuse. Plus la solution est acide, plus la valeur du pH est faible et inversement. (28)

### **3.2.11 Densimétrie**

La masse volumique est le rapport d'une masse d'une substance homogène exprimé en kg, par son volume exprimé en m<sup>3</sup>.

- La température de référence est la température à laquelle la masse volumique de l'échantillon doit être ramené
- la température d'essai est la température à laquelle s'effectuent les mesures. (15)

### **3.2.12 Teneur en eau**

Lorsque les matières végétales médicinales sont préparées pour être utilisées à l'état sec, leur teneur en eau doit être réduite au minimum afin de limiter les dégâts dus aux moisissures et autres agents microbiens. (29)

La teneur en eau varie selon l'espèce, la date de récolte, les conditions climatiques et l'heure pendant la journée. La majorité des plantes contiennent à l'état frais une teneur en eau comprise entre 55% et 85%, après séchage, les plantes devraient posséder une teneur finale en eau variant entre 10 et 15% (les bactéries cessent de se développer dans de telles conditions). Une plante séchée saine et utilisable doit garder le même aspect, la même couleur et un bon parfum identique à celui constaté le jour de la fin de séchage. (29)

La teneur en eau d'un matériau est le rapport du poids d'eau contenu dans ce matériau au poids du même matériau sec. On peut aussi définir la teneur en eau comme le poids d'eau W contenu par unité de poids de matériau sec.  $W = E/P_s$ .

Avec E=Poids d'eau dans le matériau et  $P_s$  = Poids du matériau sec (29)

### **3.2.13 Microbiologie des médicaments**

Les contaminants microbiologiques correspondent à la présence d'élément biologique indésirable (bactérie, champignon, virus, toxine) dans un produit ou dans l'environnement du produit (eau, air surface). Donc les contaminants biologiques peuvent être des micro-organismes mais également les toxines que certaines d'entre eux synthétisent.

La présence de ces contaminants peut être source de danger pour les consommateurs (Homme et animaux).

Les bactéries sous certaines conditions peuvent produire des toxines qui, même à faible dose, peuvent entraîner la mort lors de leur ingestion. Ces toxines peuvent résister aux traitements thermiques destinés à détruire les bactéries. Ce qui fait qu'un produit microbiologiquement correct peut être dangereux par la présence de toxine, on peut citer *staphylococcus aureus*, *Clostridium* et certaines souches d'*Escherichia coli*.

La contamination peut avoir différentes origines comme l'environnement (air, eau, surface), le produit ou le personnel. (30)

### **3.2.13.1 Normes de qualité microbiologique**

On entend par norme microbiologique un critère microbiologique qui fait partie d'un texte de loi ou d'un décret et qui revêt un caractère obligatoire. (31)

### **3.2.13.2 Les moisissures et les levures**

Les moisissures et les levures sont des champignons microscopiques (micromycètes). Ce sont des organismes eucaryotes constitués soit d'éléments unicellulaires, soit de filaments isolés ou agrégés et se reproduisent par l'intermédiaire de spores. Ces organismes sont hétérotrophes : ils vivent donc aux dépens de matières organiques préformées. Les champignons sont capables de résister à des conditions environnementales très défavorables et se développent sur des milieux simples contenant une source de glucose, une source d'azote et quelques sels minéraux. Leur température optimale de croissance varie selon les espèces : elle est de 25°C pour les champignons mésophiles et de 37°C pour les champignons thermophiles. Les espèces pathogènes présentent un optimum de croissance à des températures comprises entre 30 et 45°C (32). Leur présence dans les produits dénote soit d'un mauvais procédé de préparation du produit, soit d'un mauvais conditionnement ou d'un mauvais circuit de distribution. Exemple : les candida.

*C. albicans*, principale levure impliquée dans les contaminations est une flore commensale des muqueuses digestives et génitales, et ne se retrouve que rarement sur la peau saine. Sa présence dans un produit traduit le manque de Bonnes Pratiques de Fabrication dans sa généralité.

### **3.2.13.3 Bactérie**

Microorganisme unicellulaire appartenant au règne des Protistes (ni végétal, ni animal). Les bactéries présentent les caractéristiques propres aux cellules procaryotes : absence de membrane nucléaire, chromosome unique, ADN non associé à des histones, cytoplasme très pauvre, ribosomes 70S et absence d'organites. Elles se multiplient généralement par division binaire (scission) et peuvent former des regroupements caractéristiques. Certaines

sont pathogènes pour l'homme et différentes espèces animales (staphylocoques, salmonelles, etc.) (33)

### **3.2.13.2 *Escherichia Coli* producteur de Shigatoxines**

*Escherichia coli* (*E. coli*) est une entérobactérie, Gram négatif, que l'on trouve couramment dans le tube digestif de l'homme et des grands mammifères herbivores [41]. Si la majorité des souches sont inoffensives, certaines, comme le Shiga-toxine producing *E. coli* (STEC), peuvent provoquer de graves maladies d'origine alimentaire à travers la production des cytotoxines appelées toxines de type « Shiga ». Le sérotype O157 :H7 est le plus important pour la santé publique [42]. La transmission à l'homme passe principalement par la consommation ou la manipulation d'aliments contaminés. La faible dose infectieuse, de moins de 100 bactéries, facilite la transmission. La contamination par STEC peut provoquer une diarrhée aqueuse qui se complique fréquemment (90% des cas selon l'Institut Pasteur) d'une colite hémorragique (CH). Les autres complications sont le développement d'un Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) dans environ 2 à 7% des cas ou plus rarement d'un Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT) chez l'adulte. Ces affections se manifestent surtout par une atteinte rénale pour le SHU et une atteinte cérébrale pour le PTT.

### **3.2.13.5 *Staphylococcus aureus* et entérotoxines staphylococciques**

*S. aureus* est une cocci Gram positif. Il mesure de 0,5 à 1 µm de diamètre, ne sporule pas, est immobile, aéro-anaérobie facultatif et possède une catalase et une coagulase. *S. aureus*, espèce type du genre *Staphylococcus*, parfois appelée staphylocoque doré, produit de nombreuses toxines dont les entérotoxines staphylococciques (SE), protéines thermorésistantes préformées dans l'aliment produites par certains *S. aureus* (ceux portant les gènes de ces toxines) et qui sont responsables d'épidémies liées à cette bactérie.

Ces bactéries sont également isolées de l'environnement naturel (sol, eau douce et eau de mer, poussière, air), la présence de ce micro-organisme dans l'environnement est vraisemblablement due à une contamination par l'Homme ou les animaux. (34)

### **3.2.13.6 *Salmonella* spp**

Les salmonelles sont des bacilles Gram négatif. Le genre *Salmonella* comporte deux espèces (*S. enterica* et *S. bongori*). Tous les sérotypes doivent donc être considérés comme potentiellement pathogènes. Ces sérotypes de salmonelles non typhiques causent, dans certaines conditions, la salmonellose, l'un des principaux syndromes gastroentériques d'origine bactérienne. D'autres sérotypes sont à l'origine des fièvres typhoïdes (*S. Typhi* et *S. Paratyphi* A, B et C).

Le réservoir de *Salmonella* spp constitue les animaux et constitue la principale source de danger. Les salmonelles présentes dans les matières fécales des animaux, peuvent contaminer les pâturages, les sols et l'eau et y survivre pendant plusieurs mois ; l'environnement peut ainsi devenir une source de la contamination des produits. (34)

## **4 Etudes monographiques**

### **4.1 HEPATISANE**

Paquet de 14 sachets unidoses de 10g de *Combretum micranthum*.

#### **Classe thérapeutique**

Cholérétiques et cholagogue (médicaments traditionnels améliorés).

#### **Propriétés**

L'hépatisane a des effets cholérétiques, cholagogues et diurétiques.

#### **Indication**

Traitement symptomatique des troubles dyspeptiques : constipation, flatulence, état saburral du réveil matinal, anorexie, somnolence postprandiale.

#### **Contre-indications**

Insuffisances hépatocellulaires graves ; obstruction des voies biliaires ; insuffisances rénale sévère.

#### **Précaution d'emploi**

Ne pas dépasser la dose prescrite. Dans l'insuffisance hépatique, prendre le médicament le matin à jeun et le soir au coucher. Dans l'indication de la constipation, le médicament est à prendre le soir au coucher. L'hépatisane agit bien sur les symptômes dyspeptiques et grippaux dans les hépatites.

#### **Posologie**

Dose usuelle

Adulte : 1 sachet 2 fois par jour, matin et soir après le repas. Faire bouillir la quantité prescrite dans un litre d'eau pendant 10 mn. Remuer au moins 2 fois pendant la cuisson. Filtrer tiède avec un linge propre.

Constipation

Adulte : 1 sachet, le soir après le repas ;

Enfant 8 à 15 ans et femme enceinte : un sachet le soir après le repas .

#### **Rappel sur l'hépatite**

C'est une inflammation du foie. Cette maladie peut évoluer spontanément vers la guérison ou progresser vers la fibrose (cicatrisation), la cirrhose ou le cancer du foie. Les virus de

l'hépatite sont la cause la plus courante dans le monde, mais d'autres infections, des substances toxiques (comme l'alcool ou certaines drogues) et des maladies auto-immunes peuvent aussi être à l'origine de cas d'hépatite.

Il existe cinq types de virus de l'hépatite (désignés par les lettres A, B, C, D et E), particulièrement inquiétants en raison de la morbidité et de la mortalité qu'ils occasionnent et des flambées épidémiques qu'ils peuvent entraîner. Les virus des types B et C, en particulier, entraînent une hépatite chronique chez des centaines de millions de personnes et sont la cause la plus courante de cirrhose et de cancer du foie.

En général les hépatites A et E sont causées par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Les hépatites B, C et D surviennent habituellement après un contact parentéral avec des liquides biologiques contaminés (transfusions sanguines par exemple, ou procédures médicales invasives avec du matériel contaminé). L'hépatite B peut également se transmettre par voie sexuelle.

Les symptômes de l'hépatite sont les suivants : ictère (jaunissement de la peau et des yeux), urines foncées, grande fatigue, nausées, vomissements et douleurs abdominales. (35)

## 4.2 LAXA CASSIA

### Présentation

Paquet de 4 sachets unidoses de 5g de *Cassia italica*.

Classe thérapeutique : laxatifs (médicaments traditionnels améliorés).

### Propriétés

Laxative, modifie les échanges hydro-électrolytiques intestinaux et stimule la motricité colique.

**Indication :** traitement symptomatique de la constipation.

### Contre-indications

Enfant de moins de 6 mois, Antécédents d'hypersensibilité aux sennosides.

Colopathie organique inflammatoire.

**Grossesse et allaitement :** contre indiqué.

**Effets secondaires :** coliques.

### Précautions d'emploi

Commencer le traitement avec un sachet ; en cas d'insatisfaction, augmenter la dose à 2 sachets. Une utilisation prolongée est déconseillée car elle peut entraîner la maladie des laxatifs avec colopathie fonctionnelle, mélanose rectocolique.

Posologie

1 à 2 sachets en décoction le soir après le repas, pendant 2 à 3 jours.

Faire bouillir la quantité prescrite dans un demi-litre d'eau pendant 10 mn.

Filtrer tiède

### **Rappel sur la constipation**

La constipation se manifeste par une difficulté à éliminer des selles souvent petites et dures. Mais nul besoin d'aller à la selle forcément tous les jours. On parle de constipation quand on va à la selle moins de trois fois par semaine.

La constipation peut être causée par une alimentation pas assez riche en fibres, le manque d'exercice ou encore des pathologies comme l'hypothyroïdie.

Certains médicaments, comme les antidépresseurs, les antiacides peuvent aussi entraîner une constipation. Si votre constipation dure plus de deux semaines il est recommandé de consulter un médecin. Elle peut être le signe d'une pathologie comme une occlusion intestinale et dans ce cas, une hospitalisation est indispensable.

- Les symptômes
- Des selles petites et dures difficiles ou douloureuses à évacuer
- Une douleur au ventre
- Des ballonnements (36)

### **4.3 MALARIAL**

**Présentation :** paquet de 11 sachets unidoses de 10g.

Mélange de *Cassia occidentalis*, *Lippia chevalieri*, *Spilanthes oleracea*.

#### **Classe thérapeutique**

Antipaludique (médicaments traditionnels améliorés).

#### **Propriété**

Schizonticide (*Spilanthes oleracea*).

Fébrifuge (*Cassia occidentalis*).

#### **Indications**

Etats fébriles liés au paludisme. Syndrome grippal et para grippal.

#### **Contre-indications**

A ne pas utiliser chez les enfants de moins de 5 ans.

Précaution d'emploi

Le médicament doit être pris après le repas.

Le médicament a une activité schizonticide bien nette, cependant la parasitémie n'est pas totalement négative.

### **Posologie**

Traitement curatif

Adulte et enfants de plus de 12 ans :

1sachet, 2 fois par jour pendant les 4 premiers jours du traitement, puis,unsachet une fois par jour pendant les 3 jours suivants.

Enfant de 5 à 12 ans :

½ sachet, 2 fois par jour pendant les 4 premiers jours du traitement, puis

½ sachet, 1 fois par jour pendant les 3 jours suivants.

Traitement préventif

Adulte 1 sachet, 1 à 3 fois par semaine.

Enfant : ½ à 1 sachet, 1 à 3 fois par semaine.

Faire bouillir la quantité prescrite plus une tranche de citron sans grainependant 10 mn. Filtrer et sucrer à volonté pour les non diabétiques.

Durée du traitement : 7 jours.

## **4.4 GASTROSEDAL**

### **Présentation**

Une boite de 60 gélules de Vernonia kotschyana. Une gélule = 5g.

Classe thérapeutique : Antiulcéreux (médicaments traditionnels améliorés).

**Propriété :** le Gastrosedal est protecteur de la muqueuse gastrique.

### **Indications**

Gastrite, ulcère Gastroduodéal.

### **Contre indication**

Femmes enceintes, femmes qui allaitent, enfants de moins 8 ans.

### **Effets secondaires**

Non signalées à ce jour.

### **Interactions**

Risque de modification d'absorption digestive. Respecter un intervalle de 2 heures entre la prise de Gastrosedal et d'un autre médicament.

### **Précaution d'emploi**

Le médicament est peu efficace dans les douleurs de type de crampe ou de torsion. Il n'a pas de propriété anti-acide.

Le médicament a un goût amer et un arrière-goût sucré.

**Posologie**

1 une gélule 3 fois par jour 15 mn avant les repas.

Durée du traitement : 45 jours.

## 4.5 BALEMBO

**Présentation**

Sirop adulte : flacon de 100 ml de sirop dosé à 20 % d'extrait de balembo (Crossopteryx febrifuga).

Sirop enfant : flacon de 100ml de sirop dosé à 10 % d'extrait de balembo.

**Classe thérapeutique**

Antitussifs (médicaments traditionnels améliorés).

**Propriété** : sédatif de la toux à base d'extrait de Crossopteryx febrifuga.

**Indication** : traitement symptomatique de toux sèches et rebelle. Il faut donc chercher la cause de la toux et la traiter.

Le balembo sirop n'est ni antibiotique ni expectorant.

**Contre-indication** : enfant de moins de 6 mois.

Grossesse et allaitement : non signalées à ce jour.

**Effets secondaires** : non signalés à ce jour.

**Précaution d'emploi**

Ne pas donner le sirop enfant aux enfants de moins de 6 mois.

**Posologie**

Adulte : 3 à 4 cuillerées à café par jour en 3 à 4 prises de sirop adulte.

Durée du traitement : 3 à 5 jours.

Enfant : 3 à 4 cuillerées à café par jour en 3 à 4 prises de sirop enfant.

Durée du traitement : 3 à 5 jours.

## 4.6 MORINGA

*Le Moringa* est une plante appréciée pour ses bienfaits pour la santé depuis des milliers d'années. Il est très riche en antioxydants sains et en composés végétaux bioactifs.

Jusqu'à présent, les scientifiques n'ont étudié qu'une fraction des nombreux bienfaits réputés pour la santé.

*Moringa oleifera* est un arbre assez grand originaire du nord de l'Inde.

Il porte une variété de noms, tels que arbre de pilon, arbre de raifort ou arbre à huile ben.

Presque toutes les parties de l'arbre sont consommées ou utilisées comme ingrédients dans les plantes médicinales traditionnelles.

Cela s'applique particulièrement aux feuilles et aux gousses, qui sont couramment consommées dans certaines régions de l'Inde et de l'Afrique

- Les feuilles de *Moringa* sont riches en nombreux nutriments importants, notamment les protéines, la vitamine B6, la vitamine C, la riboflavine et le fer.
- Le *Moringa oleifera* est riche en divers antioxydants, dont la quercétine et l'acide chlorogénique. La poudre de feuilles de *Moringa* peut augmenter les niveaux d'antioxydants sanguins.
- Les feuilles de *Moringa* peuvent entraîner une réduction de la glycémie, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de faire des recommandations solides.
- Dans les études sur les animaux et les éprouvettes, le *Moringa oleifera* s'est avéré avoir des propriétés anti-inflammatoires. Cet effet n'a pas été étudié chez l'homme.
- *Moringa oleifera* peut abaisser le taux de cholestérol, réduisant potentiellement le risque de maladie cardiaque.
- Les études animales suggèrent que *Moringa oleifera* peut protéger contre la toxicité de l'arsenic. Cependant, cela n'a pas encore été étudié chez l'homme.

#### **Présentation**

Boite de 60 gélules de 500 mg

**Classe thérapeutique :** métabolisme et nutrition

**Propriétés :** riche en vitamines A, C et B, minéraux, bons acides gras et acides aminés

**Indication :** traitement des symptômes du diabète, de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance hépatiques, de l'obésité, des dysfonctionnements érectiles, de la fatigue physique et intellectuelle et de la constipation

**Posologie :** 2 à 6 gélules par jour

#### **4.7 SPIRULINE**

La spiruline de son nom scientifique *Spirulina arthrospira platensis*, est une cyanobactérie filamenteuse de couleur bleue verte en forme de spirale, considérée souvent à tort comme une algue et qui dispose de nombreux bienfaits sur la santé à l'origine de sa popularité. Il est possible de la retrouver sous la forme de poudre, de paillettes, en comprimés ou bien encore en gélules.

Classée dans la famille des super aliments, la spiruline est en aussi considérée par OMS comme le meilleur aliment pour l'humanité au 21eme siècle et le plus complet du fait de sa composition et de sa richesse nutritionnelle exceptionnelle.

La spiruline fait partie des compléments alimentaires les plus efficaces et dont les effets positifs sur la santé sont très palpables. Ses vertus nutritionnelles font qu'elle est également utilisée pour combattre la malnutrition dans plusieurs pays d'Afrique.

### **Les bienfaits e la spiruline sur l'organisme**

- Propriétés et vertus de la protéine
- Des minéraux et des oligoéléments
- Chlorophylle et phytocyanine
- Une source végétale et naturelle de vitamine B12
- Booste le système immunitaire
- Améliore l'endurance et la résistance
- Aide au contrôle du poids et a un niveau normal de sucre dans le sang
- Aide à garder ou retrouver la forme
- Renforce les défenses naturelles et la vitalité
- Favorise la résistance de l'organisme
- Source naturelle d'antioxydants pour lutter contre le stress oxydant

### **Présentation**

Boite de 60 gélules de 500mg de spiruline.

### **Posologie**

2 à 6 gélules par jour.

## **4.8 SERUM GLUCOSE 10%**

- **Classe pharmacothérapeutique** : solutions intraveineuses

### **Indications thérapeutiques**

Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes :

- ✓ Apport calorique glucidique (400 kcal/L) ;
- ✓ Prévention des déshydratations ;
- ✓ Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en électrolytes (sels dans l'organisme) ;

- ✓ Prévention et traitement de la cétose (taux de corps cétoniques dans le sang trop élevé) dans les dénutritions ;
- ✓ Véhicule ou diluant pour apport thérapeutique en période préopératoire et postopératoire immédiate.

- **Mode d'administration**

Perfusion intraveineuse.

Lorsque la solution est utilisée pour la dilution et l'administration de médicaments complémentaires par perfusion intraveineuse, les instructions d'utilisation des substances ajoutées détermineront les volumes appropriés pour chaque traitement.

Afin d'éviter une perfusion excessive de solutions intraveineuses potentiellement fatale chez le nouveau-né, une attention particulière doit être accordée au mode d'administration. Lors de l'utilisation d'un pousse-seringue pour l'administration de solutions ou de médicaments par voie intraveineuse à des nouveau-nés, la poche de liquide ne doit pas rester connectée à la seringue.

## 4.9 SERUM GLUCOSE 5 %

Classe pharmaceutique :

- Apport calorique glucidique modéré (200 kcal/L),
- Prévention des déshydratations intra et extracellulaires,
- ☐ Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en électrolytes (*sels de l'organisme*),
- ☐ Prévention et traitement de la cétose (*excès d'acétone dans le sang*) dans les dénutritions,
- ☐ Véhicule ou diluant pour apport thérapeutique en période préopératoire, peropératoire et postopératoire immédiate.

### Enfants et adolescents

GLUCOSE 5 % , solution pour perfusion, doit être administré avec précaution. Le débit et le volume de perfusion dépendent de l'âge, du poids, de l'état clinique et des paramètres métaboliques de l'enfant.

Les nouveau-nés, en particulier les prématurés et ceux présentant un faible poids à la naissance, ont un risque élevé de présenter des taux faibles ou élevés de sucre dans le sang (hypo- ou hyperglycémie) après une perfusion de solution contenant du glucose. Ils

nécessitent de ce fait une surveillance étroite pendant l'administration intraveineuse de solutions de glucose pour assurer un contrôle adéquat du taux de sucre dans le sang et éviter la survenue d'éventuels effets néfastes à long terme. Un faible taux de sucre dans le sang chez les nouveau-nés peut entraîner des convulsions (contractions involontaires du corps), un coma (altération totale de l'état de conscience), et des lésions au niveau du cerveau. Des taux élevés de sucre ont été associés à des saignements au niveau du cerveau, des infections liées à des bactéries ou à des champignons d'installation tardive, des atteintes des yeux (rétinopathie du prématuré), des infections du tractus intestinal (entéocolite nécrosante), des affections des poumons (dysplasies broncho-pulmonaires), des hospitalisations prolongées et des décès.

**Posologie** : Solution pour perfusion est administrée à l'aide d'une tubulure en plastique fixée à une aiguille dans une veine.

On utilise habituellement une veine du bras pour administrer la perfusion. Cependant, votre médecin pourra utiliser une autre méthode pour vous administrer le médicament.

GLUCOSE 5 %, solution pour perfusion doit être utilisé en débit lent pour éviter une production anormalement élevée d'urines (diurèse osmotique).

Avant et pendant la perfusion, votre médecin surveillera :

- la quantité de liquides dans votre organisme
- l'acidité de votre sang et de vos urines
- la quantité d'électrolytes dans votre organisme (particulièrement le sodium chez les patients présentant des taux élevés de l'hormone vasopressine ou prenant d'autres médicaments qui augmentent les effets de la vasopressine).

#### 4.10 SERUM SALE

Le sérum physiologique ou soluté physiologique isotonique est une solution composée de sel de chlorure de sodium (NaCl) et d'eau purifiée. Sa concentration en éléments dissous est comparable à celle des principaux liquides biologiques présents dans l'organisme comme le plasma sanguin ou la lymphe.

Le sérum physiologique à usage médical ou pour les soins d'hygiène est stérile et ne contient pas de conservateur.

**Indication** :

- ✓ Le sérum physiologique est utilisé dans des circonstances nombreuses et variées :
- ✓ Hygiène quotidienne des yeux, des oreilles et du nez des nourrissons ;

- ✓ Lavage du nez en cas d'obstruction gênante ou pour éliminer un allergène inhalé (pollen, poussière) ;
- ✓ Instillation dans les yeux ou les oreilles pour enlever un corps étranger ou calmer une irritation (inflammation ou petite infection) ;
- ✓ Rinçage ou irrigation d'une plaie, d'un ulcère cutané, d'une escarre, d'une brûlure ou d'une cavité opératoire ;
- ✓ Inhalation avec un nébuliseur électrique en aérosolthérapie (projection dans les voies respiratoires de fines particules médicamenteuses) ;
- ✓ Perfusion de réhydratation, de remplissage en cas d'hypovolémie (diminution du volume du sang total dans l'organisme) ou de ré-équilibration ionique (apport en sels minéraux) ;
- ✓ Dilution de divers médicaments ;
- ✓ Rinçage des lentilles de contact ;
- ✓ Remplissage des prothèses mammaires.

#### **4.11 RINGER LACTATE**

**Classe pharmacothérapeutique :** Solutions modifiant le bilan électrolytique

**Indications thérapeutiques :**

- ✓ Déshydratation à prédominance extracellulaire quelle qu'en soit la cause (vomissement, diarrhée, fistules...) ;
- ✓ Hypovolémie quelle qu'en soit la cause : choc hémorragique, brûlures, pertes hydro électrolytiques peropératoires ;
- ✓ Acidose métabolique modérée (trouble de l'équilibre acido-basique de l'organisme correspondant à un excès d'acides dans le sang et dû à une diminution du taux de bicarbonate dans le sang).

##### **Utilisation**

Veillez toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

##### **Posologie**

Se conformer à l'avis médical.

##### **Mode d'administration**

Perfusion intraveineuse lente : se conformer à l'avis médical.

Fréquence d'administration : se conformer à l'avis médical.

#### **4.12 CARBOCISTEINE 2%**

Classe pharmacothérapeutique : mucolytique (R : système respiratoire)

Ce médicament est un fluidifiant des sécrétions bronchiques et facilite ainsi leur évacuation par la toux. Ce médicament est préconisé dans les états d'encombrement des bronches en particulier lors des épisodes aigus de bronchites.

##### **Posologie :**

La dose correspondant à la graduation 5 ml de la seringue pour administration orale contient 100 mg de carbocistéine.

Utilisation chez les enfants

Posologie chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans :

200 mg par jour, répartis en 2 prises, soit une dose de 5 ml de la seringue pour administration orale 2 fois par jour.

Posologie chez l'enfant âgé de plus de 5 ans :

300 mg par jour, répartis en 3 prises, soit une dose de 5 ml de la seringue pour administration orale 3 fois par jour.

Se conformer à l'avis de votre médecin

##### **Mode d'administration**

Voie orale.

Utilisez la seringue fournie pour mesurer la quantité de sirop pour une prise (5 ml). Rincez bien la seringue après chaque utilisation.

Rebouchez bien le flacon après usage.

##### **Durée du traitement**

La durée de traitement doit être brève.

Ne pas dépasser 8 à 10 jours de traitement sans avis médical.

#### **4.13 PARACETAMOL SIROP**

##### **• Actions pharmacodynamiques :**

- Activité analgésique comparable à celle des salicylés.
- Action antipyrétique par accroissement de la thermolyse au niveau hypothalamique.
- Mécanisme d'action au niveau central.

- **Pharmacocinétique**

- Résorption digestive rapide,
- Diffusion rapide et complète,
- Temps de  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique 2 h,
- Durée d'action : 30 mn à 6 h,
- Taux de fixation faible sur les PP (20%),
- Elimination rénale sous forme libre (1/3) ou dérivés sulfo et glycuco conjugués inactifs formés dans le foie.

- **Indications**

- Algies articulaires, céphalées, états fébriles de toute origine
- Usage étendu en pédiatrie
- Préféré aux salicylés chez les sujets à muqueuse gastrique sensible.

- **Contre-indication**

- Insuffisance hépatocellulaire et insuffisance rénale aigue
- Sensibilisation à la phénacétine.

- **Mode d'emploi :**

- Par prise :           0.50g à 1g (Adulte)  
                              5 à 10 mg/kg (Enfant)
- Par 24 H :           3g (Adulte) 3-4 prises  
                              20 à 30 mg/kg (Enfant.)
- Durée du traitement limité
- Voie orale (comp., poudre) ou rectale
- Produit utilisable chez les enfants et les malades traités par anticoagulants,
- Allergie à l'aspirine.

- **Interactions**

- Potentialisation effets toxiques hépatiques des barbituriques.
- Accroissement de l'activité des AVK quelques fois observé.
- Dans l'association avec le Dextropropoxyphène (Propofan) : surveiller la glycémie (hypoglycémie possible).

#### **4.14 IBUPROFENE SIROP**

Ce médicament est indiqué chez les nourrissons et chez les enfants de moins de 12 ans (environ 30 kg), dans le traitement symptomatique : des affections douloureuses et/ou fébriles de l'arthrite chronique juvénile.

Pathologies pour lesquelles ce médicament peut être prescrit

Affection douloureuse ou fébrile ; Arthrite chronique juvénile.

##### **Posologie**

Réservé au nourrisson et à l'enfant de moins de 12 ans (environ 30 kg). La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement le plus court nécessaire au soulagement des symptômes

Affections douloureuses et/ou fébriles

La posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour (sans dépasser 30 mg/kg/jour).

Les prises systématiques, espacées de 8 heures, permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Un médecin doit être consulté si les symptômes s'aggravent, ou s'ils persistent : plus de 24 heures chez le nourrisson de moins de 2 ans ; plus de 3 jours chez les enfants de plus de 2 ans.

Arthrite chronique juvénile : La posologie usuelle est de 30 à 40 mg/kg/jour en 4 prises par jour.

##### **• Mode d'administration**

Voie orale.

Le médicament s'administre au moyen de la seringue pour administration orale (graduée en kg) qui délivre une dose de 10 mg/kg par prise

La dose à administrer pour 1 prise est obtenue en aspirant la suspension en tirant le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant.

Pour chaque prise :

Jusqu'à 10 kg.

# **DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE**

### **III. METHODOLOGIE**

#### **1. Lieu**

Notre étude a eu lieu au Laboratoire National de la Santé (LNS) du Mali. Le LNS est un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique (EPST) chargé de contrôle de qualité des médicaments, aliments, boissons et autres substances. Inscrit dans la démarche Assurance Qualité, le LNS a été accrédité en norme CEI 17025 par le TUNAC à travers son laboratoire de microbiologie alimentaire. L'accréditation du service de contrôle de qualité des médicaments est en cours d'expérimentation pour la norme 17025.

Le LNS est structuré comme suit :

- Un Laboratoire de Contrôle de Qualité de Médicaments,
- Un Laboratoire de Contrôle Qualité d'Aliments et Boissons
- Un Laboratoire de Contrôle de Qualité des Eaux.

#### **2. Durée et type d'étude**

Cette étude a été menée dans le but de contrôler la qualité des médicaments produits au Mali spécialement par Humanwell et Biomed. Nos travaux analytiques se sont déroulés au Laboratoire National de la Santé à Bamako (Mali) de Février à Novembre 2019 soit une période de 10 mois.

#### **3. Echantillonnage**

Notre étude a porté sur 15 échantillons constitués essentiellement des médicaments traditionnels améliorés (MTA) prélevés de façon aléatoire à BIOMED et de médicaments modernes à Humanwell Africa (Sanankoroba).

#### **4. Critère d'inclusion :**

Étaient inclus dans notre étude les deux unités de production, et leurs tous les échantillons de médicaments réceptionnés et analysés.

#### **5. Critère de non inclusion :**

N'étaient pas inclus dans notre étude :

Les unités de productions non cités et les unités qui n'ont pas une licence de production.

**Tableau 8 : Spécifications des échantillons.**

| Désignations      | Formes    | Présentation | Quantité | Laboratoires |
|-------------------|-----------|--------------|----------|--------------|
| Sérum salé        | Injection | Flacon       | 2        | Humanwell    |
| Sérum glucosé 5%  | Injection | Flacon       | 2        | Humanwell    |
| Sérum glucosé 10% | Injection | Flacon       | 2        | Humanwell    |
| Ringer lactate    | Injection | Flacon       | 2        | Humanwell    |
| Carbocisteine 2%  | Sirop     | Flacon       | 2        | Humanwell    |
| Paracétamol       | Sirop     | Flacon       | 2        | Humanwell    |
| Ibuprofène        | Sirop     | Flacon       | 2        | Humanwell    |
| Balembo enfant    | Sirop     | Flacon       | 2        | Biomed       |
| Balembo adulte    | Sirop     | Flacon       | 2        | Biomed       |
| Laxa-cassia       | Sachet    | Boite        | 2        | Biomed       |
| Malarial          | Sachet    | Boite        | 2        | Biomed       |
| Hepatisane        | Sachet    | Boite        | 2        | Biomed       |
| Gastrosedal       | Gélule    | Boite        | 2        | Biomed       |
| Spruline          | Gélule    | Boite        | 2        | Biomed       |
| Moringa           | Gélule    | Boite        | 2        | Biomed       |

- Etaient exclus de notre étude tous les échantillons en mauvais états ou en nombre insuffisant dans ces laboratoires.

## **6. Méthodes et matériel**

### **6.1 Le petit matériel**

Le matériel suivant a été utilisé dans le cadre de ce travail : les Fioles de 10, 20, 50, 100 et 1000 mL, les éprouvettes graduées 50, 100, 500 et 2000 mL, le pH-mètre, le densimètre, la plaque chauffante, le bain marie, les pipettes, les béciers, les erlenmeyers, les spatules, les creusés, stylo feutre, Papier aluminium, les mortiers, les pilons, la balance électronique, l'agitateur mécanique, les burettes, la poire, le thermomètre, le four, l'anse, le bag mixer.



**Figure 3 :** Quelques matériels utilisés en physicochimie.

#### **4.2 Les réactifs utilisés**

Le chloroforme, la solution cupri tartaric, le chromate de Potassium, le chlorure de sodium, la solution de nitrate d'argent, l'acide nitrique, l'ammoniaque, l'anhydride acétique, l'acide acétique glacial, l'acide perchlorique, le violet cristallisé, le chlorure ferrique, la solution d'hydroxyde de sodium, le nitroprussiate de sodium, le carbamate de sodium, la soude en pastille, le Milieu déshydraté Mac Conkey Agar, le Milieu déshydraté Mac Conkey Broth, le Milieu déshydraté XLD Agar, le Milieu déshydraté Rapaport, la Solution tampon de phosphate, le Milieu déshydraté de Tryptone Soja Agar (TSA), le Milieu déshydraté de Dextrose Saboureaux Agar (SDA).



**Figure 4 :** Quelques milieux de culture en microbiologie.

### **4.3 Evaluation de la qualité des laboratoires fabricants**

L'évaluation consiste à apprécier les Bonnes Pratiques de Fabrication à travers une série de questionnaire recommandée. Elle concerne : les locaux, le matériel, le personnel, la documentation et la production.

Le travail d'évaluation est coordonné par le chef de service.

### **Evaluation de la qualité des médicaments**

Après l'identification des laboratoires de production retenus pour notre étude, nous avons procédé à l'analyse des dossiers pharmaceutiques des produits concernés.

Les critères de sélection étaient d'identifier les laboratoires en production reconnus par l'état malien.

Une étude de recherche sur les critères de contrôles de qualité des médicaments a été menée dans le but de connaître les paramètres et normes qualités requises pour chaque monographie. Ainsi certains paramètres décrits par les pharmacopées ont été choisis tout en tenant compte du plateau technique du Laboratoire National de la Santé.

## 5 Paramètres physico-chimiques

### 5.1 Aspect visuel

Nous avons contrôlé les aspects physiques de chaque échantillon comprenant la date de fabrication, la date d'expiration, le lot de fabrication, la forme, la couleur et l'emballage.

### 5.2 Teneur en eau

Dix milligrammes (10mg) de l'échantillon numéroté ont été incubés dans une étuve à 105°C pendant 2 heures. Après dessiccation, l'ensemble des échantillons a été pesé une seconde fois pour déduire les masses humides et sèches de l'échantillon par la formule ci-dessous.

$$W = \frac{m_{apr}}{m_{av}} \times 100$$

Avec :

**W** = expression de la teneur en eau en %

**m.apr** = masse après l'étuve

**m.av** = masse avant l'étuve

### 5.3 Teneur en cendre chlorhydrique

Cinq grammes du produit à analyser ont été Incinérés. Les cendres ont été ensuite transvasées dans un bécher de 250 ml contenant 75 ml d'acide chlorhydrique 3 N. Le mélange a été prudemment porté à l'ébullition douce pendant quinze minutes. Après filtration de la solution chaude, le résidu a été lavé avec 500 ml d'eau chaude puis séché. Le filtre (environ 30 minutes à 103°C) contenant le résidu a été incinéré dans un creuset taré à une température de 550°C pendant 2 heures et refroidi au dessiccateur puis pesé de nouveau.

Le pourcentage de centre insoluble a été ainsi calculé selon la formule ci-dessous :

- % cendre insoluble =  $(P_{après} - P_{avant(tare)}) \times 100 / PE$
- P. après : poids du creuset et des cendres après la seconde calcination (g) ;
- P. avant (tare) : tare du creuset de première calcination (g) ;
- PE : prise d'essai (g).

### 5.4 Densimétrie

La fraction de l'échantillon d'essai a été introduite dans le tube en U à l'extrémité indiquée en utilisant une seringue appropriée tout en veillant à ce que l'autre extrémité soit bouchée afin d'éviter les bulles d'air. Les valeurs ainsi affichées par le densimètre ont été relevées et constituant la masse volumique du produit en question.

## 5.5 Désagrégation des gélules

Six gélules du produit à examiner étaient placées chacun dans des tubes du râtelier d'un appareil mis sous tension pendant 45 minutes. La température de l'appareil a été contrôlée avant de lancer la commande. Les échantillons ont été suivis enfin de connaître les temps réels. Toutes les unités sont complètement désagrégées avant le temps indiqué pour les gélules. Temps maximal de désagrégation des gélules inférieur ou égal à 30 minutes.

Temps maximal de désagrégation des gélules inférieur ou égal à 30 minutes.



**Figure 5 :** appareil de désagrégation (Source LNS-Labo-médicament)

## 5.6 Identification du médicament

### 5.6.1 Spectrophotométrie UV visible

L'échantillon à analyser a été dissolu dans le solvant approprié. La solution obtenue a été versée dans une cuve destinée à être placée dans le spectroscope. Afin de ne pas fausser les mesures, la cuve et le solvant choisis n'ont pas été absorbés par les rayonnements émis par le spectroscope.

Les faces de la cuve placées dans le faisceau UV-visible ont été parfaitement propres et exemptes de rayures. Les cuves ont été nettoyées nettoie au moyen de papier joseph (papier très fin n'entraînant pas de micro-rayures). En versant le mélange dans la cuve, impureté

pouvant impacter le rayonnement incident n'a été présente. On a programmé le logiciel dédié à l'appareil a été programmé pour donner les différents paramètres (longueur d'onde, nombre de mesures). Deux solutions de chaque échantillon ont été préparées séparément, afin d'avoir un résultat commode, d'éviter les erreurs de dosage et de fausses manipulations

### **5.6.2 Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier**

La méthode d'analyse de chaque échantillon a été programmée avant de lancer. Une petite quantité a été mise sur le cristal et tourner la vis pour compresser l'échantillon. Le faisceau infrarouge provenant de la source via un interféromètre (qui va moduler les longueurs d'onde du faisceau en interférogramme), est soit transmis (en coupe, ou en couche mince sur un substrat transparent à l'infrarouge), soit réfléchi sur l'échantillon (par réflexion spéculaire ou par réflexion totale atténuée) jusqu'à un détecteur. Ce dernier donne le signal sous forme d'interférogramme qui est converti en spectre infrarouge par transformation de Fourier. L'intensité de l'absorption est en principe proportionnelle à la concentration du groupement chimique concerné, ce qui fait que la technique peut être quantitative (à partir de courbes d'étalonnage).

### **5.6.3 Test colorimétrique**

Préalablement un test blanc a été réalisé sur les réactifs afin d'écarter tout risque de résultats erronés. L'échantillon a été placé sur un disque de papier filtre. Ajouter un indicateur et agiter. Après l'addition de quelques gouttes de solution, la couleur a été virée donnant l'apparence d'une autre couleur. Ce test a été test a été répété pour pouvoir confirmer le résultat.

Des burettes ont été utilisées et calculé le dosage par la descente des réactifs sur l'échantillon.

## **5.7 Uniformité de masse**

### **Dans le cas des gélules**

La balance a été contrôlée par les différentes masses (10mg,100mg et 1000mg) avant de peser les échantillons. Chaque unité de gélule pleine a été pesée, puis la vider aussi complètement que possible sans perdre le contenu. Chaque enveloppe a été pesée et calculer la masse du contenu par différence ;

L'opération a été répétée sur 19 autres gélules.

Pour les gélules la masse moyenne est d'au moins 300mg et l'écart en pourcentage  $\pm 10,0$

(Source : Pharmacopée Européenne ,4ème édition, 2002.)

### **5.8 Volume moyen**

Deux flacons de produit ont été vidés complètement dans une éprouvette graduée pour déterminer leur volume. Les limites de chaque échantillon ont été tracées sur les éprouvettes. La conformité a été prouvée par la lecture du ménisque.

### **5.9 Détermination du pH**

L'étalonnage a été fait avec les solutions tampon (pH4, pH 7 et pH10) après l'électrode a été rincée.

Une quantité nécessaire de l'échantillon a été mise dans un bécher et l'électrode a été immergée dans la solution.

La lecture a été faite sur l'écran du boîtier électronique.

## **6 Contrôle microbiologique de certains produits**

Ici nous nous sommes conformés à notre plateau technique. Limitant ainsi la recherche du nombre de microorganismes spécifiques aux produits. Le test de stérilité des perfusions n'a pas eu lieu due à l'absence de certains matériels. Seuls les produits non stériles ont fait l'objet de ce contrôle de qualité microbiologique. Les essais ont consisté à faire le dénombrement de la flore aérobie mésophile totale (GAM), le dénombrement des levures et moisissures (LM), mais aussi la recherche de certains microorganismes spécifiques tels que *Escherichia coli*, *Salmonella spp* qui ne doivent pas exister dans certaines formes pharmaceutiques.

Ce contrôle microbiologique consiste d'abord à valider la méthode d'analyse du produit après avoir déterminé la suspension de moins de 100UFC afin de passer au test principal du produit.

### **6.1 Promotion de la croissance**

Cette validation a été réalisée avec des souches isolées au laboratoire de microbiologie du LNS. Des cultures de moins de 100 UCF /ml ont été déterminées en ensemençant l'inoculum fraîchement préparé des colonies des souches n'ayant pas excédées 5 passages sur les milieux TSA pour les bactéries et SDA pour les levures, moisissures et incubés incubé à 37°C pendant 72 heures. Les cultures ayant moins 100 unités formant colonie (UFC) ont été retenues pour le test (microbiological examination of nonsterile products: microbial enumeration tests, chapitre <61>).

### **6.2 Validation de la méthode**

Le contrôle de qualité de chaque produit a fait l'objet d'une validation de méthode afin d'écarter l'hypothèse de substance inhibitrice de la croissance des microorganismes. Ainsi, 1ml de l'inoculum de moins de 100 cfu/ml des souches a été mélangé avec 10ml d'une

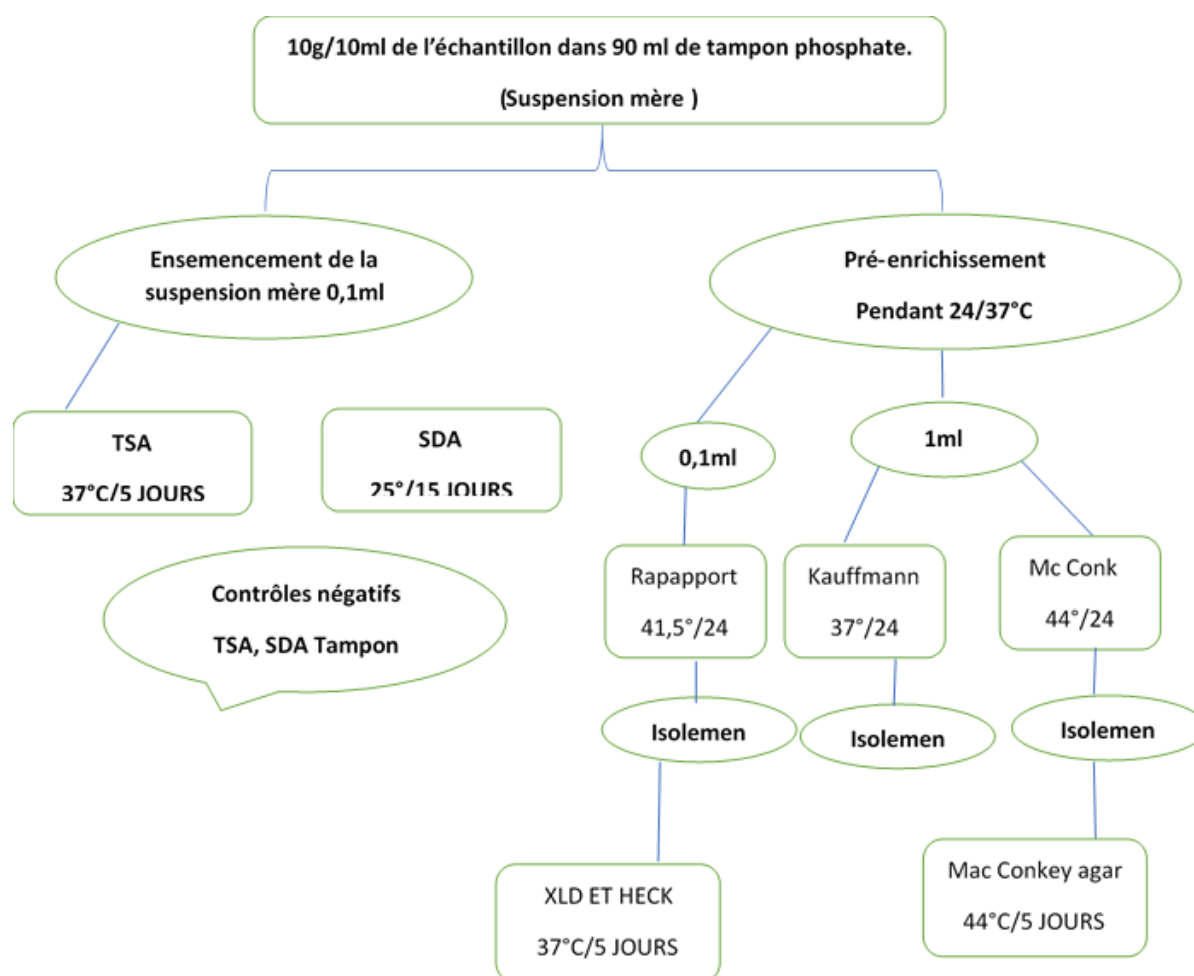
suspension à  $10^{-1}$  des échantillons avec le tampon de phosphate (ph 7,2) puis ensemencé en surface des milieux de culture solide en double (TSA et SDA) et incubés pendant 3 jours et 5 jours à 37°C et 25°C respectivement pour les bactéries aérobies mésophiles et les levures-moisissures. Les mêmes suspensions de produits sans l'inoculum ont été utilisées dans les mêmes conditions comme contrôle négatif. Le contrôle positif était réalisé par la culture de l'inoculum seulement sur les milieux TSA et SDA, tous dans les mêmes conditions d'incubation. Le dénombrement des colonies a été réalisé. La moyenne arithmétique par culture a été déterminée et comparée au nombre de colonies de l'inoculum de moins de 100 cfu.

### 6.3 La réalisation du test principal

Dix grammes ou dix ml des échantillons ont été dilués dans 90ml de tampon phosphate dans un sachet stomacher stérile, bien homogénéisé avec le bag mixer. Ce qui a constitué notre suspension mère. Une suspension au  $1/10^{\text{ème}}$  de la solution mère était préparée dans un tube sec stérile. Deux séries de dilution décimale ont été ensuite réalisées ( $10^{-3}$ ) à partir de cette suspension. Le reste de la suspension mère a été pré-enrichie en l'incubant à 37°C pendant 24 heures pour la recherche des germes spécifiques comme les salmonelles et *E.coli*. Pour le dénombrement des germes aérobies mésophiles, les milieux de culture TSA (GAM) et SDA (LM) ont été ensemencés en profondeur d'un ml de chaque dilution décimale réalisée de chaque échantillon et incubés à 25°C (LM) et 37°C (GAM) respectivement pendant 5 et 3 jours. Après 24 heures d'incubation, les pré-enrichissements ont été enrichis pour la recherche des salmonelles et *E. coli* de la manière suivante : un millilitre du pré-enrichissement des échantillons a été dilué dans 10 ml du bouillon Kauffmann, et de Bouillon Mac Conkey ; 0,1 ml du pré-enrichissement dans 10ml de Bouillon de Rappaport. Les enrichissements de Kauffmann et de Mac conkey ont été incubés à 37°C pendant 24h, celui du Rappaport a été incubé à 42°C.

L'isolement des salmonelles a eu lieu sur les milieux solides de Hektoen et de XLD et de celui d'*E. coli* eu lieu sur la gélose Mac conkey, tous incubés à 37°C pendant respectivement 24 et 115 heures. La lecture ou le dénombrement des colonies typiques des salmonelles et d'*E. coli* a été réalisé avec un compteur manuel de colonies.

Les colonies suspectes de salmonelles ont fait l'objet d'identification biochimique par le test de réduction de glucose sur milieu TSI et par l'utilisation de la galerie des entérobactéries API 20E (API® 20E™ -Mérieux).



**Figure 6 :** Schéma de réalisation du test microbiologique (schéma de la méthodologie)

## 7 Aspect éthique

Préalablement nous avons élaboré une lettre de coopération, accompagnée du protocole d'étude, les bénéfices attendus et les contraintes afin d'avoir le consentement libre, éclairé et l'approbation du comité scientifique et de gestion des unités locales de production des médicaments améliorés inclus dans l'étude.

# RESULTATS

## 8 Résultats

### 8.1 Identification des unités officielles de fabrication des médicaments au Mali.

**Tableau 9 : les unités officielles du Mali.**

| Unités    | Localisation        | Productions |
|-----------|---------------------|-------------|
| UMPP      | Zone industrielle   | 14 (37)     |
| BIOMED    | Kalaban coro-Adeken | 8           |
| HUMANWELL | Sanankoroba         | 40          |

Ce tableau représente les unités officielles de fabrication de médicaments reconnues par l'état malien, leurs sites et le nombre de produits.

Humanwell fait 40 produits, suivi de UMPP 14 produits et vient BIOMED à la dernière position avec 8 produits.

### 8.2 les unités de production avaient des normes qui répondaient aux exigences des BPF.

**Tableau 10 : Répartition des médicaments selon leur appartenance MTA ou moderne**

| Type de médicaments | nombre | Pourcentage |
|---------------------|--------|-------------|
| MTA                 | 8      | 53          |
| Moderne             | 7      | 47          |
| Total               | 15     | 100         |

Au cours de notre étude, nous avons échantillonné 15 médicaments dont 53% étaient des MTA et 47% étaient des sirops et des solutés massifs.

### 8.3 Aspect visuel

Tous nos échantillons étaient conformes sur le plan visuel.

### 8.4 Analyse des paramètres physico-chimiques des produits élaborés par les unités de production .

**Tableau 11: Tableau d'analyse des paramètres physico-chimiques.**

| Produits       | Paramètres testés | Spécifications | Résultats | Conclusions |
|----------------|-------------------|----------------|-----------|-------------|
| <b>Moringa</b> | Poids moyen       | $\geq 300$ mg  | 316,2 mg  | Conforme    |
|                | Désagrégation     | $\leq 30$ mn   | 12 min    | Conforme    |

CONTRÔLE QUALITE DES MEDICAMENTS PRODUITS AU MALI.

|                       |               |                         |             |              |
|-----------------------|---------------|-------------------------|-------------|--------------|
| <b>Spiruline</b>      | Poids moyen   | $\geq 300$ mg           | 450,5 mg    | Conforme     |
|                       | Désagrégation | $\leq 30$ minutes       | 9 min       | Conforme     |
| <b>Gastrosedal</b>    | Poids moyen   | $\geq 300$ mg           | 408,2 mg    | Conforme     |
|                       | Désagrégation | $\leq 30$ minutes       | 7 min       | Conforme     |
| <b>Balembo enfant</b> | Volume moyen  | $\geq 100$ ml           | 105ml       | Conforme     |
|                       | pH            | -                       | 7,532       | Conforme     |
|                       | Densité       | -                       | 25,72       | Conforme     |
| <b>Balembo adulte</b> | Volume moyen  | $\geq 100$ ml           | 103ml       | conforme     |
|                       | pH            | -                       | 7,125       | Conforme     |
|                       | Densité       | -                       | 21,10       | Conforme     |
| <b>Laxa cassia</b>    | Poids moyen   | 5g( $\pm 10$ )          | 4,87792g    | Conforme     |
| <b>Hepatisane</b>     | Poids moyen   | $\geq 10$ g( $\pm 10$ ) | 10,13g      | Conforme     |
| <b>Malarial</b>       | Poids moyen   | $\geq 10$ g( $\pm 10$ ) | 9,8959g     | Conforme     |
| <b>Glucosé</b>        | Volume moyen  | $\geq 500$ ml           | 505ml       | Conforme     |
|                       | pH            | 3,5-6,5                 | 4,12        | Conforme     |
|                       | Test coloré   | Echantillon +chauffage  | jaune       | Conforme     |
|                       | densimétrie   | 95-105                  | 96          | Conforme     |
| <b>Ibuprofen</b>      | Volume moyen  | $\geq 100$ ml           | 101ml       | Conforme     |
|                       | pH            | 3,6-4,6                 | 2,9         | Non conforme |
| <b>Sérum salé</b>     | Volume moyen  | $\geq 500$ ml           | 500ml       | Conforme     |
|                       | pH            | 4,5-7                   | 5,2         | Conforme     |
|                       | Test coloré   | Echantillon + réactif   | rouge       | Conforme     |
|                       | Titration     | 95-105                  | 100,02      | Conforme     |
| <b>Glucosé 5%</b>     | Volume moyen  | $\geq 500$ ml           | 500ml       | Conforme     |
|                       | PH            | 3,5-6,5                 | 4,5         | Conforme     |
|                       | Test coloré   | Echantillon +chauffage  | Jaune brun  | Conforme     |
| <b>Paracétamol</b>    | Volume moyen  | $\geq 100$ ml           | 101ml       | Conforme     |
|                       | pH            | 3,5-6,5                 | 5,52        | Conforme     |
|                       | Test coloré   | Echantillon +chauffage  | Bleu violet | Conforme     |
| <b>Carbocisteine</b>  | Volume moyen  | $\geq 100$ ml           | 101ml       | Conforme     |
|                       | Test coloré   | Échantillon +chauffage  | jaune       | Conforme     |
|                       | Volume moyen  | $\geq 500$ ml           | 505ml       | Conforme     |
|                       | pH            | 3,5-6,5                 | 4,12        | Conforme     |

|                       |             |                        |                 |          |
|-----------------------|-------------|------------------------|-----------------|----------|
| <b>Ringer lactate</b> | Test coloré | Échantillon +chauffage | Précipité blanc | Conforme |
|-----------------------|-------------|------------------------|-----------------|----------|

### 8.5 Identification du Principe actif

La présence du principe actif a été mise en évidence sur les 7 médicaments modernes et les principes actifs étaient présents.

### 8.6 Temps de désagréation

Le temps de désagréation était conforme chez les 3 médicaments gélules faisant partie de nos échantillons.

### 8.7 Le potentiel hydrogène :

1 seul échantillon sur 15 n'a pas répondu aux normes exigées par les pharmacopées.

### 8.8 Uniformité de masse et volume moyen :

**Tableau 12 : Uniformité de masse et de volume moyen.**

| Echantillons             | Spécifications  | Valeurs   | Conclusions |
|--------------------------|-----------------|-----------|-------------|
| <b>Balembo enfant</b>    | $\geq 100$ ml   | 105 ml    | Conforme    |
| <b>Balembo adulte</b>    | $\geq 100$ ml   | 103 ml    | Conforme    |
| <b>Laxa cassia</b>       | 5 g $\pm 10\%$  | 4,87792   | Conforme    |
| <b>Hepatisane</b>        | 10 g $\pm 10\%$ | 10,353214 | Conforme    |
| <b>Malarial</b>          | 10 g $\pm 10\%$ | 9,89598   | Conforme    |
| <b>Moringa</b>           | $\geq 300$ mg   | 316,3     | Conforme    |
| <b>Spiruline</b>         | $\geq 300$ mg   | 450,5     | Conforme    |
| <b>Gastrosedal</b>       | $\geq 300$ mg   | 408,2     | Conforme    |
| <b>Sérum salé</b>        | $\geq 500$ ml   | 500 ml    | Conforme    |
| <b>Ringer lactate</b>    | $\geq 500$ ml   | 505 ml    | Conforme    |
| <b>Sérum glucosé 5%</b>  | $\geq 500$ ml   | 505 ml    | Conforme    |
| <b>Sérum glucosé 10%</b> | $\geq 500$ ml   | 505 ml    | Conforme    |
| <b>Carbocisteine</b>     | $\geq 100$ ml   | 101 ml    | Conforme    |
| <b>Paracétamol sirop</b> | $\geq 100$ ml   | 105 ml    | Conforme    |
| <b>Ibuprofène sirop</b>  | $\geq 100$ ml   | 101 ml    | Conforme    |

Le poids moyen et le volume moyen de nos échantillons étaient conformes comparativement à la norme des Pharmacopées.

### 8.9 la teneur en eau et en cendre des médicaments

**Tableau 13 : Les valeurs de teneur en eau et de cendre des médicaments.**

| Type de médicament | Teneur en eau | Teneur en cendre |
|--------------------|---------------|------------------|
| Malarial           | 0,01%         | 19,58            |
| Hepatisane         | 0,01%         | 4,34             |
| Laxa-cassia        | 0,01%         | 18,38            |

La détermination de la teneur en eau et la teneur en cendre était applicable à 3 de nos échantillons, la teneur en eau avait comme valeur 0,01% pour Malarial, Hepatisane ainsi que pour Laxa- cassia ces derniers répondaient aux normes.

La teneur en cendre était de 19,58 pour Malarial, 18,38 pour Laxa cassia et 4,34 pour Hepatisane

### 8.10 Contrôle microbiologique des médicaments :

**Tableau 14: Dénombrement et conformité des germes totaux aérobies**

(USP. 33(2) Second Interim Revision Announcement: MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: ACCEPTANCE CRITE. Official May 1, 2009)

| Echantillons          | Nombre LM(ufc)<br>[Critère (10 <sup>2</sup> )] | Nombre GAM(GAM<br>(10 <sup>3</sup> )ufc) | Conformité   |
|-----------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|
| <b>Balembo enfant</b> | 0                                              | 0                                        | Conforme     |
| <b>Balembo adulte</b> | >                                              | 0                                        | Conforme     |
| <b>Laxa-cassia</b>    | 0                                              | 1100                                     | Non conforme |
| <b>Moringa</b>        | >150                                           | 1070                                     | Non conforme |
| <b>Spiruline</b>      | 40                                             | 0                                        | Conforme     |
| <b>Hepatisane</b>     | >150                                           | >1011                                    | Non conforme |
| <b>Gastrosedal</b>    | >150                                           | >1150                                    | Non conforme |
| <b>Malarial</b>       | >150                                           | >1020                                    | Non conforme |

Sur les 8 MTA, excepté les 3 produits BALEMBO (enfants), BALEMBO (adultes) et SPIRULINE, les GAM étaient présents sur les autres.

**Tableau 15: Résultat des germes spécifiques recherchés avec leurs critères d'acceptabilités.**

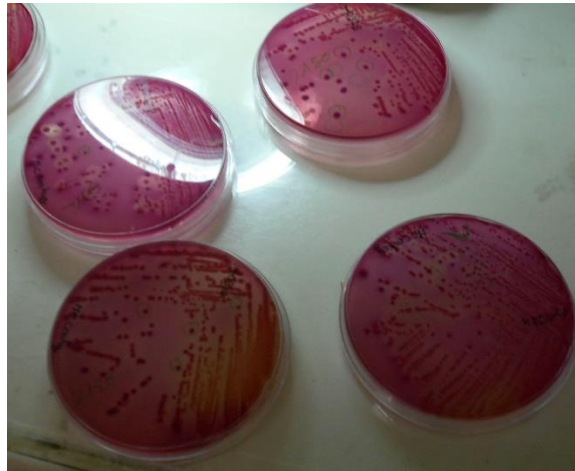
| Echantillons   | Salmonelles<br>[critères :<br>Absence] | <i>E. coli</i><br>[critères :<br>Absence] | Conformités  |
|----------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|--------------|
| Balembo enfant | Absence                                | 0                                         | Conforme     |
| Balembo adulte | Absence                                | 0                                         | Conforme     |
| Laxa-cassia    | Absence                                | >173                                      | Non conforme |
| Moringa        | Absence                                | >161                                      | Non conforme |
| Spiruline      | Absence                                | 0                                         | Conforme     |
| Hepatisane     | Absence                                | >159                                      | Non conforme |
| Gastrosedal    | Absence                                | >150                                      | Non conforme |
| Malarial       | Absence                                | >180                                      | Non conforme |

Les Levures et Moisissures et les *E. coli* étaient présents sur 62.5% des MTA

**Tableau 16 : Pourcentage de conformité microbiologique des produits.**

| Germes aérobies mésophiles<br>(GAM, LM). |                   | Germes spécifiques<br>(Staphylococcus, Salmonelles) |                     |
|------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
| Nombre<br>total 8                        | Conforme<br>37,5% | Nombre<br>total 8                                   | Conformité<br>37,5% |

Sur les 8 MTA analysés 37,5% était conforme sur les germes aérobies mésophiles et 37,5% sur les germes spécifiques.



**Figure7:** Culture d'*Escherichia coli* sur la gélose Mc conkey.

# **COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

## 9 Commentaires et discussion

Notre étude a porté sur les échantillons composés de solutés massifs, de sirops et les MTA. Nous avons adopté les paramètres dans les pharmacopées et appliquées des méthodes chimiques, physico-chimiques et microbiologiques avec les moyens nécessaires. L'inspection visuelle est une étape capitale car elle permet de rechercher déjà les défauts dans l'étiquetage, l'emballage et la contenance.

### ○ Norme de conformité :

Dans notre étude, un médicament est considéré comme conforme lorsqu'il répond aux normes décrites dans le manuel monographique ou guide concis de contrôle de qualité des médicaments. C'est-à-dire que le médicament ne révèle aucun signe d'anomalie à l'inspection visuelle (étiquetage, caractéristiques physiques), au contrôle physico-chimique, au test de désagrégation, au pH et à la microbiologie.

### ○ Critères de non-conformité :

Un médicament est non conforme ou douteux s'il présente une ou plus des particularités suivantes :

-Lors de l'inspection visuelle :

- L'étiquette et l'emballage ne correspondent pas aux normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (exemple : absence de numéro de lot) ;
- Non uniformité de forme ;
- Non uniformité de taille ;
- Non uniformité de couleur ;
- Altération physique (fissure, cassure, érosion, attachement...) ;
- Présence de corps étrangers (cheveux, poussière, moisissure ou autres observations) ;

-Test de désintégration : s'il ne désintègre pas dans le temps donne ;

-et à identité fausse, dosage incorrect, et présence d'impuretés.

### ✓ **Inspection visuelle**

L'inspection visuelle a été effectuée sur 15 échantillons. Ce résultat répond aux spécifications décrites dans les pharmacopées et les dossiers de ses produits. Elles témoignent le respect des bonnes pratiques de fabrication.

### ✓ **Méthode chimique**

La réaction colorée a été utilisée pour l'identification des Principes Actifs.

Dans notre étude, sur les 7 échantillons testés tous avaient la présence du Principe Actif contrairement à Jacques Lassine KOUMARE [62] qui a trouvé 3 non conformes sur 18 échantillons.

✓ **Physico-chimie**

La spectrométrie UV/visible a été utilisée pour l'identification et le dosage de certains de nos échantillons.

Sur le plan chimique et physico-chimique tous nos échantillons étaient conformes excepté 1 dont la valeur du pH n'était pas dans les normes soit 0,07% (1/15). Ce résultat était inférieur à celui de Jacques Lassine KOUMARE [62] qui avait trouvé 1,26% de non-conformité.

✓ **Teneur en eau et en cendre**

Les résultats obtenus dans cette étude étaient différents de ceux de l'étude de Seydou Lahaye COULIBALY qui avait trouvé pour les teneurs eau et en cendre respectivement : Laxa-cassia (9,27% et 15,20), Malarial (9,87% et 14,46%) et Hepatisane (4,34% et 7,78%).

Les résultats de nos teneurs en eau étaient tous inférieurs à ceux de COULIBALY. Par contre les résultats de teneur en cendre étaient supérieurs excepté celui de l'Hepatisane.

La variabilité de nos résultats à ceux de COULIBALY peut être due à plusieurs facteurs entre autres : la technique de récolte, le mode de séchage, le traitement du produit ou la conservation.

✓ **Microbiologie**

Nous avons utilisé la Pharmacopée Européenne pour le contrôle microbiologique des produits non stériles. Cette méthode était basée sur la recherche des microorganismes aérobies mésophiles et spécifiques, tels que : *Escherichia coli*, *Salmonelles* à travers les cultures sur milieux liquide et solides, l'identification biochimique et observation microscopique.

Au total 37,5 % de nos échantillons testés (tableau 10) étaient conformes c'est-à-dire que les bactéries recherchées étaient absentes. Notre étude et celle réalisée à Abidjan (évaluation de la qualité microbiologique des Médicaments Traditionnels Améliorés (MTA) vendus dans six communes d'Abidjan (Côte d'Ivoire)) COULIBALY Bakary et al étaient similaires [63]. Par contre nos résultats étaient différents. Pour Abidjan le taux de non-conformités s'élevait à 10,25% qui était inférieur à celui de notre étude. La différence des résultats peut être due au soins d'hygiène accordé pour les échantillons. La présence des bactéries dans nos échantillons pourrait être de plusieurs sources notamment la matière première, les étapes de fabrication, le mode de séchage, le personnel, le conditionnement ou même le stockage.

**Synthèse**

Les résultats obtenus à partir de différentes analyses sur les paramètres physico-chimiques ont démontré qu'un seul échantillon n'était pas conforme.

Les paramètres microbiologiques réalisés sur les 8 échantillons ont donné trois conformités

### **Limites de l'étude**

Du fait de nos moyens limités nous n'avons pas pu élargir notre étude sur d'autres variantes de produits.

L'identification des MTA et la microbiologie des solutés massifs n'ont pas été réalisés. En plus, nous n'avons pas pu utiliser dans notre étude tous les paramètres microbiologiques recommandés par les pharmacopées.

Par ailleurs, nous n'avons pas pu accéder aux dossiers AMM de certains de nos échantillons.

# **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## **10 Conclusion et recommandations**

### **Conclusion**

La volonté gouvernementale est de favoriser l'émergence d'un secteur privé national développant la production des médicaments, afin de permettre l'autosuffisance du Mali en matière de produits pharmaceutiques. Le contrôle de qualité des médicaments un devoir régalien du LNS afin de mettre à la disposition de la population un produit de qualité avérée.

Notre travail avait comme objectif d'évaluer la qualité des médicaments produits au Mali.

Au total 15 échantillons (composés de solutés massifs, des sirops et les MTA) ont été analysés avec 60% de conformité. Suite à notre étude les résultats ont montré que la plupart des non-conformité de nos échantillons étaient d'origine microbiologique.

Les résultats issus de l'étude ont été confrontés à beaucoup d'obstacles entre autres : le contrôle microbiologique et le pH, respectivement une partie des MTA et des médicaments modernes.

La restitution des résultats de notre étude aux acteurs du terrain pourra contribuer à l'amélioration des études futures. Donc cette étude mérite d'être étendue à d'autres variantes de médicaments, tout en augmentant la taille de l'échantillonnage.

### **Recommandations**

Au terme de ce travail nous formulons les recommandations suivantes :

#### **10.1- Au niveau du Laboratoire National de la Sante (LNS)**

- Augmenter la fréquence des prélèvements au niveau de tous les sites de production et de distribution des médicaments afin de suivre les produits destinés à la population.
- Améliorer les connaissances et les compétences du personnel grâce à des programmes de formation internes ou externes en particulier sur les médicaments à base de plantes.
- Mettre en place une méthode interne d'analyse des paramètres physico-chimiques microbiologiques des MTA.

#### **10.2- Au niveau des sites de production et de distribution**

- Mise en œuvre d'une formation continue pour le personnel de leur laboratoire sur l'assurance qualité de la production des médicaments ;
- Respecter scrupuleusement les bonnes pratiques de fabrications en vue d'assurer la qualité des médicaments ;
- Effectuer des tests à tous les stades du processus de production .

# **BIBLIOGRAPHIE**

## 11 Bibliographie :

1. Organisation Mondiale de la Santé. Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié. 28 nov 2017 [cité 11 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/detail/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>
2. D C. Contrefaçon de médicaments: des centaines de milliers de morts chaque année. 23 avr 2019; Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/contrefacon-de-medicaments-des-centaines-de-milliers-de-morts-chaque-annee/>
3. OMS. La menace croissante des contrefaçons de médicaments. avr 2010;88.
4. OMS. Une réglementation pharmaceutique efficace : assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://archives.who.int/tbs/qual/s4960f.pdf>
5. population data.net. MALI [Internet]. 2020 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.populationdata.net/pays/mali/>
6. humanwell. humanwell pharma.
7. AGETIC. La politique pharmaceutique nationale du Mali, 1998 [Internet]. 2019. Disponible sur: [http://mail.cnom.sante.gov.ml/index.php?option=com\\_content&task=view&id=261&Itemid=87](http://mail.cnom.sante.gov.ml/index.php?option=com_content&task=view&id=261&Itemid=87)
8. ANSM. Qu'est ce qu'un médicament générique ? [Internet]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
9. Pharmacologie : Les médicaments [Internet]. Disponible sur: [http://www.alternativeformation.fr/pluginfile.php/373/mod\\_resource/content/1/co/1\\_2\\_\\_Les\\_différentes\\_categories\\_de\\_medicaments.html](http://www.alternativeformation.fr/pluginfile.php/373/mod_resource/content/1/co/1_2__Les_différentes_categories_de_medicaments.html)
10. Le journal des femmes Santé. Date de péremption. 14 juill 2014; Disponible sur: <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/42846-date-de-peremption-definition>
11. La médecine classique, une médecine chimique [Internet]. Disponible sur: <http://tpe20091er.e-monsite.com/pages/content/la-medecine-classique-une-medecine-chimique-1.html>
12. leem, les entreprises du médicament. Recherche et développement [Internet]. 2020 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
13. superprof ressources. Comment lire une notice de médicament ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/cours-ps-1/2nde-ps-1/combinaison-molecules-soin.html>
14. expertinbox. Le conditionnement. 17 janv 2014; Disponible sur: <https://www.expertinbox.com/2014/01/17/conditionnement-les-jeudi-demilie/>

15. superprof ressources. Masse volumique et densité [Internet]. Disponible sur: <https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/seconde/proprietes-especes-chimiques/masse-volumique.html>
16. ministere des solidarites et de lasanté. Prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/prescription-en-denomination-commune-internationale-dci>
17. Le Parisien. spécialité pharmaceutique [Internet]. Disponible sur: <http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/sp%C3%A9cialit%C3%A9%20pharmaceutique/fr-fr/>
18. OMS. Médecine traditionnelle: définitions. 2000; Disponible sur: [https://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/fr/](https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/)
19. OMS. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques: grands principes [Internet]. 2014. Disponible sur: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/FR-TRS986annex2.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FR-TRS986annex2.pdf?ua=1)
20. IRACM. DÉFINITION de la falsificaton DE MEDICAMENTS. [cité 29 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.iracm.com/falsification/definition/>
21. OMS. PRINCIPES DIRECTEURS A L'INTENTION DES PETITS ORGANISMES NATIONAUX DE REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE [Internet]. 1988. Disponible sur: <http://infocollections.org/medregpack/documents/d0152/d0152.pdf>
22. OMS. Médicaments essentiels et produits sanitaires. Disponible sur: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/fr/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/fr/)
23. ANSM. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION [Internet]. 2015. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/6)
24. Copyright médical c 1. de pratique d'Encyclopédie la Chromatographie sur couche mince-Edusoft de étude de Company Inc. 994.
25. BOUCHIOUANE Imane & GHALI Chahira. Contrôle physico-chimique et microbiologique d'un produit pharmaceutique (PIMAG) [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://dspace.univ-bouira.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/2961/1/Contr%C3%B4le%20physico-chimique%20et%20microbiologique%20d%E2%80%99un%20produit%20pharmaceutique%20%28PIMAG%29.pdf>
26. ECHANTILLONNAGE DES MATIERES PREMIERES ET DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT.
27. EURO JADE. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier. 2020 2009; Disponible sur: <https://www.eurojade.fr/fr/spectroscopie-a-transformee-de-fourier>
28. THIERRY SOUCCAR EDITIONS. Qu'est-ce que le pH ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.thierrysouccar.com/sante/info/quest-ce-que-le-ph-499>

29. bio enligne.com. Récolter, sécher et conserver les plantes aromatiques (PAM) [Internet]. Disponible sur: <https://www.bio-enligne.com/phytotherapie/349-secher.html>
30. P. GARRY. LA CONTAMINATION BIOLOGIQUE [Internet]. Vol. 8. 1998. Disponible sur: <https://www.ifip.asso.fr/sites/default/files/pdf-documentations/1998garrybul3.pdf>
31. FAO. METHODES CLASSIQUES DE CONTROLE DE LA QUALITE MICROBIOLOGIQUE.
32. AFSSA. RISQUES LIÉS À LA PRÉSENCE DE MOISSISSEMENT ET LEVURES DANS LES EAUX CONDITIONNÉES [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-MoisissuresEaux.pdf>
33. Le Parisien. bactérie [Internet]. 2000. Disponible sur: <http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/bact%C3%A9rie/fr-fr/>
34. ANSES. Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2011sa0117Fi.pdf>
35. Alter SANTE. Hépatites virales. FEVRIER 2013; Disponible sur: <http://www.altersante.org/altersante/maladies-infectieuses/hepatites-virales.html>
36. TOP SANTE. Constipation. Disponible sur: <https://www.topsante.com/medecine/digestion-et-transit/constipation>
37. Abdoulaye KEITA. La production industrielle des médicaments issus de la Pharmacopée traditionnelle dans l'espace CEDEAO. 2018.

### **a. Annexe**

#### **SDA**

Mettre en suspension 65 grammes dans 1000ml d'eau purifiée ou distillée. Porter à ébullition pour assurer la dissolution complète du milieu. Stériliser à l'autoclave à une pression de 15lb (121°C) pendant 15 minutes ou la durée du cycle stipulé. Refroidir à 45-50 °C, bien mélanger et verser au choix dans des boîtes de pétri stériles ou d'autres contenants.

#### **TSA**

Mettre en suspension 40 grammes dans 1000ml d'eau purifiée ou distillée. Porter à ébullition pour assurer la dissolution complète du milieu. Stériliser à l'autoclave à une pression de 15lb (121°C) pendant 15 minutes ou la durée du cycle approuvé. Refroidir à 45-50 °C, bien mélanger et verser dans des boîtes de Pétri stériles. pH après stérilisation  $7,3 \pm 0,2$

REF : MH290-500G , lot 0000361118

#### **MacConkey Agar**

Suspendre 49,53 grammes (poids équivalent de milieu déshydraté par litre) dans 100 ml d'eau purifiée / distillée. Chauffer à ébullition pour dissoudre complètement le milieu. Stériliser par autoclavage à une pression de 15 lbs (121 ° C) pendant 15 minutes ou selon un cycle validé. Refroidir à 45-50 ° C. bien mélanger avant de verser dans des boîtes de Pétri stériles. La surface du milieu doit être sèche lors de l'inoculation

REF : MH081-500G , lot 0000243422

#### **MacConkey Broth**

Suspendre 34,51 grammes (le poids équivaut de milieu déshydraté par litre) dans 1000 ml d'eau purifiée / distillée. Chauffer si nécessaire pour dissoudre complètement le milieu. Distribuer dans des tubes de peur avec des tubes Durham inversés. Stériliser par autoclavage à une pression de 15 lb (121 ° C) pendant 15 minutes ou selon un cycle validé.

REF : MH083-500G, LOT : 0000255318.

Péremption : fevrier2020

#### **XLD Agar (Agar au Xylose-Lysine –Deshoxycholate pour la microbiologie :**

Dissoudre 55.2g dans 1000ml litre d'eau déminéralisée. Faire chauffer dans de l'eau bouillante et agiter fréquemment jusqu'à dissolution complète. Ne pas autoclaver ! Des précipitats peuvent se former, mais n'affectent pas la performance du milieu de culture. Ph :  $7,4 \pm 0,2$  à 25°C.

Rapapport : bouillon d'enrichissement pour la culture des Salmonelles selon Rapapport pour l'enrichissement sélectif de Salmonella

Préparation : dissoudre 32,7 g dans 1 litre d'eau déminéralisée. Distribuer dans les tubes et autoclaver dans des conditions douces (20 minutes à 115°C). Si le milieu préparé est stocké pendant une période plus prolongée, des précipitats peuvent apparaitre, mais ils n'affectent pas ses propriétés.

pH :  $6,0 \pm 0,2$  à 25°. Instructions d'utilisation sur internet / sur demande.

### **Tampon phosphate**

Potassium dihydrogen phosphate.

On pese 54,44g/2l puis 8g de NaOH/ l.

On preleve 1500ml de la solution potassium dihydrogen phosphate + 108ml de la solution NaOH puis completevavec l'eau ultra pure à 6000ml dans une fiole de 6000ml.

## CONTRAT DE DIFFUSION ET DE VALORISATION DE LA THESE

### Entre

ci-après dénommé l'**Auteur**,

de la thèse de doctorat intitulée :

d'une part,

**et**

La société

Il est convenu ce qui suit :

### Article 1 – Objet

Le présent contrat a pour objet de permettre au Laboratoire National de la Santé de diffuser la thèse mentionnée ci-dessus, dans le respect des droits de propriété intellectuelle et éthique de son auteur. Les signataires, soucieux de faciliter l'accès à la connaissance et de contribuer à la réputation de l'œuvre ainsi qu'à celle de son auteur conviennent des modalités de la diffusion électronique de la thèse dans les conditions précisées ci-après.

### Article 2 – Nature et étendue de la cession de droits

La société ..... Autorise le Laboratoire National de la Santé et l'USTTB à travers la faculté de Pharmacie à diffuser les résultats par Internet ou par tout autre moyen de vulgarisation. De ce fait, la société .... Autorise la reproduction, la représentation et l'adaptation de cette thèse dans le monde entier.

a) le droit de reproduction comporte le droit de reproduire la thèse en nombre illimité sur tout support connu ou inconnu à ce jour.

b) Le droit de représentation comporte le droit de diffuser, de communiquer la thèse au public par les moyens propres à la diffusion.

c) Les droits d'adaptation concernent la faculté de modifier la forme et le format de la thèse en fonction des contraintes techniques imposées par l'archivage, le stockage la sécurité et la diffusion électronique de celle-ci.

### Article 3 – Engagements de l'Université

La présente autorisation ne contraint pas le Laboratoire National de la Santé et l'Université à diffuser effectivement la thèse en ligne. La diffusion demeure en tout état de cause soumise à l'accord du jury de l'Université. Dans tous les cas, la thèse sera conservée en format électronique par l'Université conformément à la charte de thèse de l'Université (USTTB).

Fait le ...../...../.....

Le Laboratoire National de la Santé

La société

### Contribution au contrôle de qualité des médicaments produits localement au Mali

Quelques questions de Bonne Pratique de Fabrication posées au moment de notre enquête sur les sites de production et de distribution.

#### 1) Système d'assurance de la qualité

- Enregistrement de la société

OUI  NON

- Autorisation d'exercer

OUI  NON

- Certificat BPF

OUI  NON

- AMM

OUI  NON

- Organisation QA/QC/Production

- Organigramme

OUI  NON

## CONTRÔLE QUALITE DES MEDICAMENTS PRODUITS AU MALI.

- Manuel Qualité

OUI ☐ NON ☐

- Dossier d'établissement

OUI ☐ NON ☐

- Documents techniques :

- Plans des bâtiments

OUI ☐ NON ☐

- Des équipements et des utilités

OUI ☐ NON ☐

### 2) QUALIFICATION / VALIDATION

- Méthodes de contrôle

OUI ☐ NON ☐

- Nettoyage, décontamination

OUI ☐ NON ☐

- Calibration / recalibration

OUI ☐ NON ☐

- Requalification et revalidation

OUI ☐ NON ☐

### 3) PERSONNEL

- Qualification générale

OUI ☐ NON ☐

- Formation au poste de travail et formation continue

OUI ☐ NON ☐

- Fiches de fonction des postes « clés »

OUI ☐ NON ☐

## CONTRÔLE QUALITE DES MEDICAMENTS PRODUITS AU MALI.

- Hygiène du personnel

OUI ☐ NON ☐

- Habillement

OUI ☐ NON ☐

### 4) DOCUMENTATION

- Conformité des produits avec les AMM

OUI ☐ NON ☐

- Préparation, mise en œuvre et gestion des documents

OUI ☐ NON ☐

### 5) MAGASINS

- Matières premières, AC et produits finis

OUI ☐ NON ☐

- Etat, adaptation des locaux, rangement, propreté

OUI ☐ NON ☐

- Organisation, responsabilités

OUI ☐ NON ☐

- Flux des matières et produits

OUI ☐ NON ☐

- Echantillonnage étiquetage des produits réceptionnés, contrôle

OUI ☐ NON ☐

- Distribution des produits, pesées, contrôle

OUI ☐ NON ☐

- Distribution des produits, expédition et contrôle

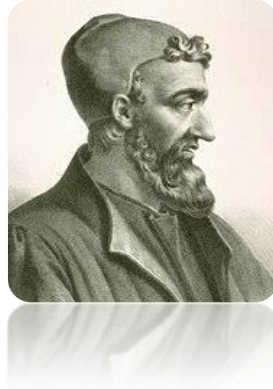
OUI ☐ NON ☐

Contrôle de température, humidité :

OUI

☐

NON

☐

#### SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la  
Faculté et de mes condisciples :  
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans  
Les préceptes de mon art et de leur  
Témoigner ma reconnaissance en  
Restant fidèle à leur enseignement.  
D'exercer, dans l'intérêt de la santé  
Publique, ma profession avec  
Conscience et de respecter non  
Seulement la législation en  
Vigueur, mais aussi les règles de  
L'honneur, de la probité et du  
Désintéressement.  
De ne jamais oublier ma responsabilité  
Et mes devoirs envers le malade  
Et sa dignité humaine ; en aucun  
Cas, je ne consentirai à utiliser  
Mes connaissances et mon état pour  
Corrompre les mœurs et favoriser  
Des actes criminels.  
Que les hommes m'accordent leur  
Estime si je suis fidèle à mes  
Promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre et  
Méprisé de mes confrères si j'y  
Manque