

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**REPUBLIQUE DU MALI**  
.....  
**UN PEUPLE — UN BUT — UNE FOI**



.....  
**UNIVERSITE DE BAMAKO**  
.....



**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO STOMATOLOGIE**

N°.....

**Titre:**

**La qualité en 2009 des Oxytétracyclines  
injectables à usage vétérinaire  
disponibles au Mali.**

Thèse présentée et soutenue publiquement le 14 Août 2010 à 10 h 00mm  
A la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako

Par  
**Sako Agaïchatou Assagaye DICKO**

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

**Jury:**

Président : **Professeur Boubacar Sidiki CISSE**

Membres : **Dr. Cheick Fantamady SIMBE**

**Dr. Saïbou MAIGA**

Directeur de thèse: **Professeur Gaoussou KANOUTE**

# Sommaire

<b>1 Introduction</b> .....	3
<b>2 Généralités</b> .....	7
2.1 NOTIONS DE MEDICAMENT.....	8
2.2 LES ANTIBIOTIQUES (TETRACYCLINES).....	9
2.3 OXYTETRACYCLINE.....	10
2.4 NOTIONS DE QUALITE.....	14
<b>3 Méthodologie</b> .....	15
3.1 CADRE DE L'ETUDE.....	16
3.2 ECHANTILLONNAGE.....	18
3.3 TYPE ET PERIODE D'ETUDE.....	18
3.4 CRITERE D'INCLUSION.....	18
3.5 CRITERE DE NON INCLUSION.....	18
3.6 CRITERE D'EXCLUSION.....	18
3.7 TRAITEMENT DES DONNEES.....	18
3.8 METHODES ANALYTIQUES.....	18
<b>4 Résultats et discussion</b> .....	22
4.1 RESULTATS.....	23
4.2 DISCUSSION .....	36
<b>5 Conclusion</b> .....	38

## Bibliographie

### Annexes :

(Liste des figures et tableau ; fiche signalétique et résumé ; serment de Galien)

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN :** Acide Désoxyribonucléique
- AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché
- ARN :** Acide Ribonucléique
- CCM :** Chromatographie sur Couche Mince
- CNAM :** Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie
- DPM :** Direction de la Pharmacie et du Médicament
- EPST :** Etablissement Publique à caractère Scientifique et Technologique
- HPLC:** Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
- HCl :** Acide Chlorhydrique
- H<sub>2</sub>O :** Eau
- H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> :** Acide Sulfurique
- LNS :** Laboratoire National de la Santé
- LCV :** Laboratoire Central Vétérinaire
- P.A :** Principe Actif
- P.I.B :** Produit Intérieur Brut
- Rf :** Facteur de Rétention (ou Rapport frontal)
- U.V :** Ultra-violet

# INTRODUCTION

## 1 Introduction

Durant la deuxième moitié du XXe siècle, les antibiotiques ont révolutionné à la fois les médecines humaine et vétérinaire. La découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 est le point de départ de cette révolution thérapeutique mais ce fut la production à grande échelle de cet antibiotique par fermentation dans les années 40, qui amplifia le phénomène. Il semble désormais impossible d'imaginer un monde sans antibiotique. On estime que grâce à eux, l'espérance de vie de l'Homme a augmenté d'une dizaine d'années [1].

Au Mali la mise en œuvre de la politique de santé animale est basée sur la prévention et le contrôle des maladies. Elle est placée sous la responsabilité des services vétérinaires. Sur le plan national, la carte pathologique reste dominée par les grandes pathologies infectieuses classiques comme : la fièvre aphteuse, les charbons (bactérien et symptomatique), la péripneumonie contagieuse bovine, les maladies de Newcastle et de Gomboro, les pasteurelloses, les colibacilloses, les salmonelloses etc. [2]

Ceci représente un grand danger pour le cheptel (bétail et volaille) qui constituent l'un des plus importants d'Afrique de l'Ouest avec un effectif total estimé à : 8,385 millions de bovins, 10,249 millions d'ovins, 14,272 millions de caprins, 393.000 équins, 825.000 asins, 869.000 camelins, 72.000 porcins et 30 millions de volailles.

En effet, le Mali est un pays à vocation essentiellement agropastorale avec un secteur rural mobilisant près de 80 % de la population et intervenant pour plus de 40 % dans la formation du P.I.B.

L'élevage constitue la principale source de subsistance pour plus de 30% de la population malienne et joue un rôle prépondérant dans le développement économique, social et culturel de notre pays.

Cette activité qui occupe la troisième place des produits d'exportation après l'or et le coton en 2005[2], contribue:

- Au P.I.B pour 11%
- A la production du secteur rural pour 24%
- Au revenu des populations rurales pour environ 80% dans les systèmes pastoraux et 18% dans les systèmes agro-pastoraux
- Aux recettes d'exportation pour environ 20% par an en moyenne

Pour faire face aux pathologies infectieuses d'origines diverses très souvent mal maîtrisées et mal traitées, on a recours le plus souvent à une classe d'antibiotique que sont les tétracyclines en raison de leur large spectre d'action, représentées en l'occurrence par l'oxytétracycline couramment et abusivement utilisée sur le terrain, pour sa bonne efficacité et sa faible toxicité.

Toutefois l'existence de circuits de distribution frauduleux, la vente de médicaments généralement sans ordonnance, l'administration des médicaments par la majorité des éleveurs dans l'illégalité totale [3] et surtout le manque notoire de contrôle de ces produits ont rendu le marché du médicament vétérinaire spéculatif et dangereux pour la santé de nos populations animale et humaine.

Notre étude révèle, suite à celle réalisée en 2005[4] démontrant que 41,86 %(n=86) des échantillons analysés étaient non-conformes, un chiffre alarmant vu l'utilisation systématique de cette classe d'antibiotique. Par ailleurs, cette étude a connu des limites qui sont entre autres :

- l'ensemble des régions du Mali n'étaient pas concernées,
- l'utilisation d'un étalon de tétracycline qui est non spécifique pour l'analyse
- la taille réduite de l'échantillonnage.

Notre approche a pour but de réaliser une étude analytique de l'oxytétracycline injectable à usage vétérinaire disponible au Mali afin de vérifier sa qualité et cela sur l'étendue du territoire national avec un échantillonnage très représentatif.

**Objectif général:**

- ✓ Contribuer à l'amélioration de la protection sanitaire des populations animale et humaine par l'utilisation de produits de qualité.

**Objectifs spécifiques:**

- ✓ Déterminer la proportion de non-conformité des échantillons d'oxytétracyclines.
- ✓ Analyser la fiabilité des sources d'approvisionnement.
- ✓ Evaluer le degré d'exposition aux risques des différentes régions du Mali.

# GENERALITES

## 2.1 Notion de Médicament

Le médicament est défini comme étant toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.[5]

D'un point de vue pharmaceutique, la substance active (autrefois, principe actif) est celle qui, dans un médicament possède un effet thérapeutique. Cette substance est, la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients. Elle peut être une substance pure chimiquement définie ou un mélange de plusieurs substances chimiquement proches (isomères, par exemple) ou encore une substance définie par son mode d'obtention. [5]

Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif ; son addition est destinée à conférer des qualités de stabilité, de forme, de dissolution, de ciblage, de goût, de couleur, d'esthétique au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif [6]. Le médicament peut être constitué d'une ou plusieurs substances actives.

Les excipients participent pleinement au mode d'action du médicament.

Le choix de la voie d'administration du médicament dépend du type d'action souhaité (selon qu'on recherche une action locale ou générale) et des circonstances de l'administration. Exemple : situation d'urgence, volume important à administrer, point d'administration particulier, nature ou composition particulière du médicament, commodités d'administration, risque de dégradation du médicament dans le tube digestif [7].

Les préparations injectables bien qu'administrées par de multiples voies ont des caractéristiques communes :

- Il s'agit d'une introduction directe du médicament dans le milieu intérieur ;
- Elle est irréversible ;
- Elle nécessite de respecter la stérilité et la compatibilité physico-chimique ;
- Elle exige de tenir compte de la composition chimique du matériel d'injection

## 2.2 Tétracyclines

Sur un plan pharmacologique, les antibiotiques sont un sous ensemble des anti-infectieux.

Les antibiotiques sont soit des substances d'origine naturelle, élaborées par des champignons, soit des molécules obtenues par synthèse et qui ont le pouvoir de s'opposer à la multiplication des germes microbiens en inhibant leur multiplication (antibiotique bactériostatique) ou en les détruisant (antibiotique bactéricide)[7].

Le groupe dit des « antibiotiques à large spectre » est constitué par :

- ✓ Phénicolés ;
- ✓ Rifamycines ;
- ✓ Antibiotiques phosphoniques ;
- ✓ Céphalosporines et Sulfamides [8]
- ✓ Tétracyclines ou cyclines

Les tétracyclines ou cyclines sont des molécules bactériostatiques isolées de souches de Streptomyces en 1945 par B. Duggar [9] ; ils doivent leur nom à leur structure tétracyclique : noyau naphtacéne-carboxamide.

Elles ont été parmi les premiers antibiotiques disponibles en clinique possédant un large spectre d'activité ; C'est à cette grande famille d'antibiotique qu'appartient

l'oxytétracycline qui, en raison de sa bonne efficacité et de sa faible toxicité, est rapidement devenue en médecine vétérinaire un médicament de choix pour traiter un grand nombre d'affections, surtout chez les ruminants.

### 2.3 Oxytétracycline :

C'est une tétracycline de première génération [8], obtenue par des procédés fermentaires à partir de l'actinomycète *Streptomyces rimosus*[9].

L'oxytétracycline ou terramycine (isolée à partir d'échantillon de terre) ou le (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-diméthylamino-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydro-3,5,6,10,12,12*a*-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxonaphthacène-2-carboxamide est une cycline naturelle de structure de base commune à l'auréomycine (première cycline identifiée) appelée Tétracycline, sur laquelle étaient substitués soit un groupement chloré sur le Carbone 7 (C7) dans le cas de l'auréomycine, soit un groupement hydroxyle sur le C5 dans le cas de la terramycine. Les principes actifs furent renommés respectivement chlortétracycline et oxytétracycline.

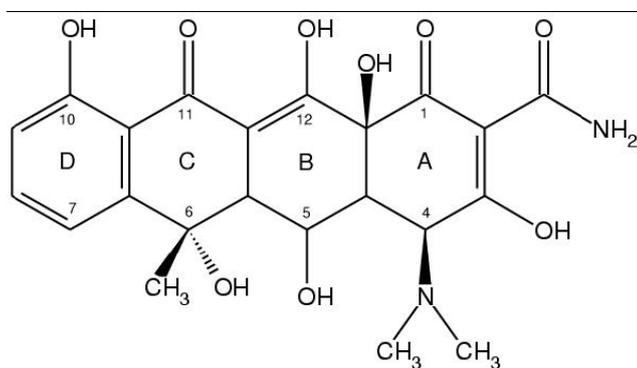


Figure1 : structure moléculaire de l'oxytétracycline

L'oxytétracycline est commercialisée sous deux formes :

- Oxytétracycline chlorhydrate :  $C_{22}H_{24}N_2O_9$ , HCl de structure

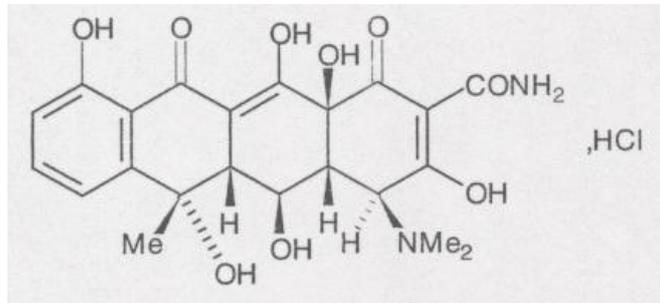


Figure 2 : Oxytétracycline HCl

- Oxytétracycline dihydrate :  $C_{22}H_{24}N_2O_9$ ,  $H_2O$  de structure

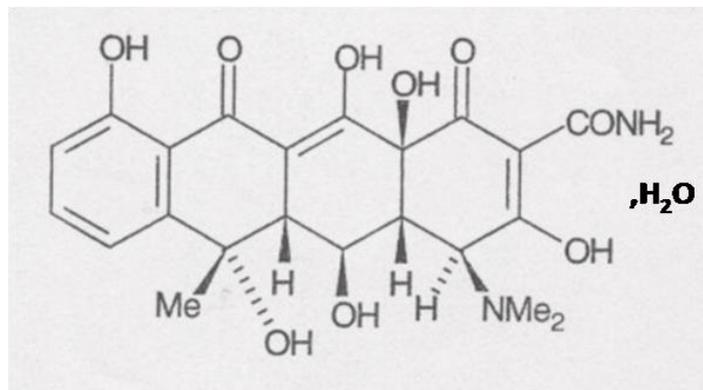


Figure 3 : Oxytétracycline  $H_2O$

❖ Propriétés physiques : L'oxytétracycline est une poudre cristalline jaune de masse molaire 460,4 et de point de fusion  $182^{\circ}C$ . Sous sa forme non ionisée, elle est peu soluble dans l'eau. Sous sa forme ionisée, elle est soluble dans l'eau et les alcools mais insoluble dans les solvants organiques.

Le pouvoir rotatoire spécifique de l'oxytétracycline est de  $-196^{\circ}$  dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,1 mol/L.

La présence de plusieurs systèmes de doubles liaisons conjuguées explique l'absorption de cette molécule à des longueurs d'onde situées dans l'ultraviolet et le

visible, avec un maximum dans la soude (0,1 mol/L) aux alentours de 355 nm et dans l'acide chlorhydrique (0,1mol /L) aux alentours de 400nm.

❖ Propriétés chimiques: La présence d'un groupement diméthylamine en position 4 est à l'origine du caractère basique de l'oxytétracycline. Par contre, les fonctions cétones et alcools induisent une faible acidité.

En milieu aqueux ou polaire, l'oxytétracycline manifeste un caractère amphotère.

La salification de la fonction amine tertiaire permet la préparation de sels tels que les chlorhydrates. Ces sels sont facilement dissociables, donc hydrosolubles. Les solutions de ces sels sont acides et facilement hydrolysables, les rendant ainsi instables.

L'enchaînement  $\beta$ -dicétophénoïque en positions 11 et 12 ainsi que le groupe énoïlcarboxamide en positions 1, 2 et 3 du cycle A expliquent les propriétés chélatrices de l'oxytétracycline.

La molécule d'oxytétracycline est en effet capable de fixer un cation divalent ou trivalent de calcium, magnésium, fer, aluminium, cuivre, cobalt ou zinc par molécule.

Par ailleurs, ces mêmes cations participent à la formation de complexes entre les macromolécules et les tétracyclines. Ceci explique également son affinité pour le calcium osseux et dentaire et certains aspects de sa toxicité chez les Mammifères.

❖ Mécanisme d'action : Il est aujourd'hui largement reconnu que les tétracyclines inhibent la synthèse protéique bactérienne en empêchant l'association de l'aminoacyl-ARNt avec le ribosome bactérien [10].

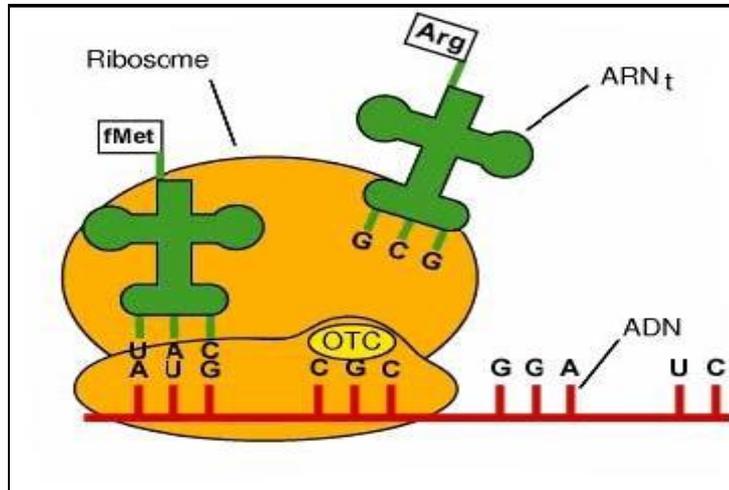
Pour interagir avec sa cible, l'oxytétracycline doit préalablement traverser un ou plusieurs systèmes membranaires dépendant du caractère Gram de la bactérie.

La liaison de l'oxytétracycline avec le ribosome est réversible, ce qui explique l'effet bactériostatique de cet antibiotique.

Il existe un unique site de fixation de haute affinité avec la sous unité 30S du ribosome aboutissant à une rigidification de l'ensemble et empêchant la fixation des

aminoacyl-ARNt sur le ribosome [11]. Il en résulte un blocage de la synthèse protéique par inhibition de sa phase d'élongation (figure4).

La chélation de l'oxytétracycline par les ions magnésium, fixés sur les ribosomes ou l'ADN paraît être un phénomène secondaire.



**Figure 4** : site de fixation de l'oxytétracycline au ribosome bactérien

❖ Indication : L'oxytétracycline possède un spectre d'activité large, étendu des bactéries à Gram positif à celles à Gram négatif. Elle est également active sur les bactéries anaérobies, les mycoplasmes, les rickettsies, les Chlamydiae et les leptospires. Elle possède enfin une activité sur les amibes, les coccidies ainsi que sur *Histomonas*. Ce large spectre d'action associé à sa très bonne diffusion tissulaire fait de l'oxytétracycline un anti-infectieux de choix [12] dans de nombreuses infections rencontrées en médecine vétérinaire, telles les grandes affections des appareils pulmonaire, digestif et uro-génital. Au Mali, on peut distinguer majoritairement [2] : les Pasteurelloses Bovines, la Péripleumonnie Contagieuse Bovine, les Pasteurelloses Ovines / Caprines, la Fièvre Aphteuse, la Dermatose Nodulaire Contagieuse Bovine. Ces deux dernières étant virales.

## **2.4 Notion générale de qualité:**

La qualité est définie comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites [13].

Le contrôle qualité est un aspect de la gestion de la qualité. Le contrôle est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit (y compris, services, documents, code source) contrôlé est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche [13].

La notion de qualité est une notion à priori subjective qui trouve dans l'entreprise une certaine objectivité dans une mise en conformité par rapport à des standards (des normes).

Dans le domaine du médicament, la qualité est l'aptitude à correspondre aux prescriptions indiquées, à répondre aux critères définis dans les différentes Pharmacopées reconnus en République du Mali notamment : la Pharmacopée Internationale, la Pharmacopée Européenne, the United States Pharmacopeia, la Pharmacopée Britannique.

# METHODOLOGIE

**3.1 Cadre de l'étude :** notre étude a lieu au Laboratoire National de la Santé(LNS) du Mali. Le LNS est un Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique(EPST), sis au quartier populaire de Darsalam en face du Camp I de la Gendarmerie Nationale. Il est composé de deux bâtiments couvrant une superficie bâtie de 1500 mètres carrés.

Conformément à l'article 2 de l'Ordonnance N°00-40/P-RM du 20 SEP 2000 portant création du LNS-EPST, le LNS 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 humaine et animale.

A ce titre il est chargé de :

- Donner son avis technique pour l'autorisation ou l'interdiction de l'usage de tout produit, médicament, aliment ou boisson à usage thérapeutique, diététique ou alimentaire.
- Prélever et analyser des échantillons dans toutes unités 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 un 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 post-universitaire ;
- Entreprendre des activités de recherche scientifique et technique ;
- Contribuer à l'élaboration des normes et veiller à leur application.

En plus de la verrerie classique et les équipements techniques le LNS compte :

- 02 chaines HPLC (Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance)
- 02 chaines CPG (Chromatographie en Phase Gazeuse)
- 03 Spectrophotomètres UV Visible

- 12 Etuves
- 03 autoclaves
- 02 Fours électriques
- 02 Microscopes électriques
- 01 Compteur de colonie
- 01 Dissolu test
- 01 ECB (électrophorèse capillaire)
- 02 Minilab GPHF

Le LNS compte au total 76 Agents (effectif actuel) dont :

- 02 Professeurs Agrégés /Maîtres de Conférence en Chimie Analytique Appliquée (Pharmaciens)
- 06 Pharmaciens (Généralistes, Toxicologue, Internes)
- 01 Vétérinaire (Ingénieur d'élevage)
- 13 Ingénieurs Sanitaires (Microbiologie)
- 01 Ingénieur Sanitaire recrutée en qualité d'Agent Biomédical(Microbiologie)
- 05 Techniciens Supérieurs de Santé/Industrie et des Mines (Biologie Médicale/Hygiène et Assainissement)
- 14 Techniciens de Santé/ Industrie et des Mines (Chimiste)
- 02 Inspecteurs des Finances
- 01 Contrôleur des Services Economiques (Comptabilité)
- 03 Contrôleurs du Trésor (Comptabilité)
- 04 Comptables (Comptabilité)
- 04 Secrétaires d'Administration (Secrétariat)
- 02 Attachés de Direction (secrétariat)
- 07 Agents de Saisie
- 01 Technicien de Maintenance (Electro mécanique)
- 02 Electriciens (Electricité)
- 01 Aide Electriciens (Electricité)
- 06 Chauffeurs
- 01 Platon

**3.2 Echantillonnage :** notre étude a porté sur 120 échantillons appartenant à 70 lots ; les produits ont été choisis sur l'ensemble du territoire excepté Kidal. Les échantillons étaient composés de 03 dosages d'Oxytétracyclines injectables : 5%, 10% et 20%

**3.3 Durée et type d'étude :** il s'agit d'une étude prospective réalisée au LNS à Bamako(Mali) de Décembre 2008 à Février 2010 soit sur une période de 15 mois. Précisons que l'échantillonnage proprement dit s'est déroulé de janvier à décembre 2009.

**3.4 Critère d'inclusion :** tous les médicaments à base d'oxytétracycline prélevés, achetés ou déposés pour AMM durant la période de l'étude.

**3.5 Critère de non inclusion :** les médicaments composés d'oxytétracycline associée à d'autres principes actifs.

**3.6 Critère d'exclusion :** les produits de la nomenclature nationale non retrouvés sur le marché.

**3.7 Traitement des données :** les données ont été traitées avec les logiciels Word et Excel de Microsoft office 2007.

**3.8 Méthodes analytiques :**

▪ **L'examen visuel**

L'aspect, la couleur et la limpidité de nos produits ont été déterminés par un examen visuel sur fond blanc.

Il nous a également permis de vérifier l'étanchéité et l'aspect des conditionnements, les normes d'étiquetage ainsi que le volume nominal pour chaque récipient ; comme indiqué dans la Pharmacopée Internationale.

#### ▪ Méthodes spectrales

La spectrométrie UV-Visible a été utilisée pour l'identification et le dosage des échantillons.

C'est une méthode analytique quantitative ; le corps analysé est soumis à l'action d'un faisceau de radiation monochromatique dont les longueurs d'onde sont de 10-400nm(UV) et 400-750nm (visible)[14]. Elle consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution. Plus cette espèce est concentrée plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la loi de Beer-Lambert.

La loi de Beer-Lambert[15] stipule également que l'absorption d'un faisceau lumineux monochromatique dans un milieu homogène et isotrope est proportionnelle à la longueur du trajet optique suivi par cette radiation et la concentration en solution des espèces absorbantes :

$$A = \epsilon lc$$

A=absorbance

$\epsilon$  (en  $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ )=coefficient d'extinction molaire

$l$  (en cm) = Longueur du trajet optique

$c$  (en  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )= concentration de l'espèce absorbante

En milieu acide (HCL 0,01N) et à 268nm l'absorbance caractéristique de la molécule d'oxytétracycline est de 400a ; Les spectres d'absorption dans l'ultraviolet et le visible ont permis de réaliser les dosages.

#### ▪ Méthodes chromatographiques

La CCM a été utilisée pour l'identification des échantillons.

C'est une technique de séparation des constituants d'un mélange par entraînement à l'aide d'une phase mobile (solvant) le long d'une phase stationnaire (plaque)[16].

La vitesse de migration de la substance est la résultante de :

- La force d'entraînement par le solvant (solubilité)
- La force de rétention par la plaque (absorption) [17]

Elle consiste donc à placer sur une plaque ou support, l'échantillon et de la laisser éluer en la trempant dans un solvant ou un mélange de solvant (appelé éluant), l'éluant diffuse le long du support. L'échantillon migre sur la plaque plus ou moins vite selon la nature des interactions qu'il subit de la part du support et de l'éluant[18].

Le paramètre le plus utilisé pour cette analyse qualitative est le rapport frontal(Rf)[18], la valeur du Rf est définie par le rapport de la distance parcourue par la substance sur la distance parcourue par le front de migration.

Le Rf caractérise la position finale de la tâche ou spot de la substance et sa valeur servira d'authentique lors de l'identification.

### **Réactifs utilisés**

- Plaque : Gel de silice imprégnée de tampon pH 3
- Diluant : Méthanol
- Solvant de développement : N-butanol (60 ml)  
+ Acide acétique (30 ml) +Eau (30ml)
- Révélateur : lumière UV à 254 nm
- Référence : Poudre pure de chlorhydrate d'oxytétracycline

### **Préparation des solutions[19]**

Une quantité de 10 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline pure (la référence) a été introduite dans une fiole jaugée de 10ml puis complétée jusqu'au volume avec le diluant et agitée.

Pour les échantillons, un volume de solution correspondant à une quantité de 10mg d'oxytétracycline chlorhydrate était introduit dans une fiole jaugée de 10ml puis complété avec le diluant et agité.

Les solutions (10µl) sont ensuite déposées sur la plaque à l'aide d'une micropipette; les dépôts doivent être distants de 2cm les uns des autres et de 2cm des bords latéraux de la plaque.

En cas d'utilisation de plusieurs plaques, la référence est déposée sur chacune d'entre elles.

Lors de la révélation, les tâches apparaissent légèrement colorées en jaune, nous les délimitons alors à l'aide d'un crayon (figure8).

#### ▪ **Test de stérilité**

Selon la pharmacopée européenne 4eme édition ; nous avons utilisé le milieu solide de Tryptone-Soja pour la recherche des germes aérobies et anaérobies ; le milieu liquide au Thioglycolate et Resazurine pour la recherche des levures et moisissures. Après préparation et vérification du pH les milieux sont placés dans un autoclave pour stérilisation à une température de 121°pendant 15mn.

L'ensemencement des échantillons a été réalisé sous une hotte à flux laminaire de marque *esco*.

## **RESULTATS ET DISCUSSION**

## 4.1 RÉSULTATS

### 4.1.1 Oxytétracyclines enregistrées retrouvées sur le marché

Il s'agit là des produits autorisés au Mali et disponibles sur le marché. En effet il existe au Mali un décret [20] instituant l'Autorisation de Mise sur le Marché(AMM) pour les produits pharmaceutiques. Les demandes d'AMM sont étudiées au niveau de la Commission Nationale de Mise sur le Marché. La décision portant sur l'octroi, le refus, le retrait ou la suspension de l'AMM est accordée par décision du Ministre chargé de la Santé après avis conforme de la Commission Nationale des Autorisations de Mise sur le Marché.

Selon une nomenclature existant au niveau de la Direction de la Pharmacie et du Médicament(DPM)[21], une vaste gamme de produits essentiellement constitués d'oxytétracycline est disponible dans les différents établissements vétérinaires.

Ces produits sont regroupés dans le tableau 1

**Tableau I : Désignations autorisées selon la nomenclature nationale**

Spécialité	Dosages et conditionnement	Laboratoire
1.OXYTETRACYCLINE	20% , 100ml	MEDPRODEX.INC
2.OXYTETRACYCLINE	5%, 10% et 20% 100ml	KELA SA
3.OXYTETRACYCLINE	5% et 10% -100ml	FARVET LABORATORIES
4.OXYTETRACYCLINE	5%, 10% et 20% 100ml	LAPROVET
5.RETARDDOXI	5% et 20%, 100ml	V.M.D.N
6.OXYTET	5%, 10% et 20% 100ml	KEPRO B.V
7.OUROTETRA	10% et 20% ,100ml	OURO FINO
8.OXYTETRA	5% et 10%, 100ml	COOPHAVET

9.OXYTETRACYCLINE	5%, 10% et 20% 50ml et100ml	ALFASAN INTERN
10.OTCVET	5% et 10%, 100ml	SOLITAIRE IMPEX
11.OXTTETRACYCLINE	5% et 10% 50ml et100ml	SYNCOM FORMULATION
12.TERROXYL	5%, 10% et 20% 50ml et100ml	SKM PHARMA
13.OXYTETRACYCLINE	10% et 20%, 100ml	VEOGEM
14.OXYTETRACYCLINE	10%, 100ml	RHIDDHY
15.OXYTETRAGEN	20%, 100ml	VEOGEM
16.OXYTETRACYCLINE	10%, 100ml	DRONGENSTATIONS
17.OXIMIC	10% et 20%, 100ml	MICROSULES
18.LIMOXIN	5%, 10% et 20% 100ml	INTERCHEMIE WERKEN
19.OXYTETRA	10% et 20%, 100ml	INOUKO GENERIC
20.GENERRAMYCINE	5%, 10% et 20%	GENERIVET
21.G-OXYVET	100ml	LABORATORIE USA
22.BIOCYCLINE	5%, 10% et 20% 50ml	LOBS INTERNATIONAL HEALTH

Il est à noter la non disponibilité de certains produits, soit pour expiration d'AMM soit pour arrêt ou abandon de fabrication ou tout simplement pour rupture de stock. Cependant, d'autres produits de laboratoires non inclus dans la nomenclature ont été retrouvés dans le circuit, il s'agit des laboratoires ci-après :

**Tableau II** : liste des laboratoires hors nomenclature et pays d'origine

<b>Laboratoires</b>	<b>Pays d'origine</b>
1. Alfaran	Inde
2. Anhui Pharma	Chine
3. Alm International	France
4. Bennet Pharmaceuticals	Inde
5. Ceva Santé animale	France
6. Darwin Medipharm	Inde
7. Hebei yuanz heng	Chine
8. Pharmavet	Mali
9. Shangai Gongyi	Chine
10. Shangai Pharmaceutical	Chine
11. Sjz chem-pharm	Chine
12. Solitaire india	Inde
13. Top sun pharm chem trading	Chine
14. Top surf	Canada
15. Veyong animal	Chine

Toutefois le laboratoire Darwin Medipharm était en recherche d'AMM au moment de notre étude.

Telle était la situation des laboratoires pharmaceutiques au début de notre étude ; mais au cours de l'étude certains laboratoires ci-dessus cités ont obtenu des AMM, il s'agit de :

- Alm International
- Ceva Santé animale
- Pharmavet
- Solitaire india
- Top surf
- Shangai Pharmaceutical

#### 4.1.2 Répartition des échantillons

Elle est faite suivant : le dosage, le pays fabriquant, la localité de provenance

**Tableau III : Répartition des échantillons suivant le dosage**

Dosage	Nombre d'échantillons	Pourcentage
50mg/ml	33	27,50%
100mg/ml	52	43,33%
200mg/ml	35	29,17%
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>100,00%</b>

Avec 43,33%, les produits dosés à 100mg/ml représentent la plus grande partie de l'échantillonnage.

**Tableau IV : Répartition des échantillons suivant le pays fabriquant**

Pays fabriquant	Nombre	Pourcentage
Belgique	8	6,67
Canada	17	14,17
Chine	16	13,32
Espagne	2	1,67
France	21	17,5
Hollande	20	16,67
Inde	28	23,33
Mali	2	1,67
USA	6	5
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100,00</b>

Nos échantillons ont de multiples origines ; ceux provenant de l'Inde, de la France, de la Hollande du Canada et de la Chine sont les plus nombreux dans notre échantillonnage.

**Tableau V : Répartition des échantillons suivant le lieu de collecte**

Provenance	Nombre	Pourcentage
Kayes	14	11,67%
Koulikoro	17	14,17%
Sikasso	14	11,667%
Ségou	15	12,5%
Mopti	7	5,83%
Tombouctou	3	4,17%
Gao	5	2,5%
Bamako district	42	35%
DPM	3	2,5%
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>

Toutes les régions du Mali ont pu être représentées à l'exception de la région de Kidal dont les missions n'ont pas été possibles durant notre étude à cause de l'insécurité régnant dans la zone: ce ci constitue la limite de notre étude ; en plus du manque d'information sur l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication(BPF) au sein des firmes de l'étude ainsi que le manque de corrélation entre les conditions de stockages et les résultats obtenus.

#### 4.1.3 Résultats des analyses

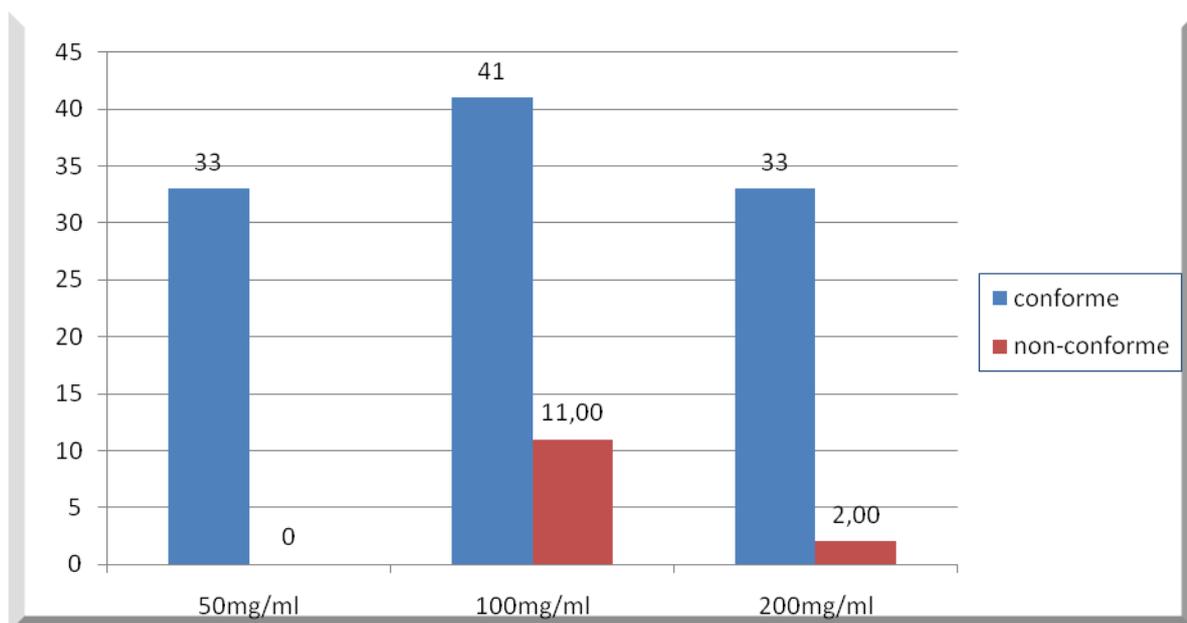
Le contrôle de qualité est un acte technique permettant de déterminer la conformité d'un produit.

Pour effectuer un contrôle sur un produit, il faut au préalable en déterminer les caractéristiques et choisir les limites (les tolérances) à l'intérieur desquelles le produit est conforme.

Ainsi La non-conformité de nos échantillons a été établie en rapport avec les critères contenus dans les dossiers techniques des fabricants et dans les Pharmacopées. Les paramètres suivants ont été évalués :

- l'identification de la molécule.
- le dosage du principe actif.
- la détermination du pH.
- la stérilité de la préparation.

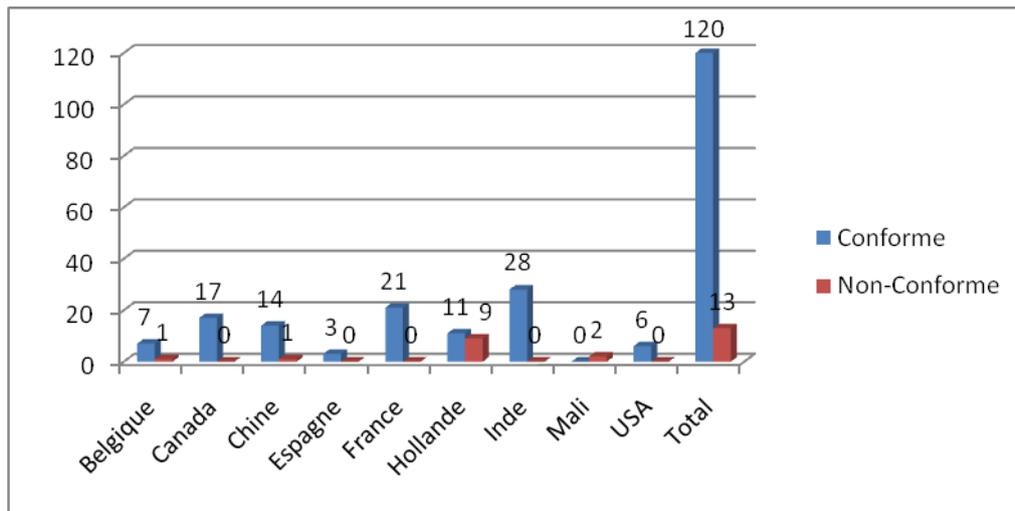
La conformité suivant le dosage des échantillons est représentée par le graphe ci-dessous



**Figure 5 : conformité suivant le dosage des échantillons**

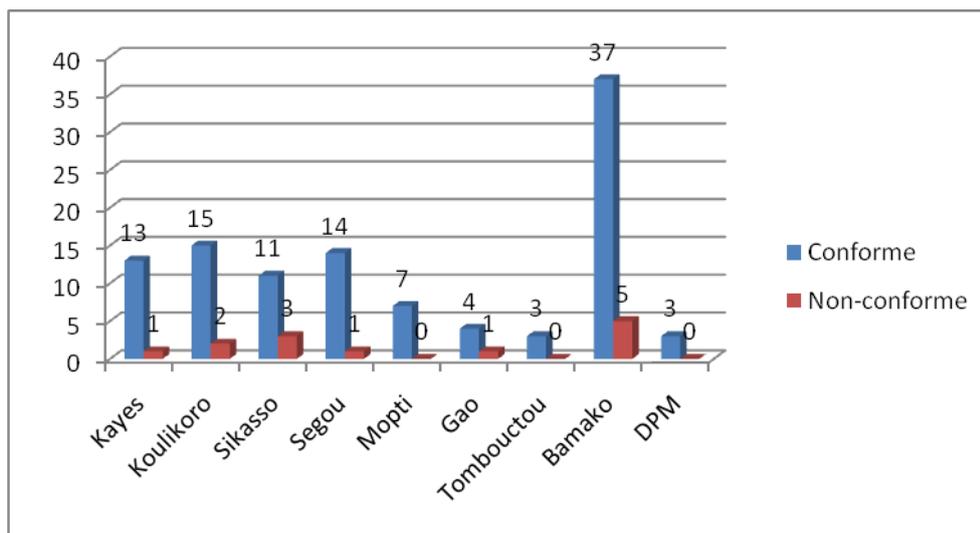
Les produits dosés à 10% qui constituent également la majorité des échantillons ont présenté le plus grand cas de non-conformité, 11 sur 52, soit 21,15% de non-conformité.

Sur le graphe suivant, la situation conformité et non-conformité pour les 9 pays présents dans l'étude.



**Figure 6: Conformité suivant le pays fabricant**

Les deux échantillons fabriqués au Mali (région de Sikasso) étaient tous non conformes. Avec le plus grand nombre d'échantillons soit 23,33 % ; l'Inde n'a pourtant présenté aucun cas de non-conformité.



**Figure 7 : Conformité suivant le lieu de collecte**

Les régions de Mopti et de Tombouctou ainsi que les produits provenant de la DPM pour obtention d'AMM n'ont présenté aucun cas de non-conformité.

Trois causes de non-conformité ont été enregistrées au cours de notre étude :

- Le sous-dosage
- L'identification
- Le pH non conforme

Le tableau ci-après illustre la situation des causes de non-conformité

**Tableau VI : causes de non-conformité**

Motifs	Effectif	% relatif à la NCT
Ph	9	69.24
Sous dosage	2	15.38
Identification non conforme	2	15.38
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100.00</b>

NCT= non-conformité totale

Le pH est le plus grand motif de non-conformité avec 9 cas sur 13 soit 64.24% ; le sous dosage et l'identification non conforme représentent chacun 15,38% de la non-conformité totale.

Les échantillons non conformes sont dosés soit à 100mg/ml, soit à 200mg/ml ; ils sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau VII : causes de non-conformité en fonction du dosage**

Dosage	Non-conformités						Total
	Sous-dosage		pH non-conforme		Identification		
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	
50mg/ml	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>
100mg/ml	1	11,11	8	88,89	0	0	<b>9</b>
200mg/ml	1	25	1	25	2	50	<b>4</b>
<b>Total</b>	<b>2</b>		<b>9</b>		<b>2</b>		<b>13</b>

Les échantillons dosés à 5% n'ont présenté aucun cas de non-conformité. Ils représentent tout de même le plus faible taux de l'échantillonnage total, 33 sur 120 ; soit 27,5%.

Sur les neufs pays fabricants qui constituent notre échantillonnage seuls les quatre Pays dans le tableau VIII ont présenté des cas de non-conformité.

**Tableau VIII : cause de non-conformité suivant le pays fabricant**

Fabriquant	Non-conformité						Total
	Sous-dosage		pH non-conforme		Identification		
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	
Belgique	1	50	0	0	0	0	1
Chine	1	50	0	0	0	0	1
Hollande	0	0	9	100	0	0	9
Mali	0	0	0	0	2	100	2
<b>Total</b>	<b>2</b>		<b>9</b>		<b>2</b>		<b>13</b>

Avec 9 cas de non-conformité pour la Hollande pour 13 cas au total, ce pays représente 69,23% de la non-conformité totale de notre étude.

Les localités ayant présenté au moins un cas de non-conformité sont repartis dans le tableau suivant :

**Tableau IX : cause de non-conformité suivant le lieu de collecte**

Lieu de collecte	Non-conformité						Total
	Sous-dosage		pH non-conforme		Identification		
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	
Kayes	0		1		0	7,69	1
Koulikoro	0		2		0	15,38	2
Sikasso	1		0		2	23,09	3
Ségou	1		0		0	7,69	1
Gao	0		1		0	7,69	1
Bamako	0		5		0	38,46	5
<b>Total</b>	<b>2</b>		<b>9</b>		<b>2</b>	<b>100.00</b>	<b>13</b>

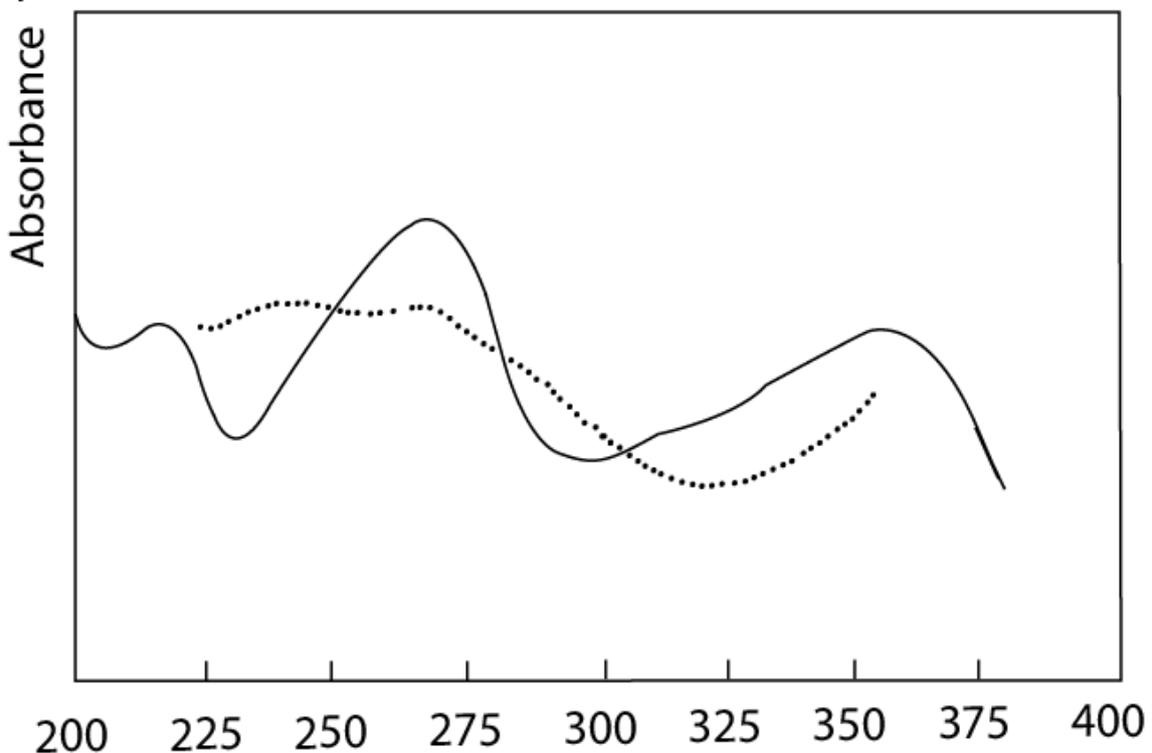
Le district de Bamako a représenté la majeure partie de la non-conformité totale de l'étude soit 38,46% pour une représentabilité de 35% de notre échantillonnage.

#### 4.1.4 Normes de conformité

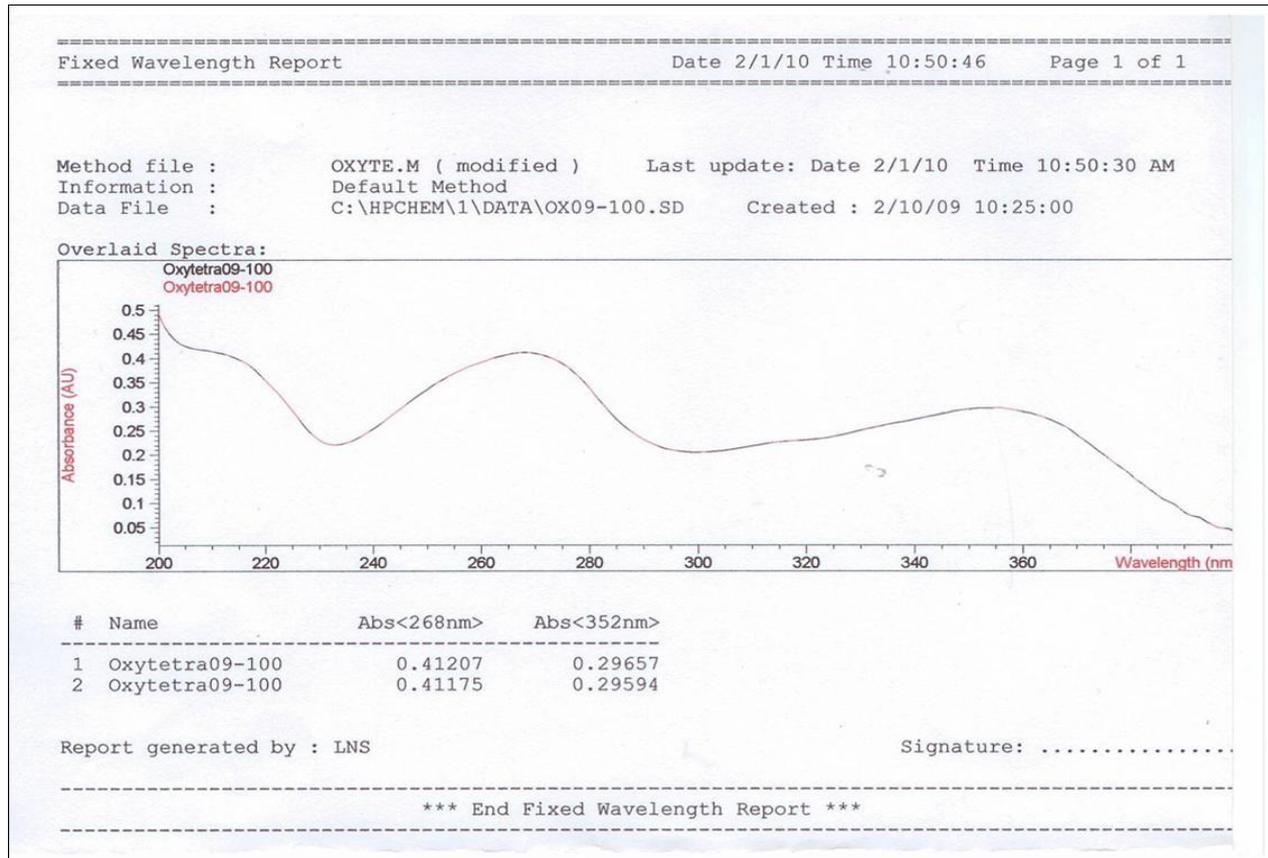
Pour ces normes nous avons utilisé le Clarke's[22] et l'USP[23], ainsi que les certificats d'analyses contenus dans les dossiers techniques de quelques fabricants : les laboratoires Coophavet et le laboratoire Darwin Medipharm.

#### **Figure8** : quelques spectres d'analyse en U V visible de l'oxytétracycline

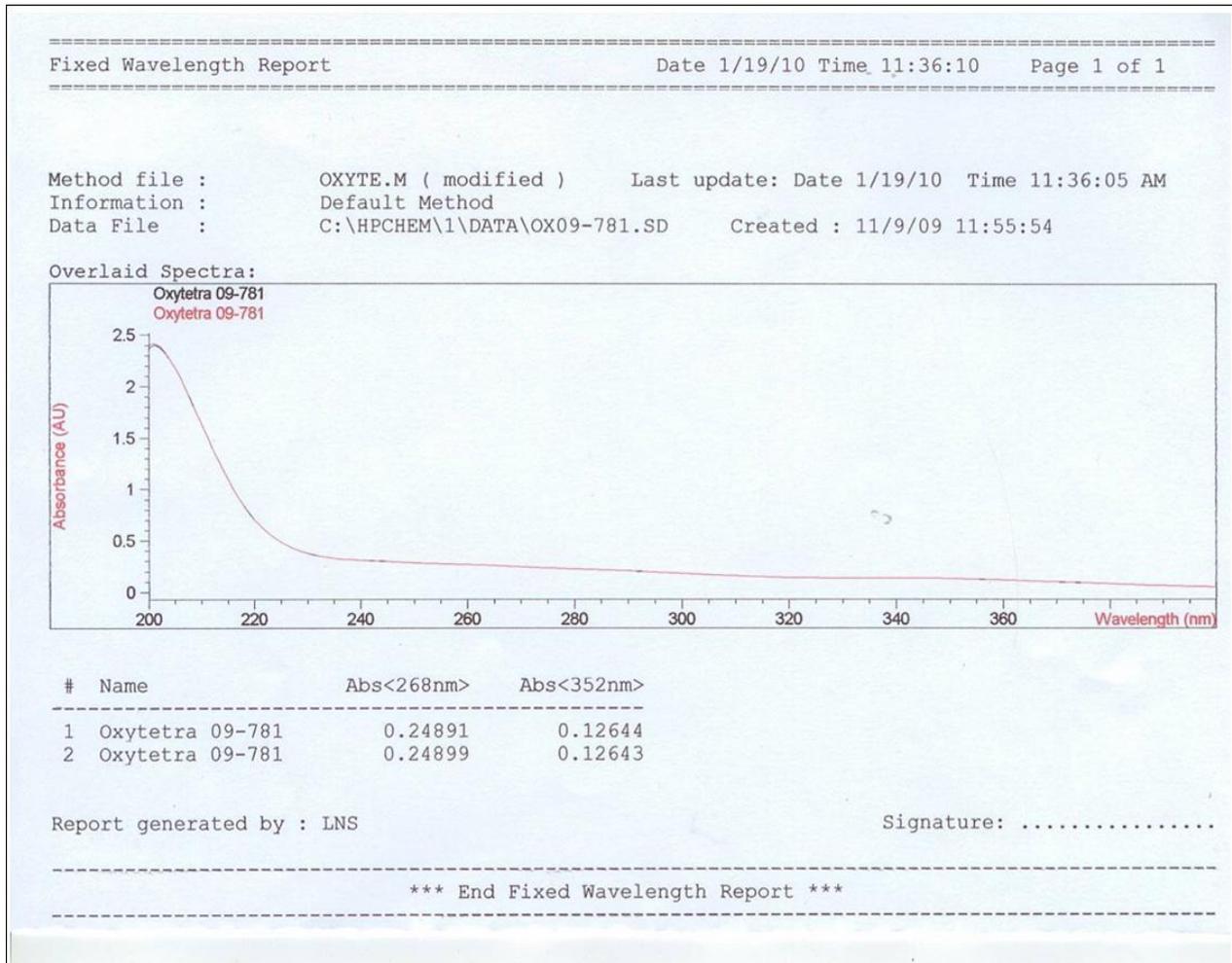
Ultraviolet Spectrum. Aqueous acid-268nm ( $A = 400a$ ), 352nm  
aqueous alkali- 246, 269nm.



**Fig8-1** : spectre standard d'oxytétracycline

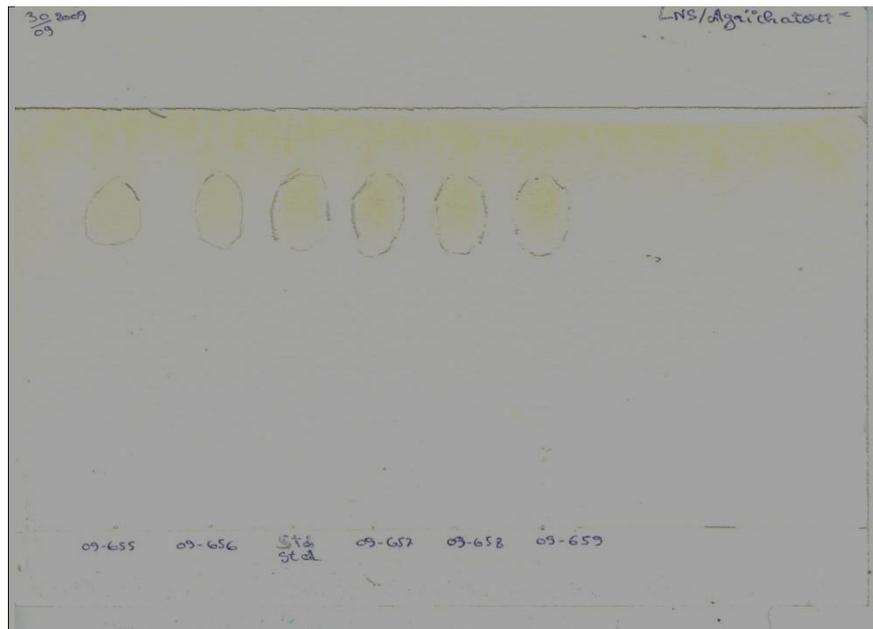


**Fig8-2 : spectre d'oxytétracycline à dosage conforme**



**Fig8-3 : spectre d'oxytétracycline non conforme**

En effet nous notons l'absence totale de pics d'absorbance à 268 nm et 352 nm



**Figure 9: plaque CCM pour identification de l'oxytétracycline**

Mise en évidence de facteurs de rétention (Rf) d'échantillons d'Oxytétracyclines conformes au Rf du standard.

Rappelons que le RF est le rapport de la distance parcourue par la substance sur la distance parcourue par le front de solvant. Elle est comprise entre 0 et 1 et n'a pas d'unité.

## 4.2 DISCUSSION

Sur les 120 échantillons analysés, 2(deux) avaient présenté des concentrations inférieures au seuil de sensibilité des méthodes utilisées; d'où l'absence de principes actifs décelée pour ces 2 échantillons. En plus des méthodes analytiques, nous avons utilisé un test coloré à l'acide sulfurique( $H_2SO_4$ ) concentré [24] qui s'avère négatif.

Le volume nominal de chaque échantillon ainsi que l'étiquetage étaient conformes.

De ces 120 échantillons, 13 étaient non conformes soit un pourcentage de 10,83. Ce taux est beaucoup plus faible que celui de N'DONG [4] et al. qui a relevé 41,86% de non-conformité sur le contrôle de qualité de l'oxytétracycline injectable à usage vétérinaire disponible au Mali.

15,38% de ces échantillons non conformes ont présenté une teneur faible en principe actif (sous dosage), ce qui est élevé comparativement à l'étude de Amadou et al.[25] à Niamey au Niger sur le contrôle de qualité des antibiotiques qui a présenté 14,28% de sous dosage.

Le sous dosage en principe actif diminue l'effet thérapeutique escompté du médicament entraînant ainsi une inefficacité du traitement et à long terme l'apparition de résistance bactérienne au principe actif [26].

La non-conformité due au pH représente 69,24% des échantillons non conformes, taux relativement élevé par rapport à celui de N'DONG et al. qui est de 16,65%.

Les échantillons à pH non conforme provenaient exclusivement de la Hollande ; Ce pays ne représente pourtant que 16,66% de notre échantillonnage ; par contre l'Inde avec 23,33 % de représentabilité n'a présenté aucun cas de non-conformité.

Le pH d'un produit joue un rôle important quand à sa tolérance par l'organisme et à sa conservation [27]. Des valeurs de pH non ajustées peuvent donc avoir une conséquence majeure dans la stabilité du médicament et influencé sa détérioration, provoquant ainsi des perturbations dans l'organisme après ou au moment de l'injection.

Les échantillons dosés à 10mg /ml sont responsables de 88,89% des cas de pH non conforme ; ce ci peut être dû au fait que la majeure partie de ces échantillons provenaient de la Hollande, pays qui est à la base de la totalité des cas de non-conformité par le pH.

L'absence de substance active (identification non conforme) représente 15,38% des cas de non conformité, taux alarmant en se sens que le principe actif est la substance responsable de l'action pharmacologique ; un médicament dépourvu de P.A perd alors le sens de médicament.

Les cas d'identification non conformes (au nombre de deux) sont exclusivement du Mali. Sur les 24 firmes de l'étude une seule est du Mali.

Alors que l'étude de N'DONG a révélé 25% de non-conformité pour la Belgique, dans notre étude la non-conformité est de 0,77% pour ce pays. Ceci tend à indiquer peut être une amélioration de l'état des produits en provenance de la Belgique.

Les causes de non-conformité des échantillons peuvent être dues aux problèmes de stockage au niveau des pharmacies vétérinaires ou des grossistes répartiteurs ; au non respect des bonnes pratiques de fabrication au niveau des firmes pharmaceutiques. En effet les firmes responsables de non-conformité possèdent pour la plus part, des AMM au Mali.

Cependant nous n'avons pas pu rechercher les substances pyrogènes, test non réalisé au LNS mais en cours de sous- traitance avec le Laboratoire Central Vétérinaire(LCV) et le Centre National de lutte contre la Maladie(CNAM). Toutefois le test pour les pyrogènes, d'après la Pharmacopée Européenne (dernière édition) n'est obligatoire sur les préparations à usage vétérinaire que si la quantité à administrer est supérieure à 15 ml en une seule injection ou à 0,2 ml/kg de poids en une seule injection or la posologie usuelle et générale de l'oxytétracycline est de 1 ml par 10 à 20 kg de poids de corps soit 0,1ml à 0,05 ml par kg de poids de corps. Aussi la Pharmacopée Internationale ne mentionne la recherche des pyrogènes pour l'oxytétracycline qu'en test complémentaire.

## CONCLUSION

## 5 Conclusion

Notre étude a porté sur la qualité des médicaments constitués essentiellement d'oxytétracycline disponibles au Mali.

Cette étude nous a permis de découvrir l'existence de médicaments de laboratoires pharmaceutiques non autorisés au Mali dans le circuit de distribution, malgré les efforts déployés par les autorités compétentes et la DPM suite à l'étude réalisée en 2005.

120 échantillons ont été analysés avec 10,83% de non-conformité.

Bien que faible par rapport à l'étude de N'DONG (46% de non-conformité) ce taux est préoccupant en terme de qualité vu l'utilisation systématique des antibiotiques et les risques qui peuvent en découler.

Trois types de non-conformité ont été décelés :

- le sous dosage
- le pH non conforme
- l'identification non conforme associée à l'étiquetage non conforme

Les échantillons non conformes provenaient exclusivement de la Hollande avec 69,24% de la non-conformité totale. Le Mali, la Belgique et la Chine ont également présenté des cas de non-conformité avec 15,38% pour le Mali et 0,77% aussi bien pour la Belgique que pour la Chine.

La majeure partie de ces échantillons non conformes a été retrouvée dans le district de Bamako, soit 38,46% de la non-conformité totale. Le district représente tout de même 35% de notre échantillonnage.

Suite à cette étude ; les résultats montrent qu'en plus de la contrefaçon, le non respect des normes de fabrication par les firmes possédant déjà des AMM constitue une menace pour la qualité des médicaments et par conséquent un grand danger pour la santé animale et humaine.

Au terme de ce travail nous reformulons les recommandations suivantes :

- A la Direction de la Pharmacie et du Médicament(DPM)

Tout mettre en œuvre à travers la commission nationale de pharmacovigilance pour une surveillance continue du marché malien.

- Aux inspections de la santé et des services vétérinaires

Vérifier l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication(BPF) par les firmes de fabrication locale. Veiller au bon respect des conditions de stockage des produits vétérinaires par les pharmacies et les grossistes répartiteurs.

- Au ministère de la santé

Donner les moyens de sa mission à la commission nationale de lutte contre la vente illicite des médicaments.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 Delepée.R.**, L'acide oxolinique, la fluméquine et l'oxytétracycline : propriétés, utilisations et devenir dans l'environnement". Institut National de la Recherche Agronomique/Nante , Février 2003
- 2 Situation zoo sanitaire du Mali**, Direction Nationale des services vétérinaires centre commercial Bko /Mali, 2008
- 3 Keita. O.**, Utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire et détermination de leurs résidus dans le lait de la zone périurbaine de Bamako. I.P.R Annexe de Bamako. Mémoire de fin d'études, 2001, 62 p.
- 4 NDONG. J.**, Contrôle de qualité de l'oxytétracycline injectable à usage vétérinaire disponible au Mali. Thèse de doctorat en Pharmacie (diplôme d'Etat) FMPOS, 2005, 90 p.
- 5 Yvan Touitou**, Pharmacologie; 9<sup>ème</sup> édition/Masson, Paris, 2000
- 6 CHU Rouen**, [Excipients pharmaceutiques ([http:// www. chu-rouen. fr/ ssf/ prod/ excipientspharmaceutiques. html](http://www.chu-rouen.fr/ssf/prod/excipientspharmaceutiques.html)),2007. Consulté le23/04/2010]
- 7 A.Coquerel et M. Moulin**, Abrégé de pharmacologie; 2<sup>ème</sup> édition/Masson, Paris, 2002
- 8 Claire Visseaux**, Pharma-Memo Médicaments; éditions Vernazobres-Grego, 2009
- 9 The merck veterinary Manual**, 2008; [Merck & Co., Inc](#) published in educational partnership with [Merial Ltd](#), USA
- 10 Chopra. I ; Hawkey. P ; Hinton. M ;** 1992. Tetracyclines, molecular and clinical aspects, 245
- 11 Speer.B ; Shoemaker. N ; Salyers. A ;** 1992. Bacterial resistance to tetracycline : mechanisms, transfer, 387-399
- 12 Fabien Calcagno et Romaric Lacroix**, Pharma-Memo Infectiologie; Ed.VG :2009
- 13 dictionnaire environnement et développement durable**, source : [www.dictionnaire-environnement.com/qualite\\_ID3965.html](http://www.dictionnaire-environnement.com/qualite_ID3965.html) consulté le 12 avril2010

**14 M.Guernet G.Mahuzier, M.Hamon ;**

Abrégés de chimie analytique/Masson tome2, tome3

**15 Compendium of Chemical Terminology, 2nd Edition (1997) ;**

**IUPAC ( *International Union of Pure and Applied Chemistry* )**

**16 Chimie Analytique Generale ; Tome 1. Editions Masson et CIE**

parution 1967

**17 Biologie et multimédia,** décembre 1999 : [www.multimania.com/mkriat](http://www.multimania.com/mkriat)

consulté le 22 Mars 2010

**18 Bounias.M ;** L'analyse biochimique quantitative par nanochromatographie en couche mince, 1983/ Masson

**19 Organisation Mondiale de la Santé,** Dossier d'analyse des DCI (dénominations communes internationales), rédigé par F.Vincent , L.Lequay et collaborateurs, 1992

**20 Décret 04-557/P-RM du 01 DECEMBRE 2004,** instituant l'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments humains et vétérinaires.

**21 Nomenclature nationale** des médicaments à usage humain et vétérinaire autorisés au Mali ; 2008, Direction de la Pharmacie et du Médicament

**22 Clarke's analysis of Drugs and poisons,** third edition, volume2; 2004

**23 USP :** the United States Pharmacopeia, twenty-seventh Edition ; 2009

**24 Basic tests for pharmaceutical substance, world Health Organization, printed in England ; 1986**

**25 Amadou. A :** Contrôle de qualité des médicaments : dosage de certains antibiotiques par des méthodes physico-chimiques et microbiologiques (à Niamey).F.M.P.O.S. Bamako. Thèse pharmacie 1999, 75 p

**26 Dictionnaire pharmaceutique - Pharmacologie et chimie des médicaments - Editions Eminter - Editions Tec & Doc**

**27 James HENKEL,** Essentials of drug product quality (p 130,133). 1978, The Mosby Company

# ANNEXES

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<b>Figure1</b> : Structure générale de l’oxytétracycline .....	10
<b>Figure2</b> : Oxytétracycline HCL.....	11
<b>Figure 3</b> : Oxytétracycline H <sub>2</sub> O.....	11
<b>Figure4</b> : Site de fixation de l’oxytétracycline au ribosome bactérien.....	13
<b>Figure 5</b> : Conformité suivant le dosage des échantillons.....	28
<b>Figure 6</b> : Conformité suivant le pays fabricant.....	29
<b>Figure 7</b> : Conformité suivant le lieu de collecte.....	29
<b>Figure8:</b> Quelques spectres d’analyse en U V visible de l’oxytétracycline	32
-Fig8-1 : Spectre standard d’oxytétracycline.....	32
-Fig8-2 : Spectre d’oxytétracycline à dosage conforme.....	33
-Fig8-3 : Spectre d’oxytétracycline non conforme.....	34
<b>Figure9:</b> Plaque CCM pour identification de l’oxytétracycline.....	35
<b>Tableau I</b> : Désignations autorisées selon la nomenclature nationale....	23
<b>Tableau II</b> : Liste des laboratoires hors nomenclature et pays d’origine.	25
<b>Tableau III</b> : Répartition des échantillons suivant le dosage.....	26
<b>Tableau IV</b> : Répartition des échantillons suivant le pays fabriquant.....	26
<b>Tableau V</b> : Répartition des échantillons suivant le lieu de provenance....	27
<b>Tableau VI</b> : Causes de non-conformité.....	30
<b>Tableau VII</b> : Causes de non-conformité en fonction du dosage.....	30
<b>Tableau VIII</b> : Causes de non-conformité suivant le pays fabricant.....	31
<b>Tableau IX</b> : Causes de non-conformité suivant le lieu de collecte.....	31

## FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : **DICKO**

Prénom : **Agaïchatou Assagaye**

Titre de thèse : *la qualité en 2009 des Oxytétracyclines injectables à usage vétérinaire disponibles au Mali*

Ville et année de soutenance : **Bamako, 2010**

Lieu de dépôt : **Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie de l'université de Bamako**

### RESUME

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

L'objectif général est de contribuer à améliorer la protection sanitaire des populations animale et humaine par l'utilisation de produits de qualité.

Notre étude a été réalisée sur les oxytétracyclines injectables 5% 10% et 20% à usage vétérinaire disponibles au Mali.

120 échantillons ont été analysés. 10,83% sont non-conformes. Les échantillons dosés à 100mg/ml représentent la majeure partie de la non-conformité totale, 11 cas sur 13 soit 84,62% pour cette forme pharmaceutique.

Trois types de non-conformité ont été rencontrés :

- sous dosage
- pH non conforme
- identification non conforme

Nos échantillons proviennent de 09 pays ; ceux de 04 pays (Belgique, hollandaise, chine, mali) ont présenté des cas de non-conformité.

**Mots clés** : Oxytétracycline, étude de qualité, LNS/ Mali

## **PROPHILE SHEET**

Name: **DICKO**

First name: **Agaïchatou Assagaye**

Titrate thesis: **quality in 2009 of injectable Oxytetracyclines with use veterinary available to Mali**

City and year of defense **Bamako, 2010**

Discharge point **library of medical college, of pharmacy and of odontostomatology of the university of Bamako**

### **Abstract**

This study lies within the scope of the fundamental mission of the of the National Laboratory of the Health of Mali which is, to guarantee the quality of the pharmaceutical products manufactured, locally manufactured or imported. The general aim is to improve the health protection of the animal and human populations by the use of safe products. Our study was carried out on veterinary injectable oxytétracycline 5%, 10% et 20% available in Mali. 120 samples were analyzed with 10,83% of no conformity. The proportioned samples with 100mg/ml represent the major part of total of non conformities, 11 cases out of 13 hence 84,62%.

Three types of non conformity were met:

- Under proportioning
- pH non conform
- Identification non conform

Ours simples come from 09 countries ; whose of 04 countries (Belgium, Holland, China, Mali) presented cases of non conformity.

Key words : oxytétracyclines, study of quality, National Laboratory of Health of Mali

## *Serment de Galien*

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

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

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

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

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

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

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

***Je le jure !***