

Contrôle de la qualité de quelques molécules antibiotiques utilisées au Sénégal

Diop A¹, Sarr SO^{1,2}, Diop YM^{1,2}, Ndiaye B¹, Fall M³, Mbaye G⁴

1. Laboratoire de Chimie Analytique et Bromatologie, Université Cheikh Anta Diop (UCAD),

2. Laboratoire National de Contrôle des Médicaments,

3. Laboratoire de Toxicologie et Hydrologie, UCAD,

4. Laboratoire de Biophysique pharmaceutique, UCAD, Dakar, Sénégal.

Med Trop 2009 ; 69 : 251-254

RÉSUMÉ • Pour ralentir la propagation de la résistance bactérienne et promouvoir un usage sécurisé des médicaments, il s'avère nécessaire de développer des outils de contrôle et de gestion de leur qualité. Notre travail a pour objectifs d'évaluer la qualité de quelques molécules antibiotiques utilisées au Sénégal et de démontrer la pertinence de l'utilisation du mini laboratoire comme outil de contrôle de cette qualité. Le mini-laboratoire de la German Pharma Health Fund fournit l'ensemble du matériel nécessaire à l'étude. Au total, 34 échantillons d'antibiotiques ont été soumis à une batterie de tests comportant l'inspection physique et visuelle des échantillons, le test de désagrégation et la chromatographie sur couche mince pour l'identification et l'appréciation semi quantitative. Sur l'ensemble des non-conformités à l'inspection physique et visuelle, 80 % proviennent du secteur illicite (non officiel) et 20 % du secteur privé (officiel). Les non-conformités à l'identification et au dosage concernent l'érythromycine, suivie de l'amoxicilline et de la ciprofloxacine pour 22 % des cas chacune. Le secteur illicite est également le plus touché par ce type de non conformité (45 %); les secteurs privé et public ne sont pas non plus épargnés avec respectivement 33 et 22 % des échantillons non-conformes. Il est ainsi important d'assurer un suivi de la qualité des médicaments en particulier des plus sensibles comme les antibiotiques. En cela ce mini-laboratoire peut être d'un grand apport.

MOTS-CLÉS • Antibiotiques. Qualité. Mini-laboratoire. Sénégal.

QUALITY CONTROL OF ANTIBIOTICS USED IN SENEGAL

ABSTRACT • To slow the spread of bacterial resistance and promote safety in the use of medicines, development of quality control tools is indispensable. The purpose of this study was to evaluate the quality of several antibiotic agents used in Senegal and to assess the utility of the mini laboratory as a quality control tool. The mini laboratory and all materials necessary for this study were provided by the German Pharma Health Fund. A total of 34 antibiotic samples were submitted to a battery of tests including physical and visual inspection, disintegration, and thin layer chromatography designed for identification and semi-quantitative evaluation. Non-conformities detected by physical and visual inspection were found mainly in products from the illicit sector (80%) but some non-conformities were also found in products from licit private sector (20%). Based on thin layer chromatography findings, non-conformities in product identity and dosage involved mainly erythromycin (45%) followed by amoxicillin and ciprofloxacin (22% each). Again this type of non-conformity was most frequent in products from the illicit sector (45%) but it was also observed in products from the private and public sectors (33% and 22% respectively). These findings show that follow-up is necessary to ensure the quality of medicines, especially antibiotics. In this study the mini laboratory was a highly useful quality control tool.

KEY WORDS • Antibiotics. Quality. Mini-laboratory. Senegal.

L'association américaine des fabricants de produits pharmaceutiques a donné la définition suivante de la qualité d'un médicament, ou d'un produit assimilé: « c'est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit » (1). Or, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 25 % des médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou sont de qualité inférieure, et que 5 % des antibiotiques vendus dans le monde sont des contrefaçons. Parmi les médicaments contrefaits découverts, de nombreux cas ont montré des effets nocifs pour la santé. Dans des cas extrêmes, on pourra observer l'aggravation des pathologies traitées (2). Il est donc important de s'assurer de la qualité de ces médicaments.

Des normes de qualité (pharmacopées) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler (3, 4).

Le but de ce travail était d'évaluer la qualité de cinq molécules antibiotiques : l'amoxicilline, l'ampicilline, la ciprofloxacine, l'érythromycine et la pénicilline.

• Correspondance : diopamadr@yahoo.fr

• Article reçu le 4/02/2008, définitivement accepté le 19/01/2009.



Figure 1. Le kit GPHF-MINILAB.

Matériel et méthodes

Les analyses ont été réalisées grâce au matériel présent dans le mini-laboratoire mis au point par la German Pharma Health Fund (GPHF) qui est une fondation à but non-lucratif (Fig. 1). Ce mini-laboratoire, fabriqué par la firme allemande Technologie Transfert Marburg (TTM) implantée à Cölbe (Allemagne), permet de faire les tests d'inspection physique et visuelle, de désagrégation et de chromatographie sur couche mince pour l'analyse, validés par l'United States Pharmacopeia Drugs Quality and Information (USP DQI). Toutes les analyses conduites dans le cadre de ce travail ont été réalisées conformément aux recommandations du fabricant du MINILAB (5). Le MINILAB est équipé de flacons de verre de laboratoire de 25 à 100 mL, de pipettes de 1 à 25 mL, de plaques de CCM de 5 x 10 cm, de microcapillaires de verre de 2 µL, d'une chambre de développement, de substances de référence, de plaque chauffante pour les révélations, de lampes UV (254 nm) ainsi que d'autres petits matériels. Il est en outre accompagné des réactifs nécessaires aux analyses.

Méthodes

• Echantillonnage

Le recueil des échantillons a été effectué à Dakar entre le 10 novembre 2006 et le 05 mars 2007 dans le secteur officiel de distribution des médicaments (privé et public) et dans le secteur non officiel dit illicite. L'échantillonnage a été réalisé au hasard en fonction du stock de médicament disponible en veillant à avoir au minimum 30 unités par échantillon.

• Inspection physique et visuelle

Elle a pour but d'apprécier l'échantillon dans sa totalité c'est à dire l'authenticité de son emballage, son étiquette, la forme, la couleur et la taille des comprimés ou gélules. Elle permet aussi de relever des informations sur le fabricant et d'assurer une traçabilité de l'échantillon (5).

• Test de désagrégation

Le test est réalisé sur les formes solides, comprimés et gélules. La forme solide est placée dans un flacon de 150 mL contenant 100 ± 2 mL d'eau à 37°C. Le flacon est agité de temps en temps pendant 30 mn. Le comprimé ou la gélule a réussi le test s'il se désagrège complètement au bout de 30 mn au maximum. Il ne doit alors rester dans le flacon aucun résidu ou, si des résidus s'y trouvent, il ne doit s'agir que de fragments de couverture ou d'une masse molle sans noyau palpable.

• Chromatographie sur couche mince

L'identification et l'évaluation semi quantitative des échantillons ont été réalisées par chromatographie sur couche mince (CCM) selon les recommandations du fabricant (5).

Le dosage semi quantitatif a consisté à comparer les intensités des taches de l'échantillon et des témoins à 80 et 100 % de principe actif. Etaient considérés comme non conformes, les produits pour lesquels la chromatographie sur couche mince révélait l'absence du principe actif annoncé ou une quantité en principe (s) actif (s) supérieure à la limite de 100 % de la teneur nominale (surdosage) ou inférieure à la limite de 80 % (sous dosage). La présence de tache(s) autre(s) que celle(s) correspondant au(x) principe(s) actif(s) était considérée comme un critère de qualité douteuse.

Tableau I. Répartition des échantillons collectés par molécule et par secteur.

Molécule	Secteur public	Secteur privé	Secteur illicite	Total
Amoxicilline	5	3	2	10
Ciprofloxacine	2	5	1	8
Erythromycine	2	1	1	4
Pénicilline	5	1	0	6
Ampicilline	2	2	2	6
Total	16	12	6	34

Résultats

Echantillonnage

Pendant la durée de l'étude, 34 échantillons, chacun représentatif d'un lot de médicaments ont été analysés. Le tableau I donne leur répartition par molécule et par secteur.

Inspection physique et visuelle

L'inspection physique et visuelle a révélé sur 34 échantillons, cinq cas de non-conformité (23,5 %) : 80 % des échantillons non conformes provenaient du secteur illicite et 20 % du secteur privé. Aucune non-conformité n'a été observée pour les échantillons issus du secteur public (Fig. 2).

Ces non conformités comprenaient l'absence de l'adresse du fabricant et/ou du numéro de lot, l'absence de la date de péremption, la présence de dommages physiques (brasures, saletés, fissures, particules étrangères, anomalies attribuées à une étanchéité défectueuse des emballages). Elles témoignent du non respect des bonnes pratiques de fabrication.

Test de désagrégation

Deux échantillons, un échantillon d'amoxicilline (amox 4) et un échantillon d'ampicilline (ampi 3), provenant du secteur illicite présentaient un temps de désagrégation supérieur à 30 minutes.

Chromatographie sur couche mince

26 % des échantillons étaient non conformes aux critères de la chromatographie sur couche mince. Les types de non-conformité rencontrés correspondaient à des sous dosages, à l'absence de principe actif, à la présence de substances autres que celles recherchées et à la présence de produits de dégradation (autres taches). 45 % des

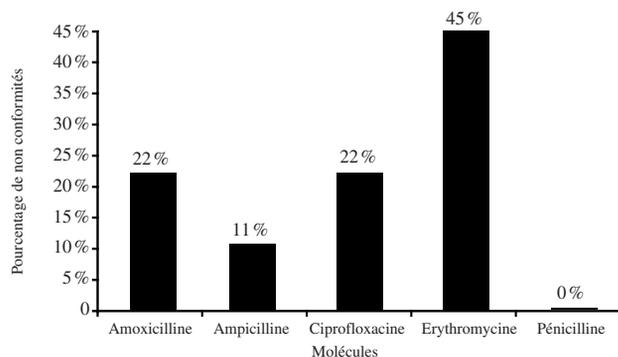


Figure 2. Répartition, par molécule, des échantillons non-conformes au dosage.

Contrôle de la qualité de quelques molécules antibiotiques utilisées au Sénégal

Tableau II. Types de non-conformité par échantillon.

Nom de code	Secteur	Origine	Inspection Visuelle	Test de désagrégation	CCM: pureté	CCM: dosage
Amox 1	Privé	France	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Amox 2	Privé	France	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Amox 3	Public	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Amox 4	Illicite	NI	Non-conforme	Non-conforme	Conforme	Non-conforme
Amox 5	Public	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Amox 6	Public	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Non-conforme
Amox 7	Public	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Amox 8	Public	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Amox 9	Illicite	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Amox 10	Privé	France	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Ampi 1	Privé	France	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Ampi 2	Privé	Italie	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Ampi 3	Illicite	Inde	Conforme	Non-conforme	Conforme	Conforme
Ampi 4	Public	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Ampi 5	Public	Chine	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Ampi 6	Illicite	NI	Non-conforme	Conforme	Conforme	Non-conforme
Cipro 1	Privé	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Cipro 2	Privé	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Cipro 3	Public	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Cipro 4	Illicite	Inde	Non-conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Cipro 5	Public	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Cipro 6	Privé	Inde	Non-conforme	Conforme	Conforme	Non-conforme
Cipro 7	Privé	Autriche	Conforme	Conforme	Conforme	Non-conforme
Cipro 8	Privé	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Ery 1	Privé	France	Conforme	Conforme	Non-conforme	Non-conforme
Ery 2	Public	Pays-Bas	Conforme	Conforme	Conforme	Non-conforme
Ery 3	Illicite	NI	Non-conforme	Conforme	Non-conforme	Non-conforme
Ery 4	Public	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Non-conforme
Péni 1	Privé	Autriche	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Péni 2	Public	Inde	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Péni 3	Public	Chine	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Péni 4	Public	Chine	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Péni 5	Public	Chine	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Péni 6	Public	Chine	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

NI= non indiqué

échantillons du secteur illicite, 33 % de ceux du secteur privé et 22 % de ceux du secteur public ne satisfaisaient pas aux critères de qualité (Fig. 2). A noter que, deux échantillons, provenant du secteur illicite, amox 4 et ampi 6, ne contenaient pas de principe actif. Au total, sur les trente quatre échantillons analysés, dix étaient non conformes soit 29,4 %. Parmi eux 40 % provenaient du secteur illicite, 30 % du secteur privé et 30 % du secteur public. Les résultats globaux observés, montraient que 50 % des échantillons de médicaments non conformes aux bonnes pratiques de fabrication, provenaient de l'Asie, 30 % d'Europe et 20 % étaient d'origine inconnue (Tableau II).

Discussion

Cette étude a consisté au contrôle de la qualité de quelques molécules antibiotiques utilisées au Sénégal. A cet effet, 34 échantillons constitués des molécules d'amoxicilline, d'ampicilline, de ciprofloxacine, d'érythromycine et de pénicilline ont été collectés au niveau des trois secteurs de distribution et de vente de médicaments : privé, public et illicite.

De nombreuses non-conformités ont été décelées par le simple test d'inspection visuelle. Outre les problèmes liés à la pré-

sence de dommages physiques (brisures, saletés, fissures, particules étrangères), l'absence de la date de péremption ne permet pas d'estimer la durée de vie des médicaments et donc de juger de leur stabilité. C'est dans cette optique que l'OMS recommande aux fabricants de faire figurer sur l'étiquette de produits les informations relatives à leur période d'utilisation, la date limite d'utilisation et la date de fabrication (3).

Le temps de désagrégation est un paramètre fondamental de la biodisponibilité du médicament. Un comprimé ou une gélule bien dosé(e) mais présentant un temps de désagrégation trop long ne présentera pas la biodisponibilité attendue. Les non conformités portant sur les tests de désagrégation ont été principalement retrouvées dans le secteur illicite. Ceci peut s'expliquer par des facteurs liés :

- d'une part à la fabrication du médicament, à savoir : qualité des matières premières, principes actifs et excipients, processus de fabrication (granulométrie des poudres par exemple), degré de compression. Selon Videau, une même molécule préparée avec les mêmes techniques de synthèse peut présenter, pour des raisons quelquefois mal connues, des différences de système de cristallisation (polymorphisme) qui peuvent entraîner sur le produit fini des propriétés très différentes de celles recherchées. C'est particulièrement le cas en ce qui concerne la vitesse de solubilité, ce qui peut déterminer des différences touchant la biodisponibilité du principe actif dans le produit fini (6).

- d'autre part à une mauvaise conservation (conditions thermiques et hygrométriques, exposition à la lumière) (7, 8).

Les résultats des tests d'identification et de dosage des principes actifs, réalisés par chromatographie sur couche mince, témoignent de l'existence de médicaments placebo, sous dosés ou présentant des impuretés dans tous les secteurs de vente du médicament au Sénégal. Ces malfaçons, parfois intentionnelles, notamment dans les secteurs officiels, peuvent s'expliquer par l'absence de contrôle de la qualité au moment de l'enregistrement du médicament ou alors un manque de suivi de cette qualité. Dans le secteur illicite, ces non conformités s'expliquent en grande partie par le coût des matières premières pouvant inciter les producteurs à réduire les doses d'autant plus que la demande est importante. L'érythromycine, l'amoxicilline et la ciprofloxacine sont les molécules les plus touchées. La présence d'impuretés peut être liée à plusieurs facteurs, dont, la mauvaise qualité des matières premières, du principe actif et de l'excipient et les mauvaises conditions de conservation.

Les résultats obtenus dans cette étude sont similaires à ceux d'une étude de l'OMS réalisée au Cameroun, à Madagascar et au Tchad (9) et dans laquelle, 30 % (47/157) des échantillons d'antibiotiques testés étaient non conformes ; 57 % (27/47) des non conformités étaient dues à un sous dosage en principe actif et 26 % (12/47) à l'absence de principe actif.

Pennaforte (10) retrouve un résultat identique au Cameroun avec 28 % (27/96) de non conformités : 52 % (14/27) d'entre elles par sous dosage en principe actif, et 41 % (11/27) par présence d'un mauvais principe actif.

Dans une étude initiée par l'OMS sur les médicaments anti-infectieux les plus utilisés au Cambodge (amoxicilline, benzylpé-

nicilline, chloramphénicol, sulfaméthoxazole / triméthoprime, tétracycline, mébendazole, métronidazole et quinine), 25 % (36/144) se sont révélés non-conformes (11).

Les études prouvent que la qualité des médicaments qui circulent en Afrique, représente un réel problème de santé publique. D'une part, en raison de la présence d'impuretés potentiellement toxiques, d'autre part en raison du risque majeur en terme d'écologie bactérienne avec l'émergence de résistance, contraignant les cliniciens à recourir aux médicaments de deuxième voire de troisième ligne presque toujours beaucoup plus chers et parfois plus toxiques.

Le mini-laboratoire présente un avantage certain en raison de sa simplicité d'utilisation. En effet, les méthodes d'analyse sont de mise en œuvre facile et sont à la portée d'un technicien de laboratoire. Par ailleurs ce sont des méthodes fiables et rapides qui se prêtent au contrôle de routine en pays en développement où les structures de contrôle sont la plupart du temps mal équipées et l'expertise technique déficitaire.

Conclusion

En Afrique, on évalue à 30 % le taux de médicaments non conformes. Notre travail avait comme objectif d'évaluer la qualité des antibiotiques utilisés au Sénégal au moyen du mini-laboratoire GPHF, outil facile d'utilisation et peu onéreux. Les résultats obtenus sont intéressants et témoignent de la nécessité de surveiller régulièrement la qualité de ce type de médicaments très sensibles. Cette étude devrait également être étendue à d'autres médicaments, en particulier les antipaludiques et les antirétroviraux.

Références

1. Juran JM. Gestion de la qualité. AFNOR Paris La Défense 1983 ; 517 p.
2. Barbereau S. La contrefaçon des médicaments : un phénomène en pleine expansion. *Med Trop* 2006 ; 66 : 529-32.
3. OMS. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques, recueil de directives et autres documents. Volume 1, OMS, Genève, 1998, 268 p.
4. AFSSAPS. Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre V, 2007, pp 39-41.
5. Jahnke RWO, Nigge OJ, Dwornik K. Un guide concis de contrôle de qualité des médicaments essentiels et autres remèdes: troisième complément au volume II : Chromatographie sur couche mince, Extension aux antirétroviraux. German Pharma Health Fund e.v. (GPHF), Francfort, Allemagne, 2003, pp 6-29.
6. Videau JY. La qualité des médicaments dans les pays les plus défavorisés. *Med Trop* 2006 ; 66 : 533-7.
7. Lalogue M. Incidence de l'origine des matières premières sur leurs qualités pharmacotechniques. *STP Pharma* 1988 ; 4 : 319-24.
8. Ba A, Bauer M, Hamdani H, De la Torre N, Videau JY, Yameogo O. Etude du comportement en dissolution de différents comprimés génériques de Glibenclamide comparativement au produit princeps. *STP Pharma Pratiques* 2005 ; 15 : 213-30.
9. OMS. La qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain. Etude analytique dans 3 pays : Cameroun, Madagascar et Tchad. OMS/DAP, 1975, 76p.
10. Pennaforte S. La contrefaçon des médicaments. Thèse. Pharm., Université Paris V René Descartes 1999.
11. Hamani A I. Les médicaments de la rue à Niamey : Modalités de vente et contrôle de qualité de quelques médicaments anti-infectieux. Thèse. Pharm., Bamako N°10, 2005.