

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

REPUBLIC OF CAMEROON

Peace- Work – Fatherland

MINISTRY OF HIGHER EDUCATION

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES BIOMEDICALES

CONSERVATION et QUALITE DES ANTIRETROVIRAUX :

Etude menée dans trois régions du Cameroun

Thèse rédigée et soutenue le 22 Avril 2009 en vue de l'obtention du Diplôme d'état de Docteur en
Médecine par :

NGOGANG Marie Paule

DIRECTEURS

DR. Lohoue Julienne

DR Kuaban Christopher

AVEC LE PARTENARIAT SCIENTIFIQUE DU

**CENTRE INTERNATIONAL DE REFERENCE CHANTAL BIYA
(CIRCB)**

Année Académique 2008 – 2009

REPUBLIQUE DU CAMEROUN
Paix – Travail – Patrie

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

REPUBLIC OF CAMEROON
Peace- Work – Fatherland

MINISTRY OF HIGHER EDUCATION

UNIVERSITE DE YAOUNDE I
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES BIOMEDICALES



CONSERVATION et QUALITE DES ANTIRETROVIRAUX :

Etude menée dans trois régions du Cameroun

Thèse rédigée et soutenue en vue de l'obtention du Diplôme d'état de Docteur en Médecine par :
Thesis presented and defended in partial fulfillment for the award of the Medical Doctorate (M.D) Degree by:

NGOGANG Marie Paule

DIRECTEURS

DR. Lohoue Julienne

DR Kuaban Christopher

AVEC LE PARTENARIAT SCIENTIFIQUE DU

**CENTRE INTERNATIONAL DE REFERENCE CHANTAL BIYA
(CIRCB)**

Année Académique 2008 – 2009

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	I
<i>Préliminaires</i>	IV
Dédicaces.....	VI
Remerciements.....	VII
Serment d’HIPPOCRATE.....	XII
Liste du Personnel et des Enseignants.....	XIII
Liste des figures et des tableaux.....	XX
Liste des abréviations et unités utilisées	XXII
Résumé.....	XXIII
Summary.....	XXV
<i>Chapitre 1 : Introduction et Objectifs</i>	1
Introduction.....	2
Objectifs.....	3
<i>Chapitre 2 : Revue de la littérature</i>	4
2.1. <u>Médicaments et qualité des médicaments</u>	5
2.1.A. Les médicaments.....	5
Définition.....	5
Eléments constitutifs du médicament	5
2.1.B. La qualité des médicaments	6
Définition.....	6
L’assurance qualité des médicaments.....	6

Les tests de contrôle de la qualité des médicaments.....	7
Les médicaments de mauvaise qualité.....	11
Conséquences liées à l'utilisation des médicaments de mauvaise qualité .	13
<u>2.2. Stabilité et conservation des médicaments.....</u>	<u>14</u>
Définition de la stabilité et différentes formes de stabilité.....	14
Mécanismes d'instabilité des médicaments.....	15
La conservation des médicaments.....	19
<u>2.3. Les médicaments antirétroviraux</u>	<u>21</u>
Généralités et classification	21
La qualité des antirétroviraux	25
Conservation des antirétroviraux.....	26
Approvisionnement, gestion des stocks et distribution des ARV au Cameroun..	27
 <i>Chapitre 3 : Méthodologie</i>	<i>29</i>
3.1. Lieux de l'étude.....	30
3.2. Type et durée de l'étude	30
3.3. Evaluation de la conservation des antirétroviraux	30
Critères de sélection des médicaments collectés.....	32
Collecte des médicaments.....	32
3.4. Evaluation de la qualité des antirétroviraux.....	33
3.5. Autorisations administratives.....	38
3.6. Analyse des données.....	38

<i>Chapitre 4 : Résultats</i>	39
4.1. Lieux de l'étude	40
4.2. Conservation des antirétroviraux	41
4.3. Qualité des antirétroviraux.....	46
<i>Chapitre 5 : Discussion</i>	60
5.1. Limites de l'étude	61
5.2. Résultats.....	62
<i>Chapitre 6 : Conclusion et recommandations</i>	67
6.1. Conclusion	68
6.2. Recommandations	68
<i>Chapitre 7 : Références bibliographiques</i>	69
<i>Annexes</i>	78

PRELIMINAIRES

Cette thèse a été financée par le
CENTRE INTERNATIONAL DE REFERENCE
CHANTAL BIYA (CIRCB).

DEDICACES

Je dédie ce travail,

A ma chère et tendre mère Jeanne Yonkeu Ngogang

A mon père Paul Ngogang

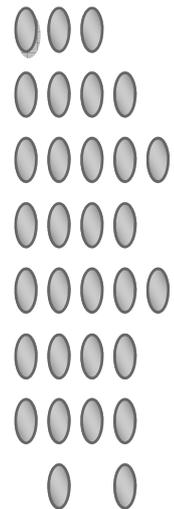
A mon amie et sœur Valérie Mvondo

A mes frères Thierry et Jean Philippe

Et à ma nièce Sarah Jane Mvondo Ntolo.

*Vous avez été auprès de moi chaque fois où j'ai eu
besoin de vous, Vous m'avez tenu la main et vous
m'avez toujours réconfortée et encouragée,*

Merci pour tout.



Remerciements

A,

DIEU TOUT PUISSANT , grâce à qui j'existe et qui a pris et continue de prendre soin de moi chaque jour de ma vie.

Seigneur, il n'existe pas de mots pour exprimer mon amour et ma reconnaissance. Tout vient de Toi et tout est à Toi.

Que ta lumière continue de briller selon tes voies.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements,

- **A son Excellence Monsieur le Ministre de la Santé Publique,** qui a autorisé la réalisation de ce travail.
- **A Monsieur le Secrétaire Général du Ministère de la Santé Publique, le Professeur FRU ANGWAFO III.**
- **Au Centre International de Référence Chantal BIYA (CIRCB)** qui a financé ce travail , et tout particulièrement le Docteur FOUDA Pierre, administrateur général et l'administrateur adjoint Mme Odile OUKEM.
- **Au Secrétaire permanent du Comité National de Lutte contre le SIDA (CNLS), le Docteur Jean Bosco Elat.**
- **Au Directeur général de la Centrale Nationale d'Approvisionnement en Médicaments et Consommables Médicaux Essentiels (CENAME).**
- **Au Directeur général du Laboratoire National de Contrôle de Qualité des Médicaments et d'Expertise.**
- **A la SWISS Clinic – Douala Cameroun, pour l'appui technique dans la réalisation de ce travail.**

Veillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude,

Chers Maîtres, Professeur LOHOUE Julienne et Professeur KUABAN Christopher, qui avez dirigé ce travail. Maîtres, vous m'avez encadrée, encouragée et corrigée tout au long de ce travail. Je vous adresse, ma reconnaissance et mon profond respect.

Honorables membres du jury ayant constitué le jury de cette thèse, pour vos critiques qui ont permis d'améliorer la qualité de ce travail.

Chers enseignants de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de Yaoundé, et tout particulièrement le Professeur FRU ANGWAFO III et le Professeur BAHEBECK Jean.

Mes aînés

Dr KWENDE Gilles SAMA, Dr EDIBE Francis, Dr GALEGA Francis pour leur encadrement durant notre stage de santé intégrée à L'Hôpital Central de NIETE.

Dr SIAKA Christian et Dr TADEM Armand Duplex, vous avez été mes aînés non seulement dans la profession mais également devant les difficultés quotidiennes. Merci pour tous les conseils et le soutien. Je vous souhaite tout le meilleur.

Dr TIMNOU Blaise et à travers lui tout le personnel de la clinique SUISSE CAMEROUN. Cher docteur, merci pour vos enseignements d'électrophysiologie, le voyage d'étude et la contribution financière de la clinique pour la réalisation de ce travail.

Dr EBOGO, pour la documentation fournie.

Dr FONKOUÉ Loïc, Dr KAMNANG Brice , Dr NGO NEMB Marinette pour leurs précieux conseils.

Mes Camarades

Sthephanie Abo'o, Daniel Biwolé , Sandrine Edie , Emmanuelle ndjong, Annie Ngobo, Larissa Sidze, Corinne Zia Madi malai et Mohamadou Suiiri Wirngo.

Mes oncles, tantes et cousins, qui n'ont cessé de me soutenir, de croire en moi et de m'encourager.

A mes amis les plus chers, qui ont toujours été auprès de moi.

Toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail, particulièrement le Dr SINGHE David et le personnel technique du LANACOME ainsi que les différents responsables des structures qui ont été concernées par cette étude.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment de l'admission comme membre de la profession médicale

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité

Je réserverais à mes Maîtres le respect et la gratitude qui leurs sont dus

J'exercerais consciencieusement et avec dignité ma profession

La santé du malade sera ma première préoccupation

Je garderais les secrets qui me seront confiés

Je sauvegarderais par tous les moyens possibles, l'honneur et la noble tradition de la profession médicale

Je ne permettrai pas que les considérations d'ordre religieux, national, racial, politique ou social aillent à l'encontre de mon devoir vis-à-vis du malade

Mes collègues seront mes frères

Je respecterais au plus haut degré la vie humaine et ceci dès la conception; même sous des menaces, je n'utiliserais point mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité

Je m'engage solennellement sur mon honneur et en toute liberté à garder scrupuleusement ces promesses.

LISTE DU PERSONNEL ET DES ENSEIGNANTS

Année académique 2008/2009

Personnel administratif

Pr. TETANYE EKOE	Doyen
Pr. NKO'O AMVENE Samuel	Vice-Doyen chargé de la programmation et du suivi des activités académiques
Pr. NJAMNSHI Alfred Kongnyu	Vice-Doyen chargé de la Scolarité et du suivi des étudiants
Pr. ABENA OBAMA Marie Thérèse	Vice-Doyen chargé de la recherche et de la Coopération
Pr. KUABAN Christopher	Coordonnateur Général du cycle de spécialisation
M. ZOAH Michel	Directeur des affaires administratives et Financières
M. MODO ASSE	Chef de service des Programmes d'Enseignement et de la Recherche
M. BEYENE Fernand Dieudonné	Chef de service Financier
M. ABESSOLO Dieudonné	Chef de service de l'Administration Générale et du Personnel
M. ENYEGUE ABANDA Julien	Chef de service de la Scolarité et des Statistiques
M. AKOLATOU MENYE Augustin	Chef de service du matériel et de la Maintenance
Mme ANDONG Elisabeth	Bibliothécaire en chef
Mme FANDIE	.Comptable.Matière

Personnel enseignant

a) Professeurs

1. ABENA OBAMA Marie Thérèse	Pédiatrie
2. ANGWAFO III FRU	Chirurgie/Urologie
3. ASONGANYI TAZOACHA	Biochimie/Immunologie
4. BENGONO TOURE Geneviève	O. R. L.
5. BINAM Fidèle	Anesthésie/Réanimation
6. DOH Anderson SAMA	Gynécologie/Obstétrique
7. GONSU FOTSIN Joseph	Radiologie/Imagerie Médicale
8. EBANA MVOGO Côme	Ophtalmologie
9. ESSAME OYONO Jean-Louis	Anatomie/Pathologique
10. JUIMO Alain Georges	Radiologie/Imagerie Médicale
11. KINGUE Samuel	Médecine Interne/Cardiologie
12. KOUEKE Paul	Dermatologie/Vénérologie
13. KUABAN Christopher	Médecine Interne/Pneumologie
14. KOULLA Sinata Shiro	Microbiologie/Maladies infectieuses
15. LEKE Rose	Parasitologie/Immunologie
16. LOHOUE Julienne	Parasitologie/Mycologie
17. MBANYA Dora	Hématologie
18. MBANYA Jean Claude	Médecine Interne/Endocrinologie
19. MOYOU SOMO Roger	Parasitologie
20. MUNA WALINJOM	Médecine Interne/Cardiologie
21. NDUMBE Peter Martins	Microbiologie/immunologie
22. NGADJUI Tchaleu Bonaventure	Chimie des Substances Naturelles
23. NGOGANG Jeanne	Biochimie
24. NDJITTOYAP NDAM Elie Claude	Médecine Interne/Gastroentérologie
25. NKO'O AMVENE Samuel	Radiologie/Imagerie Médicale
26. SAME EKOBO Albert	Parasitologie
27. SIMO MOYO Justin	Anesthésie/Réanimation
28. SOSSO Maurice Aurélien	Chirurgie Générale

29. TETANYE EKOE	Pédiatrie
b) <u>Maîtres de Conférences</u>	
1. ABOLO MBENTI Louis	Chirurgie Générale
2. AFANE ELA Anatole	Anesthésie/ Réanimation
3. AFANE ZE Emmanuel	Médecine Interne/Pneumologie
4. ATCHOU Guillaume	Physiologie Humaine
5. BAHEBECK Jean	Chirurgie Orthopédique
6. BELLA HIAG Assumpta	Ophtalmologie
7. BIWOLE SIDA Magloire	Médecine Interne/Gastroentérologie
8. BOB'OYONO Jean Marie	Anatomie/Chirurgie pédiatrique
9. DJIENTCHEU Vincent de Paul	Neurochirurgie
10. DOUMBE Pierre	Pédiatrie
11. ESSOMBA Arthur	Chirurgie Générale
12. FOMULU Joseph	Gynécologie/Obstétrique
13. KAGO Innocent	Pédiatrie
14. KASIA Jean Marie	Gynécologie/Obstétrique
15. MASSO MISSE Pierre	Chirurgie Générale
16. MBONDA Elie	Pédiatrie
17. MBU ENOW Robinson	Gynécologie/Obstétrique
18. MOUELLE SONE Albert	Radiothérapie
19. MOUSSALA Michel	Ophtalmologie
20. NDJOLO Alexis	O. R. L.
21. NDOBO Pierre	Médecine Interne/Cardiologie
22. NJAMNSHI Alfred Kongnyu	Neurologie
23. NJOYA Oudou	Médecine Interne/Gastroentérologie
24. NKAM Maurice	Pharmacologie et Thérapeutique
25. NOUEDOUI Christophe	Médecine Interne/Endocrinologie
26. ONDOBO ANDZE Gervais	Chirurgie Pédiatrique
27. OYONO ENGUELLE Samuel	Physiologie Humaine
28. SOW Mamadou	Chirurgie/Urologie

29. TAKONGMO Samuel	Chirurgie Générale
30. TAKOUGANG Innocent	Santé Publique
31. TCHOKOTEU Pierre Fernand	Pédiatrie
32. TIETCHE Félix	Pédiatrie
33. YOMI Jean	Radiothérapie.
34. ZE MINKANDE Jacqueline	Anesthésie/Réanimation
c)- <u>Chargés de Cours</u>	
1. ADIOGO Dieudonné	Microbiologie
2. AHANDA ASSIGA	Chirurgie Générale
3. ASONGALEM Emmanuel ACHA	Pharmacologie
4. ASHUTANTANG Gloria	Néphrologie
5. ATANGANA René	Anesthésie/Réanimation
6. BELLEY PRISO Eugène	Gynécologie/Obstétrique
7. BENGONDO MESSANGA Charles	Stomatologie
8. BEYIHA Gérard	Anesthésie/Réanimation
9. BISSEK Anne Cécile	Dermatologie/Vénérologie
10. CHIABI Andreas	Pédiatrie
11. DONG A ZOCK Faustin	Biophysique/Médecine nucléaire
12. ELLONG Augustin	Ophtalmologie
13. ELOUNDOU NGAH Joseph	Neurochirurgie
14. ESIENE Agnès	Anesthésie/Réanimation
15. EYENGA Victor Claude	Neurochirurgie
16. FARIKOU Ibrahima	Chirurgie orthopédique
17. FEWOU Amadou	Anatomie Pathologie
18. FOKUNANG Charles	Biologie Moléculaire
19. FOU DA Pierre	Chirurgie/Urologie
20. KOBELA née MBOLLO Marie	Pédiatrie
21. KOLLO Basile	Santé Publique
22. LOBE Emmanuel	Médecine Interne/Néphrologie
23. LUMA Henry NAMME	Bactériologie/Virologie
24. MBOPI KEOU François-Xavier	Bactériologie/Virologie

25. MBOUDOU Emile Téléphore	Gynécologie/Obstétrique
26. MONEBENIMP Francisca	Pédiatrie
27. MONNY LOBE Marcel	Hématologie
28. MOUKOURI Ernest	Ophtalmologie
29. NANA Philip NJOTANG	Gynécologie/Obstétrique
30. NDOM Paul	Oncologie Médicale
31. NGABA OLIVE NICOLE	O.R.L.
32. NGO NONGA Bernadette	Chirurgie Générale
33. NGOUNOU N.S. épouse DOUALLA	Médecine Rhumatologie
34. NGOWE NGOWE Marcellin	Chirurgie Générale
35. NJOCK Richard Fiacre	O. R. L.
36. NKOA Thérèse	Parasitologie
37. NSANGOU Inoussa	Pédiatrie
38. NTONE ENYIME Félicien	Psychiatrie
39. OKOMO ASSOUMOU Marie Claire	Bactériologie/Virologie
40. ONDOA MEKONGO Martin	Pédiatrie
41. ONGOLO ZOGO Pierre	Radiologie/Imagerie médicale
42. OWONO Didier	Ophtalmologie
43. PISOH Christopher	Chirurgie Générale
44. SENDE Charlotte	Radiologie/Imagerie médicale
45. SINGWE Madeleine épouse NGANDEU	Médecine Rhumatologie
46. TANYA née NGUTI KIEN Agatha	Nutrition
47. TOUKAM Michel	Microbiologie
48. WANKAH Christian	Santé Publique

d)- **Assistants**

1. ANKOUANE Andoulo	Gastro-entérologie
2. AKABA désiré	Anatomie macroscopique
3. AZABJI Kenfack Marcel	Physiologie
4. BILLONG Serges Clotaire	Administration, Planification, Monitoring et Evaluation
5. CHELO David	Pédiatrie

6. CHETCHA CHEMEGNI Bernard	Hématologie
7. DJOMOU François	ORL
8. DOH BIT Julius	Gyneco-obstétrique
9. ESSI Micheline Josée	Santé Publique
10. ETOM EMPIME	Neurochirurgie
11. EPEE Emilienne	Ophtalmologie
12. ETOUNDI MBALLA Georges Alain	Médecine Interne/Pneumologie
13. FOUMANE Pascal	Gynéco-obstétrique
14. Frédérick AGEM KECHIA	Mycologie
15. GUEGANG GOUDJOU Emilienne	Neuro-radiologie
16. GUEDJE Nicole Marie	Ethnopharmacologie
17. GONSU née KAMGA Hortense	Bactériologie
18. GUIFFO Marc Leroy	Chirurgie générale
19. HAMADOU BA	
20. KABEYENE OKONO Angèle	Histo-Embryologie
21. KAMGNO Joseph	Epidémiologie
22. KAGMENI Gilles	Ophtalmologie
23. KAZE FOLEFACK François	Néphrologie
24. KEMFANG NGOWA Jean Dupont	Gyneco-obstétrique
25. KINGE NJIE Thompson	Maladies infectieuses
26. KUATE TEGUEU Calixte	Neurologie
27. KOUOTOU Emmanuel Armand	Dermatologie
28. LOE LOUMOU Clarisse	Pédiatrie
29. MAH Eveline	Pédiatrie
30. MBASSI AWA Hubert Désiré	Pédiatrie
31. MENANGA Alain Patrick	Cardiologie
32. MENDIMI NKODO Joseph	Histo Embryologie
33. MINDJA EKO David	Chirurgie maxillo faciale
34. MOIFO Boniface	Radio pédiatrie ; neuro pédiatrie
35. MONABANG ZOE Cathy	Radiologie
36. MOUAFO TAMBO Faustin	Chirurgie

37. NANA OUMAROU DJAM Blondel	Chirurgie
38. NDIKUM Valentine	Pharmacologie
39. NDONGO epse TORIMIRO Judith	Biologie moléculaire
40. NDOUMBE Aurélien	Neurochirurgie
41. NGAMENI Bathélémy	Phytochimie
42. NGUEFACK Séraphin	Pédiatrie
43. NGUEFACK épse DONGMO Félicité	Pédiatrie
44. NGUEFACK TSAGUE	Biostatistique/Informatique
45. NJOUMEMI Zachariou	Economie et Gestion sanitaire
46. NGOUPAYOU Joseph	Phytochimie
47. NKWABONG Elie	Gyneco-obstétrique
48. NNOMOKO née BILOUNGA Eliane	Anesthésie-Réanimation
49. OLINGA OLINGA Alain	Chirurgie cardiaque
50. OWONO ETOUNDI Paul	Anesthésie-Réanimation
51. ONGOTSOYI Angèle Hermine	Pédiatrie
52. PIEME Constant Anatole	Biochimie
53. SANDO Zacharie	Anatomie pathologique
54. SOBNGWI Eugène	Endocrinologie
55. TABI OMGBA Yves	Parasitologie.
56. TAGNOU TAGNY Claude	Parasitologie
57. TEBEU Pierre Marie	Gynéco-obstétrique
58. WAWO YONTA épse GUELA SIMO	Cardiologie
59. WONKAM Ambroise	Génétique
60. YONE PEFURA Eric	Pneumologie
61. ZEH Odile Fernande	Radiologie/Imagerie Médicale

e)- Cycle d'Etudes Biomédicales et Medico-sanitaires

Coordinateur général : Pr. BINAM Fidèle

Coordinateur général adjoint : Dr TANYA NGUTI K.

Coordinateur général du cycle Biomédical : Dr MONNY LOBE Marcel

Coordinateur général du cycle Médico-sanitaires : Pr MBU ENOW Robinson

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Liste des figures

	<u>Pages</u>
<u>Figure 1 :</u> Sites d'action des antirétroviraux	21
<u>Figure 2 :</u> Température et humidité relative moyenne mesurés pendant 30 mn dans les structures de la région du Centre	44
<u>Figure 3 :</u> Température et humidité relative moyenne mesurés pendant 30 mn dans les structures de la région du Littoral	45
<u>Figure 4 :</u> Température et humidité relative moyenne mesurés pendant 30 mn dans les structures de la région du Sud ouest	45
<u>Figure 5 :</u> Répartition des principes actifs collectés.	46
<u>Figure 6 :</u> Durée de stockage des échantillons collectés	48
<u>Figure 7 :</u> Identification par CCM des échantillons de Névirapine	54
<u>Figure 8 :</u> Identification par CCM des échantillons d'Efavirenz	55
<u>Figure 9 :</u> Identification par CCM des combinaisons à doses fixes contenant : Zidovudine + Lamivudine et Zidovudine + Lamivudine + Névirapine.	56
<u>Figure 10 :</u> Identification par CCM des combinaisons à doses fixes contenant : Lamivudine + Stavudine.	57
<u>Figure 11 :</u> Teneur en ingrédients actifs des échantillons de Névirapine et d'Efavirenz	58
<u>Figure 12 :</u> Teneur en ingrédients actifs des combinaisons à dose fixes	59

Liste des tableaux

	<u>Pages</u>
<u>Tableau I :</u> Signes de détérioration des médicaments en fonction de leur forme galénique.	18
<u>Tableau II :</u> Signes de dégradation des médicaments << à risque>> et conséquences pour la santé des patients	18
<u>Tableau III :</u> Rapports sur la qualité des antirétroviraux contrefaits	25
<u>Tableau IV :</u> Répartition des structures par région	40
<u>Tableau V :</u> Caractéristiques des locaux de stockage des ARV dans les structures.	41
<u>Tableau VI :</u> Appareils de mesure de la température et de l'humidité ; ventilateurs ou climatiseurs et fiches de contrôle de la température/humidité dans les lieux de stockage des ARV.	42
<u>Tableau VII</u> Rangement des antirétroviraux dans les différentes structures	43
<u>Tableau VIII:</u> Répartition des principes actifs par type de structure	46
<u>Tableau IX:</u> Caractères organoleptiques pour les différents comprimés	47
<u>Tableau X:</u> Uniformité de poids, caractères physiques et temps de désintégration pour les échantillons de NEVIRAPINE	49
<u>Tableau XI :</u> Uniformité de poids, caractères physiques et temps de désintégration pour les échantillons d'EFAVIRENZ	50
<u>Tableau XII</u> Uniformité de poids, caractères physiques et temps de désintégration pour les combinaisons à dose fixe, contenant de la Zidovudine + Lamivudine.	51
<u>Tableau XIII :</u> Uniformité de poids, caractères physiques et temps de désintégration pour les combinaisons à dose fixe, contenant de la Lamivudine + Stavudine.	52
<u>Tableau XIV :</u> Uniformité de poids, caractères physiques et temps de désintégration pour les combinaisons à dose fixe, contenant de la Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine.	53

LISTE DES ABBREVIATIONS ET UNITES UTILISEES

ARV :	Antirétroviraux
CAPP :	Centre d'Approvisionnement Pharmaceutique Provincial
CCM :	Chromatographie sur Couche Mince
CDF :	Combinaison à dose fixe
CENAME :	Centrale Nationale d'Approvisionnement en Médicaments et Consommables Médicaux Essentiels
CNLS :	Comité National de Lutte contre le Sida
CTA :	Centre de Traitement Agréé
HPLC :	High Performance Liquid Chromatography
LANACOME :	Laboratoire National de Contrôle de Qualité des Médicaments et d'Expertise
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PVVIH :	Personne vivant avec le VIH
UPEC :	Unité de Prise en Charge
USP:	United States Pharmacopeia
%:	Pourcentage
°C :	Degré Celsius
C.V :	Coefficient de variation
Kp :	Kilo poids
mg :	milligramme
mm :	millimètre
mn :	minutes
nm :	nanomètre

RESUME

L'utilisation des médicaments sûrs et efficaces est une condition essentielle pour garantir le succès des traitements. Cependant, la large distribution surtout dans les pays en développement, de médicaments contrefaits, mal fabriqués ou dégradés à cause des mauvaises conditions de conservation suscite que d'avantage d'intérêt soit porté vers l'assurance qualité des médicaments.

Au Cameroun où l'on recense plus de 53 000 patients sous traitement antirétroviral, nous avons souhaité vérifier la qualité des ARV tout au long de leur chaîne de distribution et, s'assurer que les conditions dans lesquelles ces produits sont stockés contribuent au maintien de leur qualité initiale. Aussi, nos objectifs étaient d'évaluer les conditions de conservation et la qualité des antirétroviraux dans les différentes structures de distribution de ces médicaments au Cameroun.

Méthodologie :

Cette étude a été menée dans un certain nombre de structures de distribution d'ARV des régions du Centre, du Littoral et du Sud Ouest. Dans ces structures, les conditions de conservation étaient notées et la température et l'humidité relative étaient mesurées durant 30 minutes. Des échantillons de Névirapine, d'Efavirenz, et des combinaisons à dose fixe ont été collectées et soumis à des tests galéniques, physico-chimiques ainsi que des tests d'identification et de dosage au Laboratoire National de Contrôle de Qualité des médicaments et d'Expertise (LANACOME) de Yaoundé.

Résultats

Les conditions de conservation des antirétroviraux ont été évaluées à la Centrale Nationale d'Approvisionnement en Médicaments et Consommables Médicaux Essentiels (CENAME), dans 02 Centres d'Approvisionnements Pharmaceutiques Provinciaux (CAPP), 05 Centres de Traitements Agréés (CTA) et 08 Unités de Prise en Charge (UPEC) réparties dans 08 villes. 35 boîtes d'ARV ont été collectées.

Tous les locaux de stockage inspectés étaient sécurisés à l'exception de celui d'un UPEC situé dans la région du Littoral. L'espace de stockage n'était suffisant que dans 10 structures; et 46,2% des 13 CTA et UPEC avaient un local de stockage qui servait simultanément de lieu de dispensation pour ces médicaments. Le thermomètre et l'hygromètre n'étaient disponibles que dans 06 et 03 structures respectivement et le contrôle de la température ne se faisait qu'à la CENAME et dans un des deux CAPP. La présence d'un ventilateur ou d'un climatiseur n'a été observée que dans la moitié des locaux de stockage des structures inspectées ; aucun des deux CAPP n'en disposait. Concernant le rangement de ces produits, dans toutes les structures, les ARV étaient rangés à l'abri de la lumière directe du soleil, et les produits périmés étaient séparés des bons produits. Les températures mesurées étaient supérieures à 25°C dans tous les locaux de stockage indépendamment des régions et, l'humidité relative était élevée dans 01 UPEC de la région du centre et dans 01 CTA et 02 UPEC des régions du sud-ouest et du littoral respectivement. Par ailleurs, parmi les 35 boîtes d'ARV analysés, aucun échantillon non conforme n'a été retrouvé.

Conclusion et recommandations

Au terme de cette étude, nous avons conclu qu'en dehors de la CENAME où les conditions de conservation étaient assez satisfaisantes, il existait des insuffisances dans la conservation des ARV dans toutes les autres structures de la chaîne de distribution. Malgré le fait que tous les médicaments collectés étaient de bonne qualité, l'assurance qualité et l'amélioration des conditions de conservation sont indispensables pour maintenir la qualité de ces produits.

Aussi, nous recommandons l'amélioration de l'aménagement des locaux de stockage de ces médicaments, le contrôle quotidien de la température et de l'humidité dans tous ces locaux et enfin la réalisation d'un plus grand nombre de travaux portant sur la conservation et la qualité des médicaments.

SUMMARY

The success of the treatment of diseases requires the use of safe and effective medications. In developing countries, the quality of medicines used is being increasingly affected by the use of poorly manufactured medicines or fake or altered medicines due to inadequate storing conditions. These hence raise the question of safety and quality assurance of medications used in these countries.

Mindful of the over 53000 HIV infected patients under the Highly Reactive Antiretroviral Drugs (HRAD), we intended to assess the storage conditions and check the quality of these drugs through their distribution chain.

Methods

The study was carried out among some of the distribution structures of antiretroviral drugs in the Center, the Littoral and the Southwest regions. In the different storage areas, storage conditions were evaluated and temperature and humidity were measured over 30 minutes. Some samples of Nevirapine, Efavirenz and some fixed-dose combinations were collected within the different structures and analyzed at the National Laboratory for Medication Quality Control and Expertise (LANACOME). Identification and dosage test associated with some physico-chemical test were done to assess drug quality according to the techniques applicable in the laboratory.

Results

Drug storage was evaluated at the Central Medical store (CENAME), two regional centers for drug supply as well as five treatment centers and eight management units distributed in 08 different towns. 35 tins of drug were collected from those sites. One treatment unit storage area did not meet the security criteria. 10 out of 16 spaces were wide enough and in 6 of the 13 treatment units, storage spaces were the dispensaries at the same time. Only 6 stores had thermometers and 3 a hygrometer, and temperature control was made only at the level of CENAME and one of the regional centers. Half of these structures had neither a fan nor an Air Conditioner. In all storage areas, drugs were protected from direct sun light and expired drugs

were kept separately from good ones . The temperature was above 25° C in all the stores and the relative humidity was elevated in 3 of the structures in the southwest and littoral regions. All the 35 samples taken were all adequate and not altered.

Conclusion and recommendations

The study helped to find that apart from the central medical store (CENAME), there was a need for storage requirements at all the other levels. Despite the still good quality of drugs sampled, quality assurance and improvement in drug storage conditions should be applied in order to maintain drug quality.

We therefore recommended from the findings of this study, that there should be a better management of antiretroviral drugs storage conditions at the different levels, especially concerning the facilities in the storage areas and the procedures of daily measurement of temperature and humidity .We also recommended that more studies have to be done on drug storage and quality in the national territory of Cameroon, covering a broader ecological zones.

**CHAPITRE I: INTRODUCTION et
OBJECTIFS**

La qualité des médicaments est un sujet sur lequel d'avantage d'intérêt est porté depuis un certain nombre d'années, à cause des nombreux rapports qui ont souligné la large distribution des médicaments non conformes sur le marché pharmaceutique mondial **1,2**. Ces médicaments contrefaits ou mal fabriqués sont retrouvés majoritairement dans les pays en développement **3, 4, 5** où, en général les autorités de régulation pharmaceutique sont inexistantes et les laboratoires de contrôle de qualité sont absents **6**. En 2003, l'Organisation Mondiale de la Santé a publié les résultats d'une étude menée dans huit pays africains sur la qualité des antipaludiques dans laquelle à tous les niveaux de la chaîne de distribution, des échantillons non conformes avaient été retrouvés **7**.

Le non respect des conditions de conservation, qui est un facteur pouvant favoriser la dégradation des produits initialement conformes est également fréquemment rencontré dans les pays sous développés. Ce problème que l'on croyait exister uniquement dans les circuits non formels de distribution des médicaments, s'avère se rencontrer également dans les circuits formels. Au Congo par exemple, seuls 8% des structures de santé remplissent les bonnes conditions de stockage des médicaments **8**.

Quoiqu'il en soit, dégradés, contrefaits ou mal fabriqués, l'utilisation des médicaments de mauvaise qualité est dangereuse et serait source de décès **9**, d'échecs thérapeutiques et de résistance des germes **10**.

Les antirétroviraux constituent une classe thérapeutique relativement nouvelle dont l'utilisation dans la prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, a contribué à réduire la mortalité et la morbidité liées à la maladie **11, 12** et à améliorer la qualité de vie des personnes sous traitement.

Depuis l'alerte de l'OMS en 2003 signalant la découverte en Côte d'Ivoire d'une contrefaçon de la trithérapie GINOVIR 3D ¹³, les études sur la qualité des antirétroviraux se sont multipliées et l'assurance qualité de ces médicaments est considérée comme primordiale pour garantir l'efficacité des traitements.

Les données relatives à la qualité des ARV au Cameroun remontent en 2005 dans le cadre d'une étude menée dans sept pays africains¹⁴. Depuis lors, aucune autre étude n'a été réalisée dans ce domaine ce qui justifie l'intérêt que nous avons porté sur ce sujet, d'autant plus qu'avec la gratuité des traitements, le nombre de personnes sous traitement à quadruplé et le Cameroun est devenu le premier pays des sous régions Afrique centrale et Afrique de l'ouest en termes de prise en charge des personnes vivant avec le VIH.¹⁵

L'objectif général du présent travail dont le titre est *Conservation et Qualité des antirétroviraux : Etude menée dans trois régions du Cameroun* était ainsi d'évaluer les conditions de conservation des antirétroviraux et la qualité de ces médicaments dans les différentes structures de distribution.

Plus spécifiquement, il s'agissait de décrire les conditions de conservation de ces médicaments dans ces différentes structures et de déterminer le pourcentage d'antirétroviraux non conformes parmi les échantillons collectés.

CHAPITRE II : Revue de la Littérature

II.1. Médicaments et qualité des médicaments

II.1.a. Les médicaments

➤ **Définition**¹⁶

Le médicament est toute substance entrant dans la composition d'un produit pharmaceutique et destiné à modifier ou explorer un système physiologique ou un état pathologique dans l'intérêt de la personne qui la reçoit.

➤ **Éléments constitutifs du médicament** ¹⁷

Un médicament est constitué de trois éléments principaux :

Le principe actif, qui est la substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé de l'organisme, en d'autres termes, l'élément possédant les propriétés curatives et préventives du médicament.

Les excipients ou adjuvants, qui sont des substances ou des mélanges de substances inactifs par eux mêmes sur la maladie mais qui, utilisés dans la formulation peuvent faciliter la préparation du médicament ou jouer un rôle important dans la libération du principe actif et par là modifier l'activité thérapeutique.

Le conditionnement ou emballage. On distingue deux types de conditionnement :

- **Le conditionnement primaire** qui présente un rôle de protection (isolation et conservation du médicament) et un rôle fonctionnel (facilité d'utilisation du médicament par le malade).
- **Le conditionnement secondaire** qui permet la manipulation, le transport et renseigne sur l'identité et les informations utiles concernant le médicament.

II.1.b. La qualité des médicaments

➤ Définition 17,18

La qualité est l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui donne l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés du client.

La désignation <<qualité>> appliquée au médicament exige :

- Qu'il contienne la qualité et la quantité de chaque principe actif inscrit sur l'étiquette dans les limites applicables des spécifications ;
- Qu'il contienne la qualité et la quantité de chaque dose unitaire ;
- Qu'il soit exempt de substances étrangères ;
- Qu'il maintienne son dosage, sa biodisponibilité, son apparence jusqu'à l'utilisateur ;
- Qu'après administration, il libère le principe actif avec une entière disponibilité.

Plusieurs facteurs déterminent la qualité finale d'un produit pharmaceutique, il s'agit entre autre de la nature et de la qualité des matières premières utilisées, de la forme galénique du produit, des procédures de fabrication, du conditionnement et des conditions de transport et de stockage du produit ⁴.

➤ Assurance qualité des médicaments 19

L'assurance qualité des médicaments regroupe toutes les mesures prises depuis l'étape de la mise au point du médicament jusqu'à son utilisation, pour garantir que le médicament est sûr, efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patient.

Grâce à l'assurance qualité, on vérifie que les produits pharmaceutiques présentent toutes les propriétés requises pour l'emploi prévu. Ceci revient à s'assurer : de la

valeur thérapeutique (efficacité, sécurité et innocuité) ; de la qualité des produits ; de la bioéquivalence (évaluée par des tests in vitro et in vivo) ; des conditions adéquates de stockage et de la durée de conservation avant vente ; et enfin de l'utilisation adéquate.

➤ **Tests de contrôle de qualité des médicaments 4, 20, 21, 22,23**

Les procédures analytiques visant à contrôler la qualité des médicaments doivent inclure à la fois les méthodes quantitatives et qualitatives.

Un certain nombre de tests classiques doivent pouvoir être réalisés par les laboratoires de contrôle de qualité. Ces tests qui permettent de détecter les médicaments non conformes regroupent en général, l'inspection, la détermination de l'uniformité de poids et de la friabilité, l'identification du ou des ingrédient(s) actif(s), la pureté, la désintégration, la dissolution et le dosage du ou des principe(s) actif(s).

L'inspection

L'inspection visuelle permet d'identifier les formes pharmaceutiques défectueuses et les conditionnements inadéquats. Lors de cette inspection, l'on s'assure du maintien des caractères organoleptiques des formes pharmaceutiques, de l'intégrité du conditionnement et de la conformité de l'étiquette. L'étiquette regroupe l'ensemble des renseignements relatifs au produit. Pour être conforme aux normes d'étiquetage spécifiées dans les bonnes pratiques de fabrication, les indications suivantes doivent figurer sur l'emballage : Le nom du produit ; le nom du ou des principe(s) actif(s) contenu(s) ; la quantité du ou de(s) principe(s) actif(s) présents ; le nombre de comprimés contenus dans l'échantillon ; les numéros de lot attribués par les fabricants ; la date de fabrication et la date de péremption ; les conditions particulières de conservation et de manipulation ; le mode d'utilisation et enfin l'adresse complète du fabricant ou du distributeur.

L'uniformité de poids et de volume

L'uniformité de poids et de volume, sont des essais qui concernent respectivement les formes solides (comprimés, gélules) et les formes liquides (sirop, injectables, suspensions). L'essai consiste à déterminer la variation des poids ou des volumes des échantillons testés par rapport à une moyenne. Une variation trop importante par rapport à la moyenne, peut traduire des mauvaises pratiques de fabrication.

Les tests de désintégration et de dissolution

Les tests de désintégration et de dissolution, sont des essais réalisés sur des formes solides qui permettent d'avoir une idée quant à la biodisponibilité des produits.

L'évaluation du temps de désintégration est un essai destiné à déterminer l'aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger en milieu liquide dans le temps prescrit lorsqu'ils sont placés dans les conditions expérimentales spécifiées.

La désagrégation est considérée comme complète lorsqu'il ne reste plus de résidu à l'exception de fragments d'enrobage ou d'enveloppes de capsules ou, s'il subsiste un résidu, lorsque ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné.

Le temps de dissolution quant à lui est le temps au bout duquel le principe actif passe en solution quel que soient les phénomènes de libération à partir de la forme étudiée.

Le test de désintégration ne se fait pas sur les comprimés à croquer et les médicaments vétérinaires. Les temps de désintégration maximaux admis sont de 60 minutes pour les comprimés enrobés, 15 minutes pour les comprimés non enrobés et de 30 minutes pour les comprimés pelliculés et les gélules.

Les comprimés ou gélules qui présentent des temps de désintégration en dehors de ces limites sont soit mal fabriqués ou détériorés par des mauvaises conditions de conservation.

Tests d'identification du ou des ingrédient(s) pharmaceutique(s) actif(s)

Les tests d'identification des ingrédients actifs permettent de confirmer la présence dans la forme pharmaceutique étudiée du ou des principes actifs mentionnés.

Plusieurs types de tests peuvent être utilisés, notamment les méthodes colorimétriques, les techniques chromatographiques ou la spectrophotométrie.

Les tests colorimétriques sont des tests qui révèlent des réactions chimiques entre un ingrédient pharmaceutique actif et un réactif d'analyse avec ou sans indicateur de solution. Cette réaction chimique est utilisée pour transformer un composé chimique normalement coloré en dérivés colorés qui peuvent être détectés de manière visuelle ou à l'aide d'un appareil.

La chromatographie est une méthode de séparation de composés fondée sur l'entraînement de ces composés par une phase mobile appelée solvant ou éluant après séparation les uns des autres par des interactions plus ou moins fortes avec une phase dite fixe ou stationnaire. En fin de chromatographie, on obtient un chromatogramme ou profil chromatographique ou profil d'élution du mélange.

Les méthodes chromatographiques peuvent être classées selon trois critères : en fonction de la nature des phases, en fonction des mécanismes mis en jeu au niveau moléculaire ou en fonction des technologies pratiques mis en œuvre.

La chromatographie sur couche mince (CCM) et la chromatographie liquide haute performance sont des méthodes chromatographiques fréquemment utilisées pour l'identification des principes actifs lors des études sur la qualité des médicaments.

Dans la chromatographie sur couche mince, la phase mobile migre par capillarité à travers un support de manière ascendante. Ce support peut être une plaque de verre, une feuille d'aluminium ou de plastique sur laquelle plusieurs types de milieux (gel de silice, cellulose, gel réticulé) peuvent être étalés sous forme d'une couche mince (0,25mm d'épaisseur).

La phase mobile quant à elle peut être constituée d'un solvant ou d'un mélange de solvants qui migrent le long de la plaque. Cette migration, ou développement, s'effectue dans une chambre à chromatographie qui est généralement en verre afin de permettre une visualisation de la progression du solvant.

La chromatographie n'étant qu'une méthode de séparation, il faut lui adjoindre une méthode de détection afin de permettre une identification des produits séparés. La détection des produits incolores peut se faire soit par pulvérisation des réactifs adaptés, soit par utilisation des plaques pré imprégnées avec un indicateur de fluorescence sur lesquelles les substances apparaissent sous forme d'une tâche intense sous lumière U.V.

Lorsqu'on utilise la CCM pour identifier un produit, on peut comparer la position du chromatogramme obtenu pour l'échantillon testé avec celui de l'étalon. La CCM peut aussi être une méthode semi quantitative par comparaison de l'intensité de coloration des chromatogrammes obtenus pour les échantillons testés et avec celui de l'étalon.

La photométrie d'absorption moléculaire est basée sur le fait que la plupart des substances organiques ont la propriété d'absorber avec dégagement simultané de chaleur et de façon plus ou moins sélective, l'énergie de rayonnement de certaines longueurs d'onde fournissant un spectre caractéristique. L'utilisation de la spectrophotométrie comme méthode d'identification se fait par comparaison des spectres d'absorption caractéristiques.

Méthodes de dosage du ou des principe(s) actif(s)

Le dosage du ou des principe(s) actif(s) dans les formes pharmaceutiques permet de garantir que leur(s) concentration(s) est conforme aux spécifications du fabricant.

Il existe deux types de méthodes pouvant être utilisés pour le dosage des médicaments : les méthodes absolues (exemple de la titrimétrie) et les méthodes relatives : spectrophotométrie d'absorption (UV, Visible, Infra rouge) ou la chromatographie liquide haute performance.

Tests de détermination des impuretés

Ce sont des tests qui permettent d'identifier et de quantifier les impuretés. Les tests utilisés sont les mêmes que ceux auxquels l'on a recours pour l'identification et le dosage des ingrédients actifs.

De nombreux autres tests peuvent être utilisés pour déterminer la qualité des médicaments mais sont disponibles dans les laboratoires très spécialisés.

➤ **Les médicaments de mauvaise qualité**

Les médicaments doivent être sûrs, de qualité et efficaces pour pouvoir produire l'effet thérapeutique souhaité ²⁴. Cependant, aujourd'hui la large disponibilité des médicaments non conformes sur le marché pharmaceutique mondial a été démontrée.

Les médicaments non conformes se répartissent en deux grandes sources : Les médicaments contrefaits et les médicaments de qualité inférieure ⁴.

- **Les médicaments contrefaits**

L'OMS définit un médicament contrefait comme étant un médicament qui a été délibérément et frauduleusement étiqueté de façon erronée quant à son identité et ou sa source ²⁵.

Les médicaments contrefaits peuvent être des produits contenant un bon principe actif mais pour lequel la production et la distribution sont informels ; des produits contenant un mauvais principe actif ; des produits ne contenant aucun principe actif ou de produits dans un conditionnement contrefait, sous dosés ou surdosés.

Dans la plupart des cas, les médicaments contrefaits ne sont pas équivalents aux produits authentiques du point de vue de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité.

La contrefaçon est un phénomène en pleine expansion qui est favorisée par des facteurs tels que l'absence d'autorités de régulation pharmaceutique, le coût élevé de certains médicaments ou, l'insuffisance de l'offre par rapport à la demande **26**. L'OMS estime néanmoins qu'environ 10% des médicaments disponibles sur le marché pharmaceutique mondial, et 25 % dans les pays en développement sont de faux médicaments²⁵. Les principales sources de contrefaçon sont l'Inde et la Chine, et la classe des anti infectieux (surtout antibiotiques et antiparasitaires) est la plus visée par le phénomène. Des études sur la qualité des médicaments au Cameroun, en Afrique et dans d'autres pays, ont confirmé l'existence des médicaments contrefaits **27, 28, 29,30 ,31**.

- **Les médicaments de qualité inférieure** **4, 28**

Les médicaments de qualité inférieure sont des médicaments authentiques qui ne répondent pas aux normes de pharmacopée qui leur ont été initialement désignées. Les médicaments de qualité inférieure sont soit des médicaments mal fabriqués ; on parle alors de malfaçon ou des médicaments dégradés par les mauvaises conditions de conservation.

❖ **Les médicaments mal fabriqués**

Les médicaments mal fabriqués résultent contrairement à la contrefaçon non pas d'une falsification volontaire mais plutôt d'une négligence, d'une erreur humaine, d'une insuffisance de moyens financiers ou d'un environnement économique défaillant. La malfaçon survient lorsque les bonnes pratiques de fabrication ne sont pas respectées. Les bonnes pratiques de fabrication, c'est la branche de l'assurance qualité des médicaments qui s'assure que les produits sont régulièrement fabriqués et contrôlés selon les normes applicables à leur usage prévu et exigées par les autorités de réglementation pharmaceutique. Ces médicaments peuvent être

fabriqués à base de matières premières moins chères et de moindre qualité pouvant se dégrader rapidement en produits toxiques, être mal dosés ou pour des mêmes lots, présenter des uniformités de poids ou des temps de désagrégation non conformes. Des études sur la qualité des médicaments ont retrouvé des médicaments mal fabriqués qui présentaient des surdosages, des uniformités de poids et des temps de désintégration supérieurs à la normale^{27, 32}.

❖ Les médicaments dégradés

Les médicaments dégradés sont des médicaments qui ont perdu leur qualité initiale du fait des mauvaises conditions de conservation. En effet, les normes de conservation et de stockage des médicaments ne sont pas toujours respectées. Si ceci est une évidence pour les médicaments vendus de manière illicite, c'est aussi vrai pour les structures de santé. Les résultats de l'évaluation des conditions de conservation et de manipulation des médicaments lors de l'évaluation du secteur pharmaceutique au Congo en sont un exemple ⁸. Certains médicaments sont particulièrement instables en milieu tropical et sont donc susceptibles de se dégrader plus facilement ^{33, 34, 35,36}.

➤ Conséquences liées à l'utilisation des médicaments de mauvaise qualité 25,28

Les conséquences de l'utilisation des médicaments de mauvaise qualité sont nombreuses. On peut y regrouper les échecs thérapeutiques, la survenue des réactions allergiques graves, l'exacerbation des effets secondaires et de la toxicité des médicaments ou le développement des résistances aux antis infectieux ; tout ceci pouvant conduire à une aggravation des symptômes et à l'augmentation de la mortalité et de la morbidité.

L'OMS estime que sur le million de décès annuels causés par le paludisme,

200 000 pourraient être évités si les médicaments disponibles étaient efficaces, de bonne qualité et correctement utilisés . Une étude effectuée en Asie du Sud- Est en 2001 a révélé que 38 % des 104 antipaludéens en vente en pharmacie ne contenaient aucun principe actif et avaient provoqué des décès évitables. De même, au cours de l'épidémie de méningite au Niger en 1995, plus de 50 000 personnes ont reçu des faux vaccins provenant d'un don d'un autre pays qui les croyait sûrs. Cette contrefaçon a été à l'origine de 2500 décès.

Les autres conséquences liées à l'utilisation des médicaments non conformes concernent l'impact économique de leur utilisation sur le fonctionnement des systèmes de santé et sur les dépenses des gouvernements et des firmes pharmaceutiques.

II.2.Stabilité et conservation des médicaments

➤ Définition de la stabilité et différentes formes de stabilité 37, 38 , 39

Un médicament est considéré comme stable lorsque dans un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou au plus changent dans des proportions tolérables.

On distingue plusieurs types de stabilité :

- La stabilité physique qui est la capacité du médicament à conserver ses caractères physiques. C'est un paramètre important parce qu'une modification dans l'aspect physique peut entraîner une différence de répartition des principes actifs et ne pas contribuer à l'effet escompté. Pour les émulsions par exemple, une instabilité physique peut entraîner une séparation des produits en plusieurs phases avec pour conséquence une absence d'uniformité dans la répartition des différentes substances. Pour les comprimés, l'instabilité physique peut concerner l'aspect, la dureté, la désintégration ou la dissolution entraînant ainsi une modification dans la libération du produit.

- La stabilité chimique, qui est la capacité du médicament à préserver sa concentration en ingrédient(s) actif(s) ;
- La stabilité microbiologique, qui concerne l'absence de contamination et de prolifération des micro organismes dans le médicament.

➤ **Mécanismes d'instabilité des médicaments 40**

La perte de stabilité des médicaments correspond à leur dégradation. On distingue trois grands mécanismes de dégradation des médicaments : l'hydrolyse, l'oxydation et la photo dégradation. Les principaux facteurs à l'origine de ces mécanismes étant

l'eau , l'humidité, l'oxygène et la lumière.

Ces facteurs peuvent agir sur les matières premières ou sur les produits finis.

- **L'hydrolyse** évoque les réactions faisant intervenir de l'eau. L'eau peut interagir avec certaines molécules ou, intervenir comme un solvant ou un catalyseur d'une réaction entre des substances. Les médicaments avec un groupement ester ou une fonction amide sont les plus susceptibles à l'hydrolyse. Quelques exemples de ces médicaments concernent les anesthésiques, certains antibiotiques, certaines vitamines ou encore les barbituriques.

L'humidité de l'atmosphère peut dégrader un produit soit par interaction avec les ingrédients actifs contribuant ainsi à la baisse de leur concentration, soit en favorisant le développement des bactéries, levures et moisissures ou enfin en entraînant des réactions d'hydrolyse.

- **L'oxydation** évoque les réactions faisant intervenir l'oxygène. C'est le mécanisme de dégradation le plus important parce que l'oxygène est présent partout dans l'atmosphère. L'oxydation entraîne une modification de la structure des molécules chimiques, pouvant conduire à l'inactivation totale ou partielle des principes actifs. Le type de réaction dépendra de la nature chimique du principe actif. Par exemple, un phénol pourra s'oxyder en quinone ou un alcool être à l'origine de la formation des aldéhydes ou des cétones. Au cours des phénomènes

d'oxydation, des molécules particulièrement toxiques peuvent être produites telles que les peroxydes ou des radicaux libres très actifs tel que le radical hydroxyle (OH[•]).

- **La photo dégradation** : c'est un phénomène qui survient suite à une absorption de l'énergie lumineuse par les molécules. La lumière peut également catalyser les réactions d'oxydation ou d'hydrolyse. Les médicaments particulièrement sensibles aux phénomènes de photo dégradation sont les stéroïdes. Plusieurs facteurs contribuent à favoriser ou à accélérer ces processus de dégradation. Cependant, il existe deux facteurs majeurs à savoir la température et le pH.

La **température** a une influence sur la plupart des réactions chimiques. Ceci peut s'expliquer soit par le fait que l'augmentation de la température favorise le déplacement des molécules et donc leur collision, ceci contribuant à des modifications chimiques ou alors par le fait que l'élévation de la température produit de l'énergie qui peut contribuer à induire ou accélérer certains processus de dégradation.

Une élévation de la température de 10°C entraînerait une augmentation de la vitesse de dégradation deux à cinq fois supérieure à la normale.

Le **pH** a également une grande influence sur les différents processus de dégradation. La plupart des médicaments sont stables pour un pH variant entre 4 et 8 unités de pH. Des modifications du pH de l'ordre d'une unité peuvent accélérer dix fois plus la vitesse de dégradation des composés.

Concernant les médicaments, certains éléments du conditionnement peuvent également influencer la stabilité des produits.

Les **conditionnements en verre** par exemple, malgré leur assez bonne résistance aux changements physiques et chimiques peuvent dans certains cas, augmenter le pH de certaines solutions à cause de leur surface qui est alcaline ; contribuer à la formation des cristaux insolubles par interaction avec certains radicaux présents dans les molécules qu'ils contiennent ou si leur surface est transparente permettre la pénétration de la lumière en exposant ainsi les produits à une photo dégradation.

Les **conditionnements en plastique** regroupent une large gamme de polymères de densités et de poids moléculaires différents qui peuvent poser des problèmes de transfert de l'humidité ou de l'oxygène de l'atmosphère au contenu du récipient ;

Il peut y avoir le passage de certains constituants de ce type de conditionnement dans le contenu du récipient ou même l'absorption du principe actif ou des excipients par la matière plastique.

Les **conditionnements en métaux** (exemple des récipients en aluminium, particulièrement utilisés pour les crèmes, les pastilles ou les émulsions) peuvent quant à eux, avoir une action corrosive ou entraîner la précipitation de certains produits.

Ces différentes interactions entre les éléments du conditionnement et les produits qu'ils contiennent doivent être évitées dès la fabrication à travers les choix adaptés pour chaque forme galénique et chaque classe pharmaceutique.

Lorsque la dégradation survient, elle peut être suspectée par les modifications des caractères organoleptiques (plus facile à déceler) qui se caractérisent souvent par une modification de la couleur ; l'apparition de tâches sur les comprimés ; la floculation des solutions ; la séparation des émulsions ou par les modifications des caractères pharmaco techniques qui sont moins évidentes à déceler.

Quelques signes de détérioration en fonction des formes galéniques sont présentés dans le tableau I .

Tableau I : *Signes de détérioration des médicaments en fonction de leur forme galénique* ⁴¹

Formes galéniques	Exemples	Signes de détérioration
Tous produits		Conditionnement cassé ou déchiré. Étiquettes manquantes, lisibles ou incomplètes.
Liquides	<i>Paracétamol en sirop.</i>	Changement de couleur. Turbidité (aspect trouble). Présence d'un sédiment (au fond de la bouteille). Rupture de la capsule sur les bouteilles. Ampoules, bouteilles ou flacons fêlés. Humidité dans l'emballage.
Produits en latex	<i>Gants d'examen.</i>	Secs ou friables ou craquelés.
Produits en latex lubrifiés	<i>Préservatifs lubrifiés.</i>	Emballage poisseux ou taché ou humide (fuite de lubrifiant). Lubrifiant ayant changé de couleur ou d'odeur.
Comprimés, pilules, gélules, poudres	<i>Aspirine. Amoxicilline, ampicilline, Pénicilline V. Rétinol.</i>	Changement de couleur. Pilules désagrégées ou gélules écrasées. Pilules manquantes (dans le blister). Aspect poisseux (surtout comprimés enrobés et gélules). Odeur inhabituelle.
Solutions injectables	<i>Antibiotiques reconstitués. Ocytocine.</i>	Le liquide ne forme pas une solution stable et homogène après reconstitution.
Produits stériles	<i>Gants d'examen stériles. Compresses stériles.</i>	Emballage déchiré ou fendu ou taché. Parties manquantes, cassées ou tordues. Humidité à l'intérieur de l'emballage.
Tubes (crèmes, pommades)	<i>Tétracycline (pommade ophtalmique).</i>	Tube poisseux. Fuite du contenu ou perforations du tube.

Les signes de dégradation de certains médicaments << à risque >> et les conséquences pour la santé des patients qui sont présentés dans le tableau II.

Tableau II : *Signes de dégradation des médicaments << à risque >> et conséquences pour la santé des patients* ⁴².

Medicaments à risque	Signes de détection	Conséquences et risques pour le patient	
Certains antibiotiques Certains ARV Produits à marge thérapeutique étroite	Changements d'aspect variés par rapport aux caractéristiques « normales » (couleur, odeur, saveur)	Diminution de l'activité du médicament	Apparition de souches bactériennes ou virales résistantes (le VIH est très sensible au sous dosage en ARV)
Tétracycline	La poudre jaune pâle devient brunâtre et visqueuse	Augmentation de la toxicité du médicament	Toxicité rénale augmentée : lésions du tubule rénal
Suppositoires, ovules, crèmes, pommades	Changements d'aspect variés par rapport aux caractéristiques « normales » (couleur, odeur, saveur, texture)	Répartition hétérogène du principe actif dans le médicament	Absorption inégale : sur dosage ou sous dosage selon les zones de contact
Sels de réhydratation orale	Masse compacte, brunâtre et insoluble	Forme inutilisable	Impropre à la consommation

➤ **La conservation des médicaments 37, 38, 39, 43**

La conservation des médicaments regroupe l'ensemble des mesures destinées à prévenir la dégradation des médicaments. Suivant, les informations mentionnées dans les paragraphes précédents, il en ressort que pour bien conserver les médicaments il faut les protéger des fluctuations de température, de l'eau et de l'humidité, de l'oxygène et des phénomènes d'oxydation et de la lumière.

○ *Protection contre la température et l'humidité*

Les produits doivent être rangés à des températures adéquates. On distingue trois variétés de températures recommandées pour la conservation des médicaments : les médicaments à conserver à températures ambiantes (+15°C à + 25°C) ; les médicaments à conserver au frais (+ 8°C à +15°C) , et les médicaments à conserver au froid (températures inférieures à 0°C). Les températures de stockage doivent être précisées par le fabricant pour chaque produit et doivent être respectées. La plupart des médicaments doivent être conservés à température ambiante c'est-à-dire autour de 25°C mais jamais en deçà de 15°C ni au dessus de 30°C.

Quant à l'humidité, les valeurs normales d'humidité relative doivent être entre 40 % et 60 %. Pour prévenir la dégradation par l'humidité, il faut déjà premièrement que le choix du récipient soit adapté c'est-à-dire un récipient en verre ou en matière plastique et, secondairement que les produits soient stockés suivant les normes.

○ *Protection contre la lumière*

Les produits sensibles à la lumière doivent être gardés dans des flacons colorés et lors du stockage ne doivent pas être exposés à la lumière du soleil.

○ *Protection contre l'oxygène et les phénomènes d'oxydation*

Pour protéger les produits de l'action de l'oxygène, il faut limiter au maximum la quantité d'oxygène libre dans le récipient. Quant aux phénomènes d'oxydation, certains anti oxydants peuvent être adjoints au produit fini afin de les protéger.

La conservation des médicaments concerne aussi l'environnement de stockage. En effet, le local de stockage des médicaments doit contribuer à préserver la qualité de ces derniers. De plus, l'aménagement du local doit permettre de faciliter la gestion des stocks et d'assurer le bien être des personnes qui fréquentent ce lieu.

Certaines dispositions sont donc indispensables pour pouvoir respecter tous ces critères. Premièrement, concernant l'espace de stockage : Il doit être suffisant pour contenir tous les produits et faciliter les déplacements. Il doit également être sécurisé, les portes doivent être solides et les fenêtres protégées des effractions et des insectes. Les matériaux utilisés pour la construction du local de stockage doivent permettre une bonne isolation de la chaleur et mettre les stocks à l'abri de l'eau.

Secondairement, un certain nombre de dispositifs doivent être installés. C'est le cas notamment des ventilateurs ou dans la mesure du possible des climatiseurs qui doivent fonctionner en permanence et être bien utilisés afin de permettre une bonne aération à travers la régulation de la température et de l'humidité ; des réfrigérateurs ou congélateurs pour les médicaments nécessitant des conditions spéciales de conservation ; des étagères et des armoires solides et stables pour le rangement des produits mais également d'un thermomètre et si possible d'un hygromètre qui doivent servir à mesurer les valeurs de température et d'humidité relative quotidiennement.

Le local de stockage doit être maintenu propre, et on ne doit pas y retrouver des insectes ou des rongeurs qui peuvent altérer les conditionnements des produits et ainsi les exposer aux différents facteurs de dégradation.

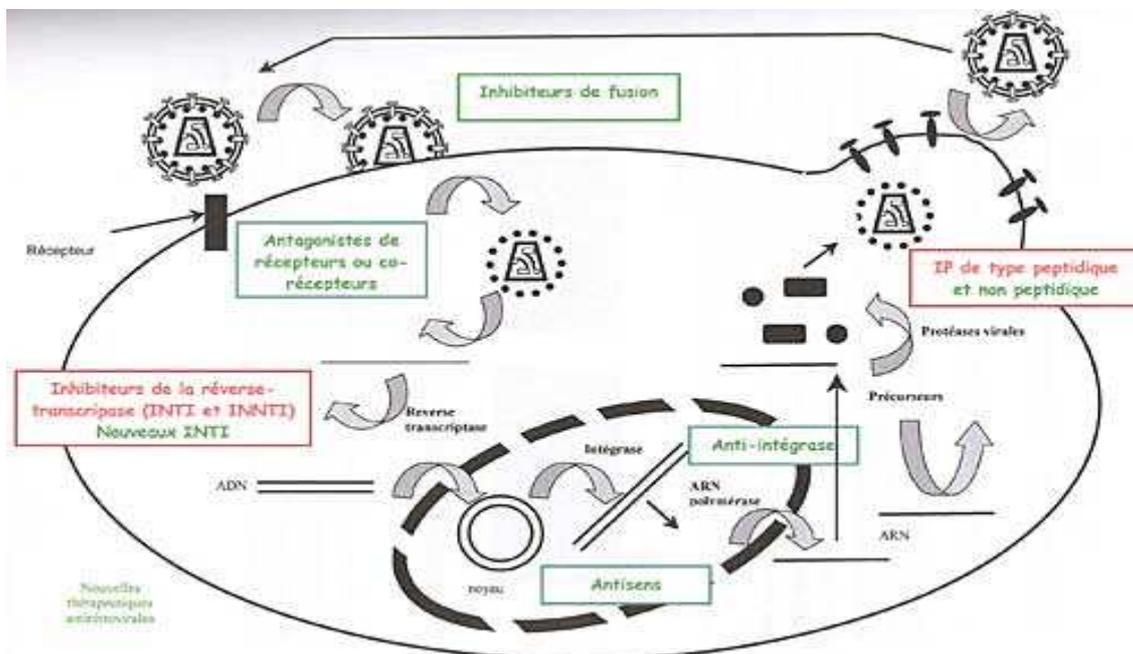
II.3. Les médicaments antirétroviraux

➤ Généralités et classification ⁴⁴

Depuis la mise sur le marché du premier ARV en 1987, de nombreuses thérapies antirétrovirales ont été développées et les stratégies de traitement améliorées afin de combattre la maladie. Les ARV sont classés en fonction de leur mode d'action sur le virus.

On distingue : les inhibiteurs de la transcriptase inverse, enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral qui peuvent être nucléosidiques ou non nucléosidiques ; les inhibiteurs de la protéase, enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques constitutifs des particules virales et les inhibiteurs de fusion dont le rôle est de bloquer la pénétration du virus dans la cellule hôte.

La figure 1 représente les sites d'actions des différentes classes d'ARV.



Source : www.unilim.fr

Figure I : Sites d'action des antirétroviraux

☛ Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Ce sont les premiers antirétroviraux qui ont été développés. Ils sont actifs sur le VIH-1 et -2. Les INTI sont des analogues des bases nucléiques qui nécessitent pour être actifs d'être phosphorylés dans le milieu intra - cellulaire. Ils rentrent ensuite en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse et inhibent l'action de cette dernière en bloquant ainsi la fabrication d'ADN pro-viral.

On distingue parmi les INTI, les analogues de l' adénosine (Didanosine) , les analogues de la cytidine (Zalcitabine, Lamivudine) , les analogues de la guanosine (Abacavir) , les analogues de la thymidine (Zidovudine , Stavudine) et les analogues nucléotidiques (Tenofovir). Les analogues nucléotidiques contrairement aux analogues nucléosidiques ne nécessitent pas une triphosphorylation intracellulaire.

Les effets secondaires des INTI regroupent : les troubles hématologiques (Zidovudine), les neuropathies périphériques (Stavudine, Didanosine), les pancréatites (presque tous les INTI à l'exception de l'Abacavir qui entraîne des réactions d'hypersensibilité).

Stratégies thérapeutiques :

Les INTI sont responsables de la baisse de la charge virale . Leur action est transitoire avec possibilité d'apparition de résistances. Ils sont souvent associés entre eux ou aux inhibiteurs de protéases et aux inhibiteurs non nucléosidiques.

Des associations d'INTI ont été développées afin de limiter le nombre de prise de médicaments quotidiennes et de renforcer l'observance.

☛ Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse(INNTI) constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et chimiquement différente des analogues nucléosidiques. Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcriptase inverse du VIH. Ils sont inactifs sur le VIH- 2.

A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique, en particulier pas d'étape de phosphorylation préalable ; ils sont quasi exclusivement métabolisés dans le foie. L'Efavirenz(EFV) et la Névirapine (NVP) représentent les deux principaux INNTI actuellement utilisés. Associés à deux analogues nucléosidiques, leur efficacité est supérieure voire comparable à celle d'une trithérapie comportant deux INTI et un inhibiteur des protéases. La tolérance des INNTI est globalement satisfaisante. Leurs principaux effets secondaires sont :

Une intolérance cutanée avec rash survenant habituellement dans un délai moyen de 10 à 20 jours, d'intensité variable. Ces intolérances cutanées sont à la fois plus fréquentes et plus sévères avec NVP qu'avec EFV. Des hépatites cytolytiques y compris les formes sévères liées à la NVP. Des troubles neuropsychologiques (rêves actifs, cauchemars, vertiges, difficultés d'endormissement ou de réveil) liés à EFV, réversibles spontanément en quelques jours ou en quelques semaines dans la majorité des cas.

Les inhibiteurs des protéases

L'apparition de cette nouvelle classe a constitué incontestablement un événement majeur, dès 1996, dans le développement de nouvelles stratégies antirétrovirales. Les inhibiteurs des protéase(IP) ont été évalués en recherche clinique au sein des combinaisons associant le plus souvent deux inhibiteurs nucléosidiques de la Transcriptase inverse (INTI), un INTI, un INNTI et un ou deux IP.

Les IP aujourd'hui disponibles sont : le Saquinavir, le Ritonavir, l'Indinavir, le Nelfinavir, l'Amprénavir, le Lopinavir.

Durant ces dernières années, la place du ritonavir s'est développée comme potentialisateur pharmacologique (<<boost>>) des autres IP (indinavir, saquinavir, lopinavir, amprénaavir...).

Les IP agissent au niveau des processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action d'une autre enzyme clé : la protéase. Les IP actuellement disponibles sont des peptidomimétiques qui se lient compétitivement sur le site actif de la protéase. L'accès de la molécule au site de la protéase nécessite que des précurseurs polypeptidiques aient été préalablement synthétisés par les cellules ayant intégré l'ADN pro viral intégré. L'inhibition de cette étape clé de la réplication virale conduit à la production de virions défectueux qui sont incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés dans la circulation par un mécanisme encore mal connu.

In vitro, les IP inhibent la réplication du VIH dans l'infection aiguë et chronique des lignées cellulaires lymphocytaires et monocytaires. L'ensemble des IP est métabolisé au niveau du foie par les cytochromes P450, et tout particulièrement par des isoenzymes CYP 3A. Du fait de cette voie métabolique, les interactions sont nombreuses avec diverses molécules. Les principaux effets secondaires des IP sont les troubles digestifs et les anomalies métaboliques.

❖ Les inhibiteurs de fusion et d'entrée

C'est une classe d'ARV qui n'est pas encore vulgarisée et dont bon nombre de molécules sont en développement. Ces molécules se répartissent en trois sous classes :

- Les inhibiteurs de la liaison au co récepteur CD4 (CD4 soluble) dont l'efficacité in vitro a été démontrée, mais non confirmée in vivo ;
- Les inhibiteurs des récepteurs aux chimiokines : antagonistes de CXCR4 ou antagonistes de CCR5 et ;
- Les inhibiteurs de la fusion VIH/membrane cellulaire-hôte.

➤ La qualité des antirétroviraux

Bon nombre de rapports disponibles sur la qualité des ARV sont relatifs à la contrefaçon. Le tableau III récapitule quelques cas d'ARV contrefaits cités dans la littérature.

Tableau III : Rapports sur la qualité des ARV contrefaits

Année Et références	Pays	Principe(s) Actif(s)	Nature du problème
2000 ⁴⁵	Hong Kong	Lamivudine 100mg	Absence de principe actif
2001 ⁴⁵	Zimbabwe	Zidovudine	Echantillon testé non conforme
2001 ⁴⁶	Etats-unis	Combivir (Zidovudine+ Lamivudine)	Les boîtes contenaient de l'abacavir sulphate.
2002 ⁴⁵	Cameroun	Ginovir 3D (Zidovudine 200mg+ Lamivudine 150 mg + Indinavir 40mg)	Absence de deux des trois principes actifs
2003 ¹³	Côte d'ivoire	Ginovir 3D (Zidovudine 200mg+ Lamivudine 150 mg + Indinavir 40mg)	Le produit analysé contenait de la zidovudine 201 mg + stavudine 40 mg et une substance non identifiée.
2003 ^{47,48}	République Démocratique du Congo	Triomune Duovir	Substitution des principes actifs mentionnés par un myorelaxant et un antidépresseur.

Les autres rapports sur la qualité des ARV n'ayant pas trait à la contrefaçon ont confirmé la bonne qualité des ARV génériques^{49, 50,51}.

Le rapport le plus récent disponible sur la qualité des ARV en Afrique est celui de l'OMS¹⁴. L'étude a été menée de juin à décembre 2005 dans sept pays africains parmi lesquels le Cameroun et les résultats ont été publiés en Septembre 2007.

Aucun des échantillons qui ont été analysés ne présentait de déficits critiques susceptibles d'influencer la réponse thérapeutique.

Sur un total de 394 échantillons, 7 étaient non conformes parmi lesquels, un échantillon contenait des comprimés cassés, deux étaient insuffisamment étiquetés, deux autres présentaient respectivement un léger surdosage et un temps de désintégration supérieur à la normale et enfin deux échantillons présentaient des temps de dissolution non conforme.

Au Cameroun, 34 échantillons avaient été collectés dans deux structures du secteur public ; Un seul échantillon sur les 34 était non conforme, cette non conformité concernait l'étiquette sur laquelle l'adresse du fabricant n'étant pas mentionnée.

➤ Conservation des ARV

L'association des pharmaciens francophones a publié récemment en 2008, des recommandations pour la gestion d'une pharmacie et la dispensation des ARV dans les pays à ressources limitées⁴³. Parmi ces recommandations, figuraient celles concernant le stockage et la conservation de ces médicaments. D'une manière générale, le stockage des ARV n'est pas différent de celui des autres médicaments sauf à ces différences près que les ARV doivent être rangés séparément des autres produits et que secondairement, le lieu de stockage doit être séparé du lieu de dispensation qui doit être aménagé de manière à assurer la discrétion et le confort des patients.

➤ **Approvisionnement, gestion des stocks et distribution des ARV au Cameroun 52,53,54.**

La Centrale Nationale d'Approvisionnement en Médicaments et consommables médicaux essentiels (CENAME) est au centre de la gestion des ARV depuis l'année 2000.

A- Sélection et acquisition des ARV

La première liste des ARV a été définie par consensus entre le Ministère de la Santé Publique, la CENAME, le Comité National de Lutte contre le Sida, Médecins sans frontières, les représentants des projets déjà opérationnels en matière de prise en charge des PVVIH et les prescripteurs du secteur privé et public. Cette première liste était constituée de 11 produits qui permettaient de proposer différentes combinaisons thérapeutiques.

Cette liste a été régulièrement révisée et depuis l'année 2006, la gamme d'ARV est constituée de 27 produits dont 71% sous forme de comprimés ou de gélules et 21% sous forme de solution orale/ poudre pour solution buvable.

Trois classes de médicaments sont disponibles : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de protéase.

Ces antirétroviraux sont combinés en protocoles qui appartiennent à des lignes de traitement (Première et deuxième ligne).

Les médicaments disponibles proviennent plus fréquemment des laboratoires soit des laboratoires fabricants de génériques (Aurobindo, Cipla, ou Ranbaxy) et pour des rares cas, fabricants de spécialités.

B- Circuit de distribution des ARV

Depuis Octobre 2004, il existe un nouveau circuit de distribution pour les ARV.

A partir de la CENAME, ils sont respectivement distribués dans les Centres d'Approvisionnement Pharmaceutiques Provinciaux (CAPP) et dans les structures de prise en charge : Centres de traitement agréés (CTA) et Unités de Prise en Charge (UPEC).

Les CTA sont des structures hospitalières (hôpitaux généraux, hôpitaux centraux, hôpitaux provinciaux et cliniques privées) agréées par décision ministérielle qui disposent d'un plateau technique et d'un personnel formé pour la délivrance des antirétroviraux. On en recense actuellement 23 répartis à travers les 10 régions du Cameroun.

Les UPEC sont des entités fonctionnelles créées au sein des formations sanitaires (hôpitaux de district) agréées par le Ministère de la Santé Publique pour la prise en charge spécialisée et le soutien aux personnes infectées/affectées par le VIH. On en recense 115 à travers les 10 régions du Cameroun.

C- L'assurance qualité pour les ARV à la CENAME

Des dispositions sont prises pour assurer l'assurance qualité des ARV à la CENAME. Ces dispositions concernent entre autre, l'achat des ARV homologués pour le Cameroun, l'acquisition des produits des sites pré qualifiés par l'OMS et le contrôle de qualité des ARV effectué auprès du Laboratoire National de Contrôle de Qualité des médicaments et d'Expertise du Cameroun (LANACOME). Il faut cependant souligner quelques insuffisances, dans la mesure où les contrôles de qualités ne sont pas effectués sur tous les stocks commandés.

CHAPITRE III: Méthodologie

III.1. Lieux de l'étude

L'évaluation des conditions de conservation, et la collecte des ARV ont été faites à la CENAME, dans les CAPP et dans certains CTA et UPEC des régions du Centre, du Littoral et du Sud ouest. Les régions choisies étaient celles où l'on enregistre les effectifs les plus importants de personnes sous traitement antirétroviral. Dans chacune d'entre elles, deux centres de traitement les plus importants en termes de suivi des personnes sous ARV et cinq unités de prise en charge situées en région urbaine et péri urbaine ont été sélectionnés. L'analyse de la qualité des ARV a été conduite au sein du Laboratoire National de Contrôle de Qualité et d'Expertise (LANACOME) de Yaoundé.

III.2. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive qui a été réalisée sur une période de 7 mois. Quatre mois ont été consacrés à l'obtention des autorisations de recherche tandis que les ARV ont été collectés à travers les différentes régions durant le mois de Novembre de l'année 2008 et analysés durant les mois de Décembre 2008 et de Janvier 2009.

III.3. Evaluation des conditions de conservation des ARV

L'évaluation des conditions de conservation des ARV constituait la première partie de ce travail. Elle a été faite dans chaque structure à l'aide d'un questionnaire (Annexes). Dans chaque local de stockage, l'étape initiale consistait à mesurer les valeurs de température et d'humidité relative dans la pièce. Ces mesures ont été faites entre 11 heures et 15 heures de la journée pendant une durée de 30 minutes. Pour cela, nous disposions d'un thermo hygromètre électronique et d'un thermomètre mural à mercure. Le thermo hygromètre que nous avons utilisé était le modèle EMR812HGN de la marque Oregon Scientific®. Il s'agit d'un appareil sans câble qui a un rayon de transmission maximal de 30 mètres et une fréquence de transmission de 433 MHz. Cet appareil possède un rayon d'affichage de la

température qui varie entre $-50,0^{\circ}\text{C}$ à $+70,0^{\circ}\text{C}$ ($-58,8^{\circ}\text{F}$ à $+158,0^{\circ}\text{F}$) et un rayon de relevé d'humidité relative qui varie de 25% à 90%.

La précision de relevé de température est de $+0,1^{\circ}\text{C}$ et le cycle de relevé est auto activé toutes les 40 secondes. L'appareil dispose également d'une mémoire qui conserve les valeurs de température et d'humidité relative maximale et minimale mesurées. Le thermomètre mural à mercure utilisé, possède un rayon d'affichage de la température qui varie entre -40°C et $+50^{\circ}\text{C}$. Ces deux instruments de mesure étaient placés sur une étagère ou une armoire dans un coin de la pièce après leur mise en marche.

Pendant la mesure, nous avons procédé premièrement à l'inspection du local qui nous permettait d'apprécier l'espace et l'état du lieu de stockage.

L'espace était jugé suffisant si tous les stocks de produits pouvaient y être contenus et que la mobilité y était aisée. Quant à l'état du lieu de stockage, nous avons apprécié la propreté (absence de poussière au sol et sur les étagères, absence de déchets), le rangement de la pièce (disposition des cartons, des étagères, des boîtes de médicaments), l'aération (présence ou absence d'ouvertures, ventilateurs ou climatiseurs en marche) et l'intégrité des constructions (présence d'un toit en bon état, absence de dégâts liés à l'eau).

Secondairement, nous avons vérifié la disponibilité et l'état de marche des différents appareils (thermomètre, hygromètre, ventilateur ou climatiseur) et décrit le rangement des produits (utilisation des palettes, armoires ou étagères ; protection des médicaments contre la lumière, classement des produits, rangement des produits périmés).

L'étape finale de cette évaluation était le relevé sur le questionnaire des valeurs de température et d'humidité relative maximales et minimales mesurées durant les trente minutes par le thermo hygromètre. Nous avons tenu compte de la valeur de la température affichée par le thermomètre mural uniquement lorsqu'il existait une

discordance entre la température affichée par le thermo hygromètre et celle du thermomètre du lieu de stockage.

A la suite de l'évaluation des conditions de conservation, les antirétroviraux étaient collectés dans chaque structure.

➤ **Critères de sélection des médicaments collectés**

La liste des médicaments à collecter a été établie à partir des données relatives à leur distribution et leur consommation ¹⁵. Les médicaments collectés étaient les ARV utilisés dans le protocole standard de première ligne chez l'adulte au Cameroun.

Il s'agissait des principes actifs suivants : EFAVIRENZ ; NEVIRAPINE et des combinaisons à dose fixe contenant : de la LAMIVUDINE + ZIDOVUDINE ; de la LAMIVUDINE + STAVUDINE ; et de la ZIDOVUDINE + LAMIVUDINE + NEVIRAPINE.

➤ **Collecte des médicaments**

La collecte des ARV était faite dans chaque structure après l'évaluation des conditions de conservation de ces médicaments. Nous disposions de lettres établies par le CNLS et adressées à chaque responsable de structures dans lesquelles, le nombre de boîtes de médicament à mettre à notre disposition était précisé.

Les boîtes d'ARV nous étaient ainsi remises par le responsable de la pharmacie contre décharge. Pour chaque boîte d'ARV reçue, un code et une fiche individuelle dite de collecte des échantillons (Annexes) était remplie. Le code était composé de quatre chiffres suivis de quatre lettres et du nom commercial du produit. Les deux premiers chiffres correspondaient au jour du prélèvement et les deux chiffres suivants au mois du prélèvement. Quant aux lettres, les deux premières lettres correspondaient aux initiales de la région concernée et les deux dernières aux

initiales de la structure concernée. Les échantillons avant leur analyse au laboratoire, étaient maintenus dans leur conditionnement initial et placés successivement dans des sachets plastiques stériles colorés et avec leur fiche de collecte dans des enveloppes de format A4. Ces enveloppes étaient ensuite scellées puis rangées dans des sacs isothermes pour assurer le transport jusqu'au LANACOME où les échantillons étaient tous stockés jusqu'à leur analyse.

III.4. Evaluation de la qualité des ARV

Divers tests ont été réalisés pour évaluer la qualité des antirétroviraux collectés. Ces tests étaient réalisés conformément à la pharmacopée européenne et les résultats obtenus pour chaque médicament analysé étaient consignés sur une fiche (Annexes). Les tests réalisés étaient les suivants :

✓ Inspection du conditionnement et description des caractères organoleptiques

Chaque boîte de médicament était inspectée individuellement avant le début de toute analyse. Durant cette inspection, le conditionnement externe et interne était brièvement décrit puis nous procédions à la vérification des informations contenues sur l'étiquette du conditionnement externe. L'étiquette était conforme si les neuf informations suivantes étaient disponibles : 1-Le nom du produit ; 2- le nom du ou des principe(s) actif(s) contenu(s) ; 3- la quantité du ou de(s) principe(s) actif(s) présents ; 4- le nombre de comprimés contenus dans la boîte ; 5 - les numéros de lot attribués par les fabricants ; 6 - la date de fabrication et la date de péremption ;

7 - les conditions particulières de conservation et de manipulation ; 8- le mode d'utilisation et enfin 9 - l'adresse complète du fabricant ou du distributeur.

La description des caractères organoleptiques se faisait à partir de quelques comprimés pris au hasard dans la boîte. Ces caractères étaient considérés comme conservés si la coloration des comprimés était uniforme et s'il n'existait pas d'odeur

anormale, de quantités de poudre trop importante au fond du flacon ou de comprimés cassés.

✓ Détermination de l'uniformité de poids

La détermination de l'uniformité de poids de chaque échantillon se faisait sur 20 comprimés. Ces comprimés pris au hasard dans la boîte étaient pesés à l'aide d'une balance analytique de précision 0,01g METTLER PM 400[®] auto calibrée au début de chaque série de pesées. Les comprimés étaient pesés les uns à la suite des autres dans une boîte en plastique et les poids individuels étaient notés. Le poids moyen ainsi que le coefficient de variation étaient ensuite calculés. Le coefficient de variation (CV) exprime la distribution des différents poids autour du poids moyen et se calcule par la formule suivante : **C.V = (Ecart-type) × 100/ Poids moyen. 55**

Un échantillon présentait une uniformité de poids lorsque son coefficient de variation était inférieur ou égal à 2%.

✓ Test de friabilité

La friabilité des comprimés a été évaluée à l'aide d'un appareil à friabilité ERWEKA[®] série TA. Les 20 comprimés pesés pour déterminer l'uniformité de poids étaient placés dans cet appareil où pendant quatre minutes, ils étaient soumis à des chutes et des frottements. Au terme de ce traitement, les comprimés étaient de nouveau pesés et la perte de poids au terme de l'essai était estimée. La perte de poids maximale admise était de 1% (normes du LANACOME).

✓ Test de dureté

Le test de dureté était réalisé sur dix comprimés à l'aide d'un appareil à dureté ERWEKA[®] TBH 28. Les comprimés étaient brisés les uns à la suite des autres par un dispositif de l'appareil. Pour chaque comprimé brisé, la force exercée exprimée

en Kp était relevée et notée sur la fiche. La force moyenne exercée pour les 10 comprimés était ensuite calculée.

✓ **Temps de désintégration**

L'évaluation du temps de désintégration a été réalisée à l'aide d'un appareil à désintégration **Pharma test[®] PT2 Auto 3**. Cet essai se faisait sur 6 comprimés pour chaque échantillon d'ARV. Les six comprimés étaient introduits dans un dispositif de l'appareil où ils étaient soumis à des mouvements simulant le péristaltisme intestinal dans de l'eau distillée ayant une température de $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Le temps de désintégration était le temps au bout duquel les comprimés étaient totalement désagrégés. Le temps de désintégration maximal admis pour les comprimés non enrobés était de 15mn. Au bout de ce temps, si une masse molle persistait, il fallait s'assurer qu'elle ne comportait pas un noyau dur, dans le cas contraire, le test était refait sur 18 comprimés.

✓ **Test d'identification des ARV**

L'identification des échantillons a été faite par la méthode de chromatographie sur couche mince.

Matériel et réactifs utilisés

PLAQUE : Gel de silice F254

SOLVANT DE DILUTION : Ethanol à 95 %

SOLVANT DE DEVELOPPEMENT : mélange n-Butanol (40ml), Cyclohexane (30ml), Acétone (30 ml) ,Ammoniaque (10ml).

REVELATEUR : Lumière UV à 254 nm

SUBSTANCES DE REFERENCE : Etalons secondaires de NEVIRAPINE, EFAVIRENZ, ZIDOVUDINE, LAMIVUDINE et STAVUDINE.

Préparation des solutions de référence et des solutions essai.

Pour chaque solution de référence, nous avons dissout dans un tube à essai 10 mg de poudre de chaque étalon dans 10 ml d'éthanol et homogénéisé la solution au vortex.

Pour les essais, nous avons broyé finement un comprimé de chaque échantillon à analyser, pesé 10mg de la poudre obtenue et les avons dissous dans un tube à essai avec 10 ml d'éthanol. Chaque solution était par la suite également rendue homogène.

Pour l'identification de chaque principe actif, 5 μ l de la solution de référence et des essais ont été déposés séparément à l'aide d'une micro pipette à hématocrite sur la plaque de gel de silice à 2 cm du bord,

La plaque était ensuite introduite dans une chambre à chromatographie saturée par le solvant de développement.

Après migration du solvant sur la plaque sur un parcours d'au moins 15 cm, la plaque était retirée et séchée à l'air libre avant d'être examinée sous la lumière UV à 254 nm

L'identification d'un échantillon était positive lorsque le chromatogramme obtenu pour cet échantillon avait une position identique à celui de la substance de référence.

✓ Dosage des ARV

Le dosage des antirétroviraux a été fait par méthode spectrophotométrique UV.

Mode opératoire pour le dosage de la NEVIRAPINE et de l' EFAVIRENZ

Les étalons et les essais ont été préparés suivant les mêmes procédures.

Pour chaque échantillon à doser, les solutions ont été préparées en double à partir de la poudre obtenue par broyage de cinq comprimés.

Nous avons introduit dans une fiole jaugée de 50 ml, une prise d'essai qui correspondait à la moitié d'un comprimé et nous avons complété au trait de jauge avec de l'éthanol à 95%. Ensuite, nous avons agité au bain aux ultrasons pendant 15 minutes. Cette solution constituait la solution S1.

S1 était diluée au 1/25 dans une seconde fiole jaugée de 50 ml pour constituer la solution S2, solution de lecture qui à son tour était également agitée au bain aux ultrasons pendant 15 minutes.

Nous avons par la suite mesuré l'absorbance des solutions entre 220 et 300 nm avec un maximum autour de 287 nm pour la névirapine et 265 nm pour l'éfavirenz.

Le calcul de la concentration en ingrédient actif de chaque échantillon a été fait avec la formule suivante:

$$C = \frac{Ps \times DOe \times De}{Ds \times DOs \times Pe} \times PM$$

Où : C = Concentration en ingrédient actif par comprimé exprimé en mg

Ps = prise d'essai du standard en mg

Pe = prise d'essai en mg

DOe = densité optique moyenne de l'essai

DOs = densité optique du standard

De = dilution de l'essai

Ds = dilution du standard

PM = poids moyen en mg de comprimé.

Les normes utilisées ont été celles de la Pharmacopée Américaine soit 90 -110 % de la dose mentionnée, conformément aux mentions du fabricant sur chaque boîte analysée.

Mode opératoire pour le dosage des combinaisons à doses fixes d'ARV

Les solutions étalons et les essais ont été préparés suivant les mêmes procédures. Pour chaque échantillon à doser, les solutions ont également été préparées en double à partir de la poudre obtenue après broyage de cinq comprimés.

Une prise d'essai correspondant à la moitié d'un comprimé était introduite dans une fiole jaugée de 250 ml complétée au trait de jauge avec un mélange d'eau distillée et d'acide chlorhydrique (1 litre d'eau distillée/ 16 ml d'acide chlorhydrique). Cette solution désignée S1 était agitée au bain aux ultrasons pendant 15 minutes, puis nous avons dilué la S1 au 1/10 dans une fiole jaugée de 100 ml pour obtenir la solution S2, solution de lecture qui était également agitée au bain aux ultrasons pendant 15 minutes.

La mesure de l'absorbance des solutions a été faite entre 220 et 300 nm avec un maximum autour de 263 nm pour la Stavudine, 265 nm pour la Zidovudine et 280 nm pour la Lamivudine.

Le calcul de la concentration en ingrédient actif de chaque échantillon a été fait avec la formule utilisée précédemment et les normes utilisées ont également été celles de la Pharmacopée Américaine, conformément aux spécifications mentionnées sur chaque boîte d'échantillon analysée.

III.5. Autorisations administratives

Pour la réalisation de ce travail, nous avons obtenu une autorisation du Ministère de la Santé publique et du Comité National de Lutte contre le Sida (CNLS).

Tous les médicaments collectés ont été destinés uniquement à l'analyse au LANACOME.

III.6. Analyse des données

Les données transcrites sur les fiches, ont été classées et traitées à l'aide du tableur EXCEL dans sa version 2007. Les résultats obtenus ont été exprimés en termes de pourcentages et de moyennes \pm écart-type. Pour la qualité des médicaments, nous avons recherché la conformité de chaque échantillon testé pour les différents tests conduits.

CHAPITRE IV: Résultats

IV.1. Lieux de l'étude

Seize structures au total ont été concernées par cette étude : la CENAME, 02 CAPP, 05 CTA et 08 UPEC.

La répartition de ces structures dans les différentes régions est présentée dans le tableau IV.

Tableau IV : Répartition des structures par régions

STRUCTURES REGIONS	CENAME	CAPP	CTA	UPEC	Total
Région du Centre	1	1	2	4	8
Région du Littoral	-----	0	2	3	5
Région du Sud-ouest	-----	1	1	1	3
Total	1	2	5	8	16

Dans la région du Centre, les structures étaient réparties dans les villes de Mbalmayo, Mfou, Obala et Yaoundé. Dans le Littoral, toutes les structures se trouvaient dans la ville de Douala et au Sud Ouest, nous nous sommes rendus au CAPP situé dans la ville de Buea, au CTA de l'hôpital provincial de Limbe et à l'UPEC de l'infirmierie de la police de Mutenguene.

IV.2. Conservation des ARV.

Le tableau V présente les caractéristiques des locaux de stockage des ARV dans les différentes structures

Tableau V : Caractéristiques des locaux de stockage des ARV dans les structures

Caractéristiques des locaux de stockage	STRUCTURES				TOTAL (16)	POURCENTAGE
	CENAME (1)	CAPP (2)	CTA (5)	UPEC (8)		
Structures où il existe une pharmacie spécifique pour ARV	1	1	3	6	11	68,7 %
Structures qui disposent d'un espace de stockage suffisant	1	1	2	6	10	62,5 %
Structures où le local est en bon état	1	1	4	8	14	87,5 %
Structures où il y a une bonne aération	1	1	3	7	12	75 %
Structures où le local est propre	1	1	4	7	13	81,25 %
Structures où le local est sécurisé	1	2	5	7	15	93,7 %
Structures où le lieu de dispensation des ARV est séparé du Lieu de stockage.	-----	-----	4	3	7	53,8 %

A la CENAME, les locaux de stockage des ARV étaient adéquats par rapport aux critères que nous avons évalués. Par contre, aucun des CAPP n'a répondu à tous ces critères. Dans les structures qui assurent la dispensation c'est-à-dire les CTA et les UPEC le site de stockage n'était séparé du site de dispensation que dans 53,8 % des cas.

Le tableau VI représente la disponibilité des thermomètres, hygromètres, fiches de contrôle de la température et de l'humidité ainsi que celle des ventilateurs/climatiseurs dans les lieux de stockage.

Tableau VI : Appareils de mesure de la température et de l'humidité, ventilateurs ou climatiseurs et fiches de contrôle de la température/humidité dans les lieux de stockage des ARV

	STRUCTURES				TOTAL (16)	Pourcentage
	CENAME (1)	CAPP (2)	CTA (5)	UPEC (8)		
Structures qui disposent d'un thermomètre	1	2	2	1	6	37,5 %
Structures qui disposent d'un hygromètre	0	1	1	1	3	18,75 %
Structures qui disposent d'une fiche de contrôle de la température/humidité	1	1	0	0	2	12,5 %
Structures qui disposent d'un climatiseur ou d'un ventilateur	1	0	3	4	8	50 %

La CENAME ne disposait pas d'hygromètre et cet appareil de mesure n'était présent que dans 03 locaux de stockage. 6 Structures sur 16 disposaient d'un thermomètre et au fur et à mesure que l'on progressait vers la fin de la chaîne de distribution, cet appareil de mesure se raréfiait. La température n'était mesurée quotidiennement qu'à la CENAME et dans un des CAPP. Les ventilateurs et les climatiseurs n'ont été présents que dans 50 % des structures. Aucun des CAPP visité n'en disposait.

Le tableau VII, décrit le rangement des antirétroviraux dans les différentes structures.

Tableau VII : Rangement des antirétroviraux dans les différentes structures

Caractéristiques du rangement des ARV	STRUCTURES				TOTAL (16)	POURCENTAGE
	CENAME (1)	CAPP (2)	CTA (5)	UPEC (8)		
Structures qui disposent d'étagères, d'armoires ou de palettes pour le rangement des produits	1	2	4	7	14	87,5 %
Structures où les produits sont rangés à l'abri de la lumière du soleil	1	2	5	8	16	100 %
Structures qui rangent les produits périmés séparément des produits non périmés	1	2	5	8	16	100 %
Structures qui classent les produits FI/FO ?	0	1	1	1	3	18,75 %
Structures qui classent les produits FE/FO ?	1	1	4	7	13	81,25 %

FI= First In

FE= First Expired

FO= First Out

Deux structures sur 16 ne disposaient ni d'étagères, ni d'armoires ou de palettes pour le rangement des ARV. Dans l'une de ces structures qui était un CTA, les cartons contenant les produits étaient disposés à même le sol et empilés les uns sur les autres tandis que dans l'autre structure qui était un UPEC, les produits étaient tous rangés dans un carton posé sur une table. Dans les autres structures, les étagères et armoires étaient en bon état sauf dans un des CAPP. Dans la majorité des structures (81,25 %) les produits étaient classés suivant la loi First expired / First out c'est-à-dire que les médicaments dont la date de péremption était la plus proche étaient classés prioritairement à ceux dont la date de péremption était éloignée.

La figure 2 illustre la température et l'humidité relative moyenne mesurées dans les structures de la région du Centre.

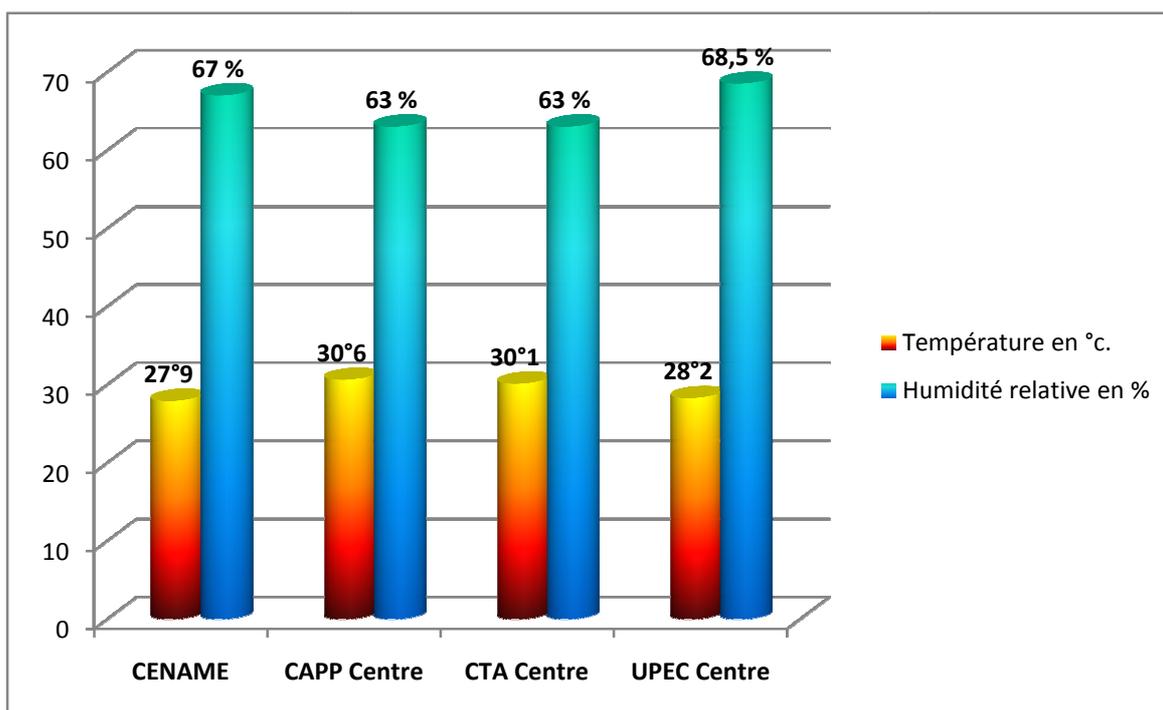


Figure 2 : Température et humidité relative moyenne mesurées pendant 30 mn dans les structures de la région du Centre

La température dans les structures de la région du Centre variait entre +27°9 C et +30°6C. C'est au CAPP Centre, structure qui par ailleurs ne disposait pas de climatiser ni de ventilateur que la température était la plus élevée.

Les degrés d'humidité variaient entre 63 et 68,5 % et étaient plus élevés dans les UPEC. A l'UPEC de l'hôpital de district d'Obala, nous avons enregistré une humidité relative particulièrement importante, avec une valeur minimale de 76 % et maximale de 78 %.

Dans les deux autres régions, les températures moyennes variaient respectivement entre + 28°6 et +29°5 pour le Littoral et + 25°7 et + 30°5 pour le Sud- ouest ; l'humidité relative moyenne quant à elle variait respectivement entre 64,7 % et 70,5 % et 68% et 70,5% (Figures 3 et 4).

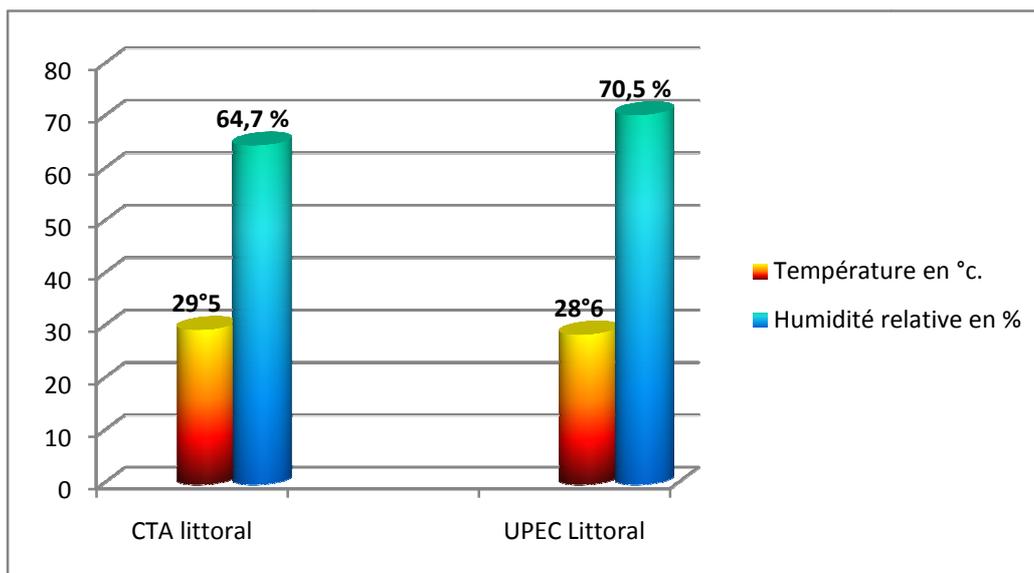


Figure 3 : *Température et humidité relative moyenne mesurées pendant 30 mn dans les structures de la région du Littoral*

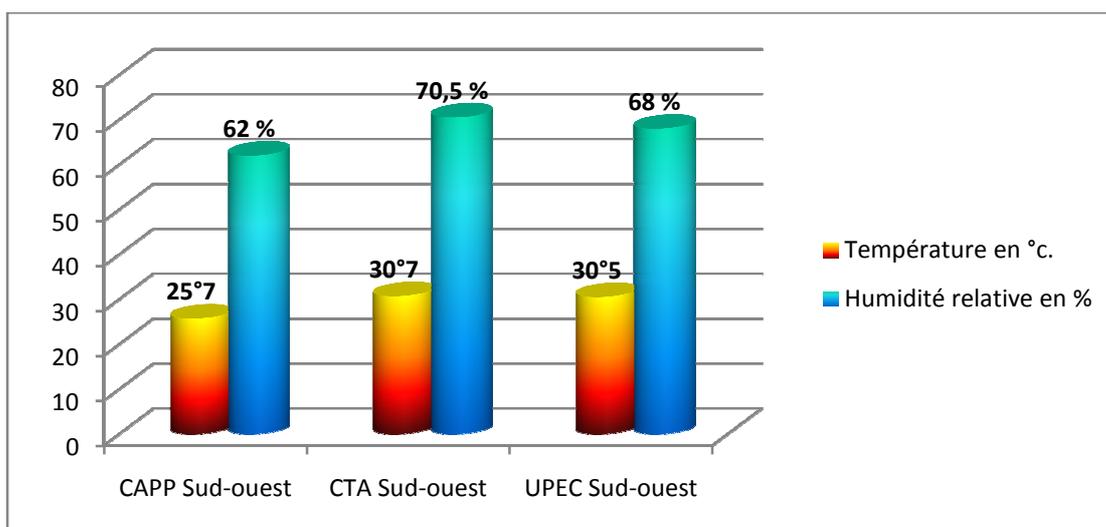


Figure 4 : *Température et humidité relative moyenne mesurées pendant 30 mn dans les structures de la région du Sud ouest*

Dans 2 des 6 structures qui disposaient d'un thermomètre, les températures affichées par ces thermomètres étaient inférieures d'environ 5° à 7°C à celles affichées par le thermo hygromètre et le thermomètre mural dont nous disposions.

IV.3. Qualité des ARV.

Nous avons collecté au total 35 boîtes de médicaments antirétroviraux. Le tableau VIII et la figure 5 représentent respectivement la répartition des principes actifs collectés par type de structure et la répartition entre les différents principes actifs.

Tableau VIII : Répartition des principes actifs par type de structure

<u>Nom du ou des principe(s) actif (s)</u>	<u>Nombre total d'échantillons</u>	<u>Structures</u>			
		<u>CENAME</u>	<u>CAPP</u>	<u>CTA</u>	<u>UPEC</u>
EFAVIRENZ comprimés 200 mg	2	1		1	
EFAVIRENZ comprimés 600 mg	7		2	2	3
LAMIVUDINE 150 mg + STAVUDINE 30 mg	9	1	2	2	4
LAMIVUDINE 150 mg+ ZIDOVUDINE 300 mg	7	1	1	2	3
NEVIRAPINE comprimés 200mg	7	1	1	2	3
ZIDOVUDINE 300mg+ LAMIVUDINE 150mg+ NEVIRAPINE 200 mg	3		1		2
TOTAL	35	4	7	9	15

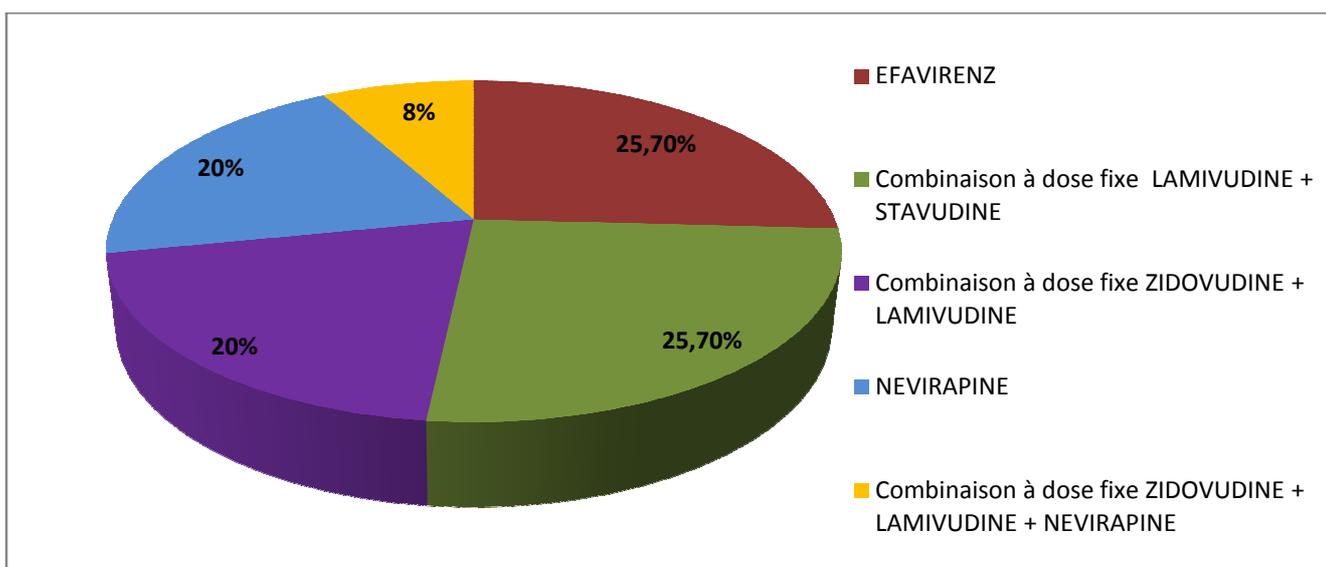


Figure 5 : Répartition des principes actifs collectés.

a- Conditionnement et conformité de l'étiquetage

Tous les antirétroviraux collectés avaient pour conditionnement secondaire une boîte en carton. Sur ces boîtes, l'étiquette était conforme pour les 35 échantillons. Les différentes dates de péremption étaient des échantillons analysés étaient comprises entre avril 2009 et septembre 2011.

Les comprimés étaient tous contenus dans des boîtes en Polychlorure de vinyle, 80 % de ces boîtes étaient scellées par un film en aluminium et plus de la moitié des échantillons (64%) contenaient à la fois un film d'aluminium, du coton hydrophile et un dessiccateur.

b- Caractères organoleptiques

Les résultats concernant les caractères organoleptiques des comprimés collectés sont regroupés dans le tableau IX.

Tableau IX : Caractères organoleptiques pour les différents comprimés

	PRINCIPES ACTIFS					TOTAL
	EFAVIRENZ	NEVIRAPINE	LAMIVUDINE + ZIDOVUDINE	LAMIVUDINE + STAVUDINE	LAMIVUDINE + ZIDOVUDINE + NEVIRAPINE	
Nombre de boîtes inspectées	9	7	7	9	3	35
Nombre de boîtes où les comprimés présentaient une coloration uniforme	9	7	7	1	3	27
Nombre de boîtes où les comprimés n'étaient pas endommagés (cassés, effrités etc.)	9	7	7	9	3	35

Tous les comprimés inspectés présentaient une coloration homogène sauf ceux des huit boîtes d'une association contenant la lamivudine + stavudine d'un même fabricant, qui étant roses, présentaient des tâches blanchâtres donnant un aspect moucheté.

Dans aucune des boîtes, nous n'avons retrouvé de comprimés cassés, effrités ou des comprimés présentant une odeur anormale.

c- Durée de stockage, poids, caractères physiques et temps de désintégration des comprimés

Les résultats concernant la durée de stockage sont présentés dans la figure 6.

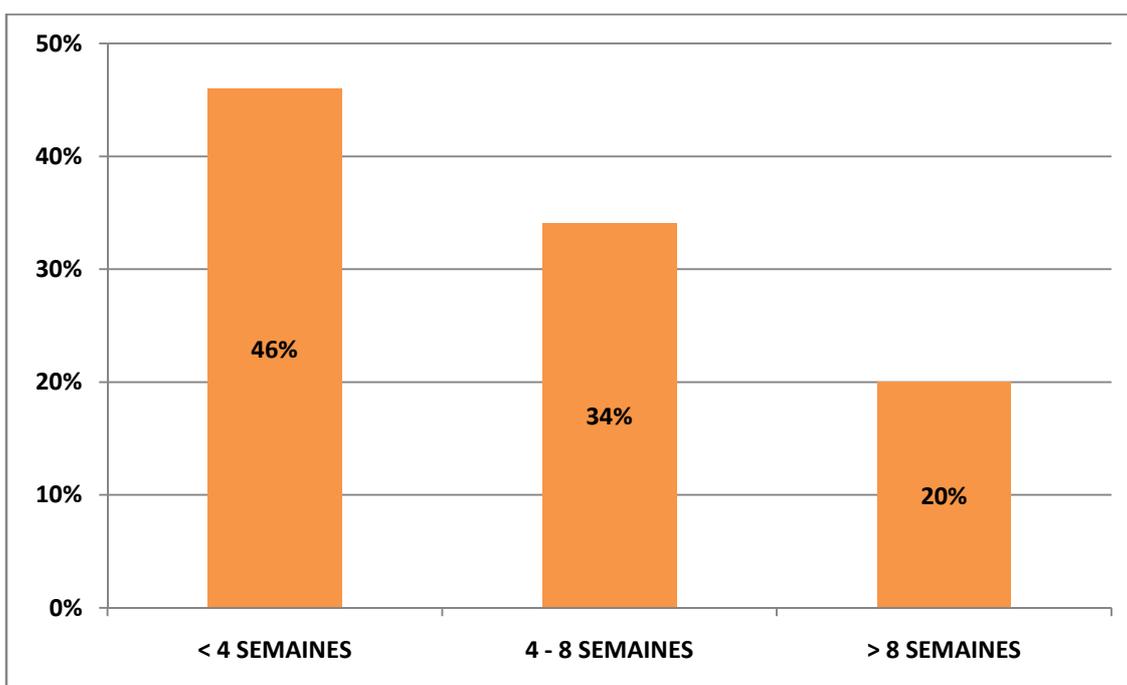


Figure 6 : Durée de stockage des échantillons collectés

Pour 80 % des médicaments collectés, la durée de stockage était inférieure à 8 semaines contre 20 % pour lesquels elle était supérieure à cette limite.

Le tableau X présente le poids, les caractères physiques et le temps de désintégration pour les échantillons de Névirapine collectés.

Tableau X : Poids, caractères physiques, temps de désintégration des échantillons de NEVIRAPINE

NUMERO DE LOT de L'échantillon	Poids et uniformité de poids			Caractères physiques			TEMPS DE DESINTEGRATION En mn (norme : ≤ 15 mn)
	POIDS MOYEN (en mg)	ECART-TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION (norme < 2%)	DIMENSIONS En mm	DURETE En kp	FRIABILITE (norme <1%)	
A8357	365,8	0,0035	0,97%	D: 10 E: 05	4,925	0,22%	1
A8321	360	0,0027	0,74%	D: 10 E: 05	6,975	0%	1
NE 2007 068	815,1	0,0054	0,67%	L: 19 E: 06	11,375	0,07%	1
A8357	362,4	0,0027	0,75%	D: 10 E: 05	5,81	0,14%	1
A8321	360,5	0,0034	0,94%	D: 10 E: 05	6,351	0%	1
A8321	364,3	0,0045	1,25%	D: 10 E: 05	5,473	0,18%	1
A8321	359,5	0,0027	0,77%	D: 10 E: 05	4,56	0%	2

D= Diamètre E = Epaisseur L = Longueur

Aucun des échantillons testé n'a présenté de coefficient de variation > à 2%, donc, dans tous ces échantillons, les comprimés avaient un poids uniforme. Aucun échantillon n'a présenté de comprimés trop friables puisque la friabilité des comprimés était inférieure à 1% dans tous ces échantillons. De même, les temps de désintégration étaient tous inférieurs à 15 minutes donc également conformes. Par ailleurs, les comprimés d'un même lot, présentaient tous des dimensions similaires.

Le tableau XI présente le poids, les caractères physiques et le temps de désintégration des échantillons contenant de l'Efavirenz.

Tableau XI : Poids, caractères physiques, temps de désintégration des échantillons d'EFVIRENZ

NUMERO DE LOT de L'échantillon	Poids et uniformité de poids			Caractères physiques			TEMPS DE DESINTEGRATION En mn (norme : ≤ 15 mn)
	POIDS MOYEN (en mg)	ECART-TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION (norme < 2%)	DIMENSIONS En mm	DURETE En kp	FRIABILITE (norme <1%)	
1906500	1213,6	11,15	0,91%	L: 21 E: 07	26,441	0%	15
NJ03090	408	4,09	1%	D: 11 E: 04	18,69	0%	15
1906500	1222,1	6,73	0,55%	L: 21 E: 07	26,61	0%	15
1906495	1208,5	11,68	0,96%	D: 21 E: 07	24,801	0%	15
7206497	1101,5	12,75	1,15%	D: 20 E: 06	32,26	0%	14
7206497	1098,9	7,22	0,65%	D: 20 E: 06	31,59	0%	14
1906500	1214,9	7,56	0,62%	D: 21 E: 07	27,08	0%	12
7206423	1089,9	15,1	1,38%	D: 20 E: 06	29,79	0%	12
NJ08730	406	6,36	1,56%	D: 11 E: 04	16,8	0%	12

D= Diamètre E = Epaisseur L = Longueur

Tous les échantillons d'EFVIRENZ testés ont présentés une uniformité de poids ainsi qu'une friabilité et un temps de désintégration conformes. Pour ces échantillons également, les comprimés d'un même lot possédaient les mêmes dimensions.

Le poids, les caractères physiques et le temps de désintégration des échantillons contenant de la lamivudine et la zidovudine sont présentés dans le tableau XII.

Tableau XII : Poids, caractères physiques, temps de désintégration des combinaisons à dose fixe contenant de la Zidovudine + Lamivudine.

NUMERO DE LOT de L'échantillon	Poids et uniformité de poids			Caractères physiques			TEMPS DE DESINTEGRATION En mn (norme : ≤ 15 mn)
	POIDS MOYEN (en mg)	ECART-TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION (norme < 2%)	DIMENSIONS En mm	DURETE En kp	FRIABILITE (norme <1%)	
A8674	716,1	10,11	1,41%	D: 18 E: 05	18,78	0%	4
A8398	710,8	11,30	1,59%	D: 18 E: 05	17,879	0%	8
A8530	706,8	8,92	1,26%	D: 18 E: 05	15,2	0%	15
A8530	717,4	7,81	1,08%	D: 18 E: 05	17,59	0%	3
7204399	664	7,73	1,16%	D: 18 E: 06	17,51	0%	5
A8529	712,1	9,59	1,34%	D: 18 E: 06	18,19	0%	5
A8674	709	9,14	1,28%	D: 18 E: 06	13,55	0%	9

D= Diamètre E = Epaisseur L = Longueur

Les 7 échantillons testés présentaient une uniformité de poids. Un échantillon a présenté un temps de désintégration de 15 mn mais cela était toujours dans les normes. De plus, la friabilité était de 0 % pour tous les comprimés testés dans chaque échantillon donc les temps de désintégration et la friabilité pour ces échantillons étaient tous conformes.

Tableau XIII : Poids, caractères physiques, temps de désintégration des combinaisons à dose fixe contenant de la Lamivudine + Stavudine.

NUMERO DE LOT de L'échantillon	Poids et uniformité de poids			Caractères physiques			TEMPS DE DESINTEGRATION En mn (norme : ≤ 15 mn)
	POIDS MOYEN (en mg)	ECART-TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION (norme < 2%)	DIMENSIONS En mm	DURETE En kp	FRIABILITE (norme <1%)	
1896752	498,9	4,4	0,90%	L: 15 E: 05	14,24	0%	4
1896752	500	5,53	1,1%	L: 15 E: 05	11,41	0%	4
1896752	498	4,52	0,90%	L: 15 E: 05	12,45	0%	4
1896754	499,1	3,46	0,69%	L: 15 E: 05	12,49	0%	2
1896754	499,3	4,61	0,92%	L: 15 E: 05	10,97	0%	1
1896752	498,6	4,80	0,96%	L: 15 E: 05	12,98	0%	2
7206441	362,55	4,83	1,33%	D: 10 E: 04	5,6	0%	4
1896752	498,9	4,47	0,90%	L: 15 E: 05	13	0%	4
1896753	500	5,4	1,08%	L: 15 E: 05	13	0%	2

D= Diamètre E = Epaisseur L = Longueur

Le tableau XIII présente les poids, les caractères physiques et la désintégration des combinaisons à dose fixe de lamivudine et stavudine. Les coefficients de variation étaient inférieurs à la valeur maximale, de même que la friabilité et la désintégration. Tous les échantillons testés étaient donc conformes.

Tableau XIV : Poids, caractères physiques, temps de désintégration des combinaisons à dose fixe contenant de la Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine.

NUMERO DE LOT	Poids et uniformité de poids			Caractères physiques			
	POIDS MOYEN (en mg)	ECART-TYPE	COEFFICIENT DE VARIATION (norme < 2%)	DIMENSIONS En mm	DURETE En kp	FRIABILITE (norme <1%)	TEMPS DE DESINTEGRATION En mn (norme : ≤ 15 mn)
A8523	1019,1	8,74	0,85%	D: 20 E: 06	26,446	0%	1
ZN 70534	994,1	18,92	1,90%	D: 20 E: 06	26,71	0,96%	1
A8671	989	6,86	0,69%	D: 20 E: 06	25,27	0%	1

D= Diamètre E = Epaisseur L = Longueur

Ce tableau présente le poids, les caractères physiques, et le temps de désintégration pour les 3 combinaisons contenant l'association Zidovudine + Lamivudine + Névirapine. Les échantillons collectés étaient tous du même fabricant, mais n'appartenaient pas aux mêmes lots. Cependant, tous ces comprimés présentaient les mêmes dimensions. Par ailleurs, les coefficients de variation, la friabilité et les temps de désintégration étaient conformes aux normes pour les trois combinaisons.

Au total, les 35 échantillons testés présentaient tous une uniformité de poids, une friabilité et un temps de désintégration conformes.

d-CCM des différents échantillons testés

La figure 7 présente l'identification par chromatographie sur couche mince, des échantillons contenant de la Névirapine.

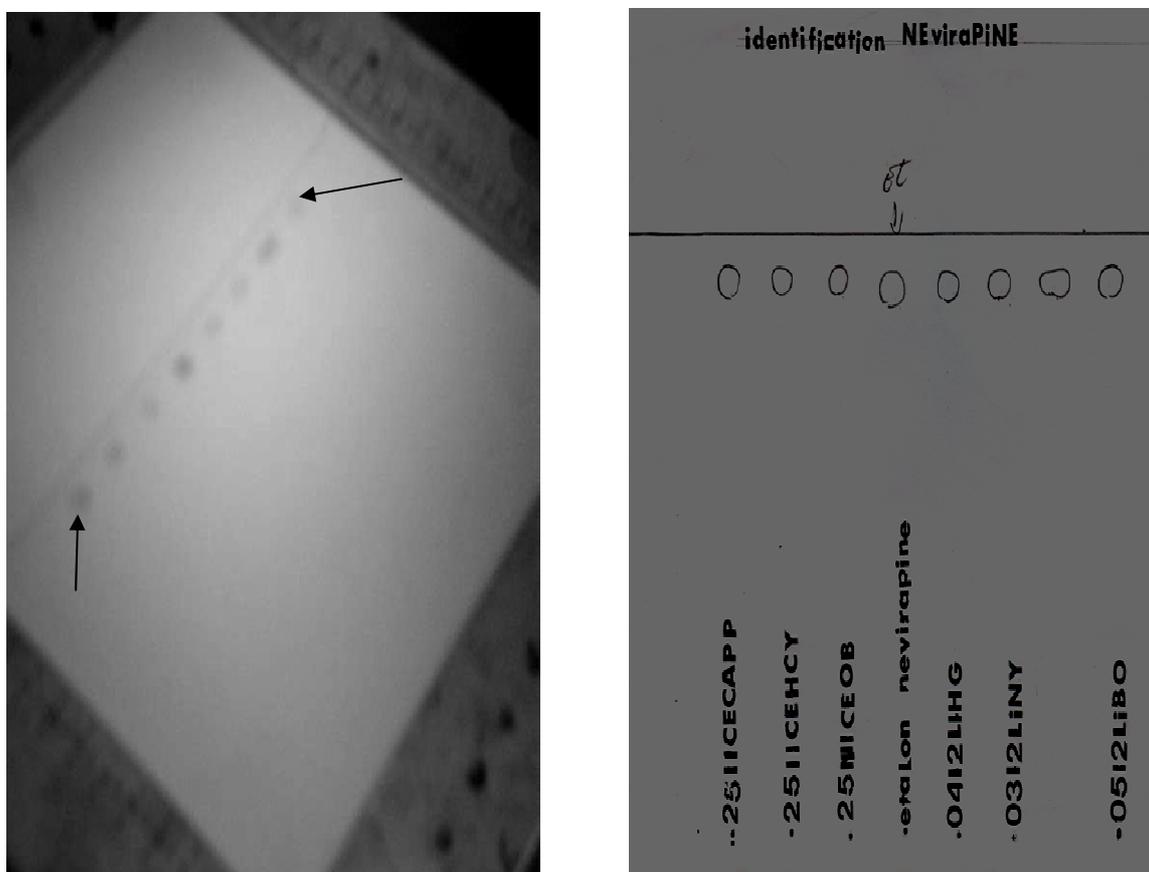


Figure 7 : Identification par CCM des échantillons de NEVIRAPINE

Sur cette figure sont présentés à gauche la révélation sous UV de la plaque d'identification des échantillons supposés contenir de la Névirapine et à droite, un calque de cette plaque sur lequel le chromatogramme de l'étalon est identifié ainsi que les chromatogrammes des échantillons testés qui sont identifiés par leur code . Les flèches indiquent le premier et le dernier chromatogramme. Tous les chromatogrammes des échantillons supposés contenir de la Névirapine, ont migrés à la même position que celui de l'étalon confirmant ainsi l'identification positive de ce principe actif dans les différents échantillons.

La plaque d'identification des échantillons supposés contenir de l'Efavirenz est présentée dans la figure 8.

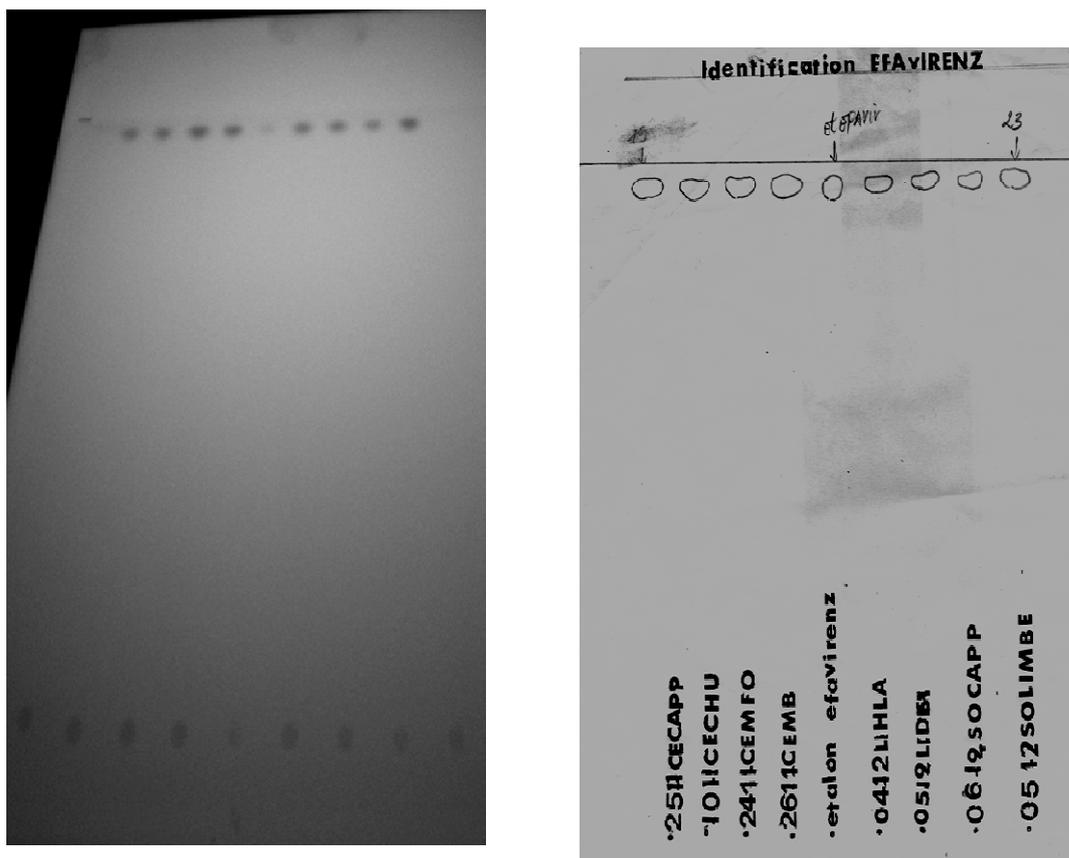
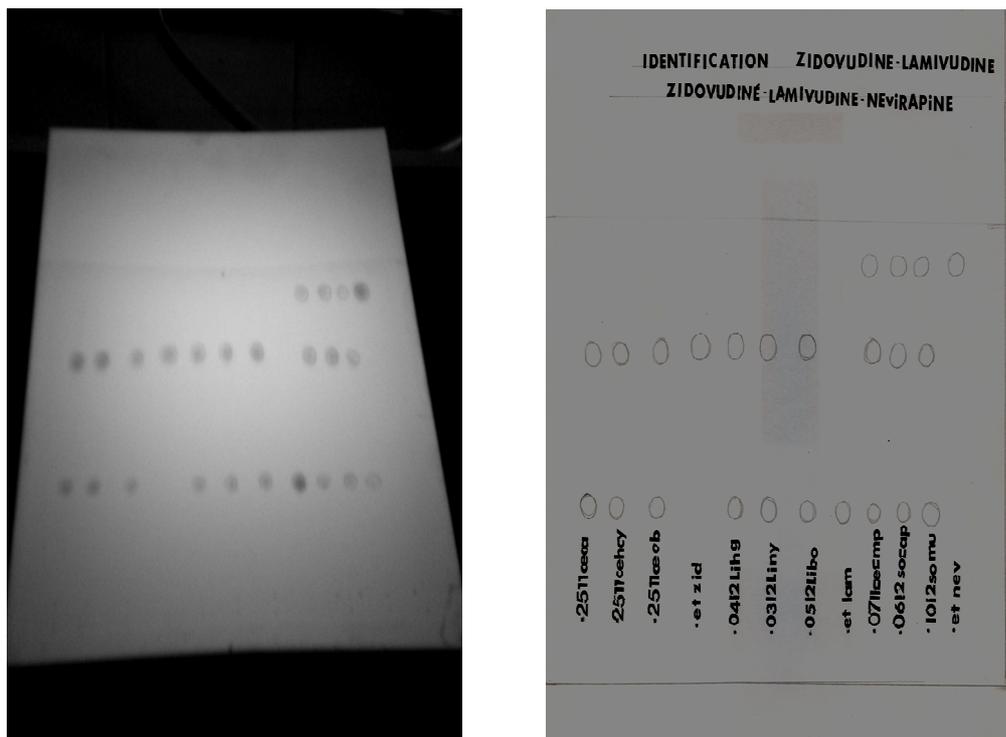


Figure 8 : Identification par CCM des échantillons d'EFAVIRENZ

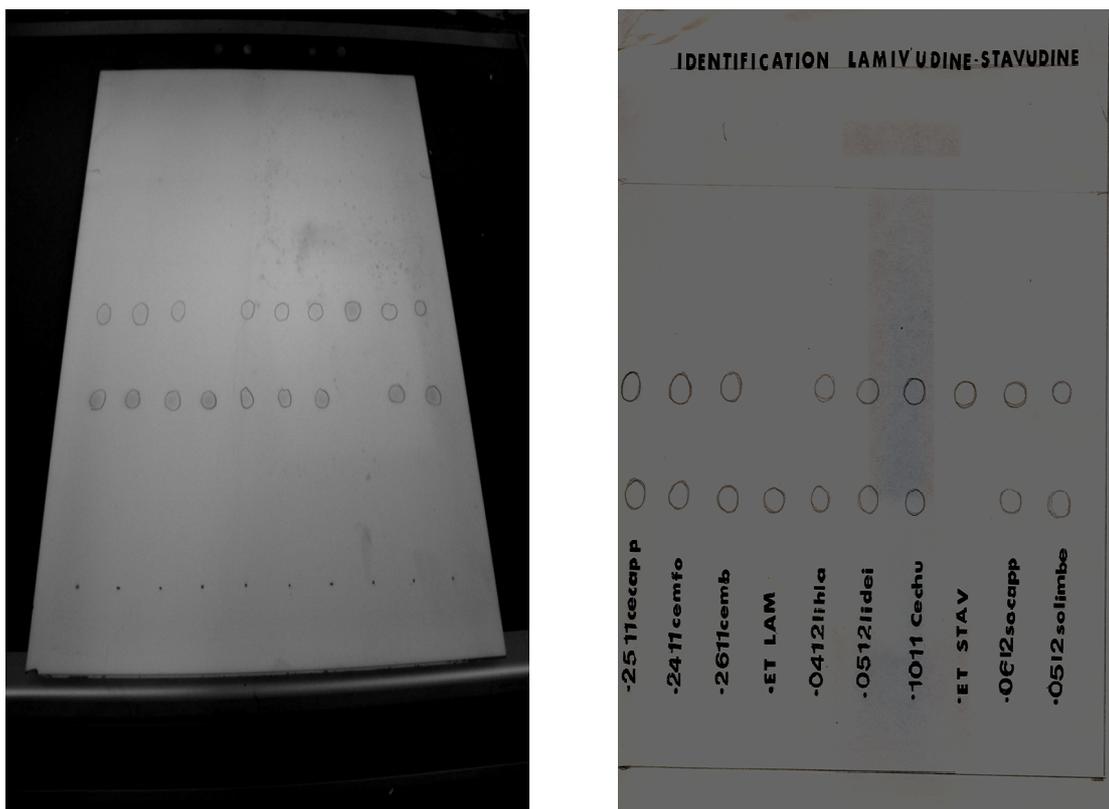
Sur la plaque de cette figure, nous observons à la partie inférieure, les sites de dépôt des solutions essai et de la solution étalon et à la partie supérieure, les chromatogrammes obtenus en fin de migration. Tous les échantillons d'Efavirenz testés ont été identifiés comme positifs, les chromatogrammes des différents échantillons ayant migré en position identique à celui de l'étalon.



Et : Etalon **Zid** : Zidovudine **Lam** : Lamivudine **Nev** : Nevirapine

Figure 9 : Identification par CCM des CDF contenant de la Zidovudine + Lamivudine et Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine.

Sur cette figure est présentée l'identification des combinaisons à dose fixe contenant les associations Zidovudine+ Lamivudine et Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine. Les points de dépôt des solutions étalons de zidovudine, lamivudine et névirapine ainsi que les chromatogrammes obtenus après migration sont présentés sur le calque à droite. Les six premiers échantillons étaient les combinaisons à dose fixe contenant la zidovudine associée à la lamivudine. Ces derniers ont été identifiés comme positifs, vu la migration des chromatogrammes qui était identique à celle des étalons. Les trois derniers échantillons étaient les combinaisons à dose fixe contenant la zidovudine associée à la lamivudine et la névirapine. Ces échantillons ont également été identifiés comme positifs.



Et : Etalon LAM : LAMIVUDINE STAV : STAVUDINE

Figure 10 : Identification par CCM des CDF contenant la Lamivudine associée à la Stavudine

Cette figure montre l'identification des combinaisons à dose fixe contenant la lamivudine associée à la stavudine. Cette identification était positive pour tous les échantillons testés.

e- Teneur en ingrédient(s) actif(s) des ARV

La figure 11 présente les teneurs en ingrédient actif des échantillons testés.

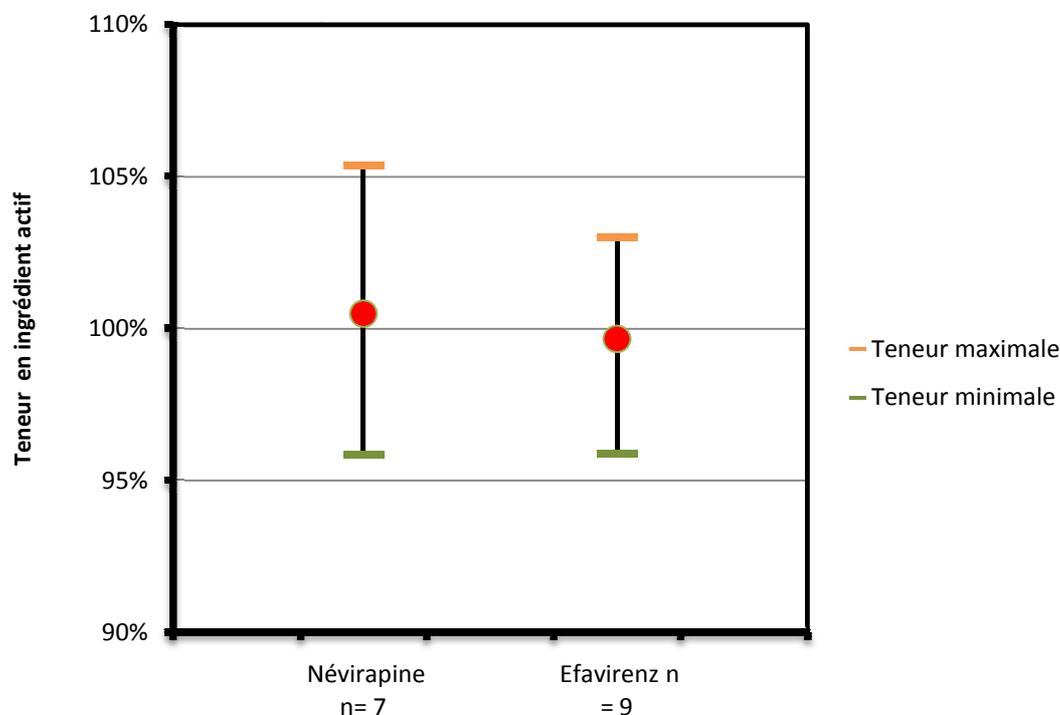


Figure 11 : Teneur en ingrédient actif des échantillons de NÉVIRAPINE et d'ÉFAVIRENZ.

Selon les normes de la pharmacopée américaine, la teneur en ingrédient actif dans chaque échantillon testé devaient être comprise entre 90 et 110% de la dose mentionnée. Pour les échantillons testés, les teneurs variaient respectivement entre 95,85 % et 105,36 % pour les échantillons de Névirapine et 95,9 % et 103 % pour les échantillons d'Éfavirenz. Donc, tous les échantillons présentaient une concentration en ingrédient actif conforme aux normes.

La figure 12 présente les teneurs en ingrédients actifs des différentes combinaisons à dose fixe.

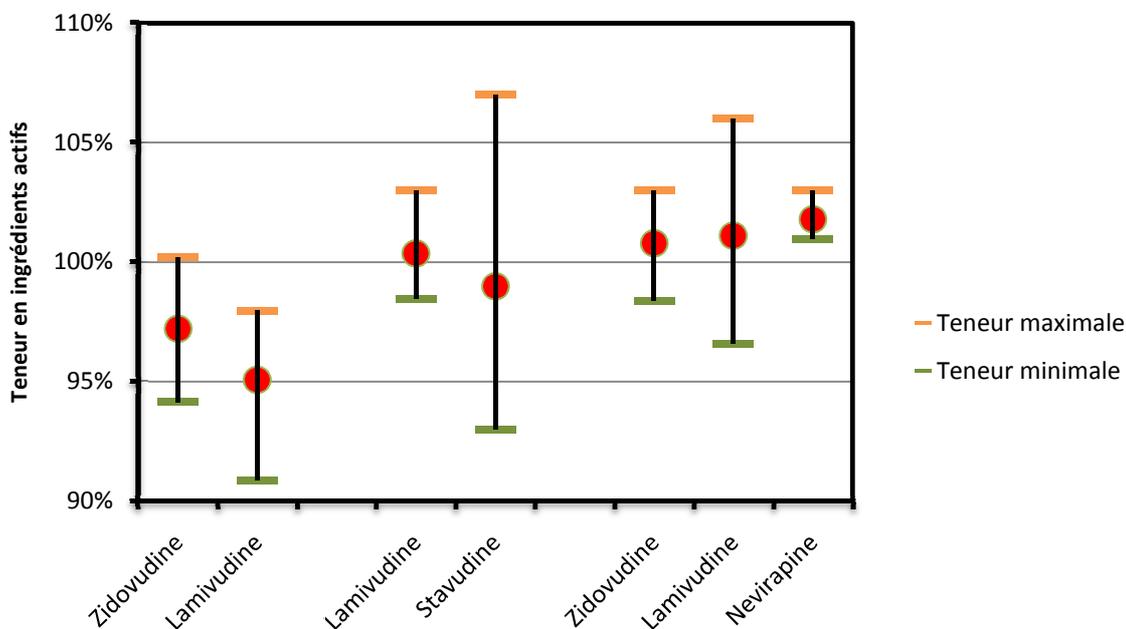


Figure 12 : *Teneur en ingrédients actifs des combinaisons à dose fixe contenant les associations zidovudine et Lamivudine ; Lamivudine et Stavudine et Zidovudine, Lamivudine et Névirapine.*

Les teneurs en ingrédients actifs dans les différentes combinaisons étaient toutes comprises entre 90 % et 110% donc conformes aux normes USP spécifiées par le fabricant.

Quelques courbes spectrophotométriques UV des échantillons testés sont présentées à la section annexe de ce document.

CHAPITRE V: Discussion

➤ Limites de l'étude

Cette étude devait initialement être conduite dans un nombre de régions et de structures plus important afin de permettre que les résultats obtenus soient généralisés. Cependant, à cause du court délai dont nous disposions pour mener à terme ce travail et des difficultés d'accès dans certaines structures pour des raisons administratives, nous n'avons pu nous rendre que dans trois des 10 régions que compte le Cameroun et dans seulement 13 CTA et UPEC sur les 75 opérationnels dans ces régions. Ce faible nombre de structures ne saurait être représentatif et les résultats obtenus ne peuvent donc pas être généralisés. Néanmoins, nous pensons que l'impossibilité de généraliser ces résultats ne compromet pas leur valeur et que ceux-ci devraient au contraire susciter un regain d'intérêt pour ce sujet.

Durant l'évaluation des conditions de conservation, la température et l'humidité relative n'ont été mesurées que pendant 30 minutes dans chaque local de stockage. Dans d'autres travaux relatifs à la conservation des médicaments (56,57) cependant, ces paramètres étaient mesurés sur une longue période tenant ainsi compte de leurs variations quotidiennes, hebdomadaires ou même saisonnières. Contrairement à la méthodologie appliquée dans ces études, nos mesures ont été faites sur une durée trop courte et n'ont pas été répétées sur plusieurs jours ; Aussi, les valeurs que nous avons obtenues ne sont que des estimations ponctuelles qui ne reflètent pas véritablement les fluctuations de température et d'humidité relative auxquelles peuvent être exposés les médicaments. Pour pouvoir véritablement apprécier ces fluctuations, des études complémentaires dans lesquelles ces paramètres seront mesurés sur de longues périodes devront être faites.

Une autre limite de cette étude a été l'impossibilité de réaliser d'avantages de tests pour évaluer la qualité des médicaments notamment, le test de dissolution et la quantification des impuretés qui auraient pu apporter plus d'informations quant à la qualité des échantillons analysés mais dont le matériel nécessaire pour leur réalisation n'était pas disponible au LANACOME.

➤ Les résultats

La bonne conservation des médicaments exige des conditions de stockage adéquates en termes de surface, de température, d'humidité et de rangement ⁴³. Dans notre étude cependant, ces critères n'étaient pas tous respectés dans les différentes structures.

Dans 46,2 % des CTA et des UPEC par exemple, les antirétroviraux étaient dispensés directement depuis leur lieu de stockage. Cette condition qui était majoritairement retrouvée dans les UPEC (5 UPEC sur les 8 visités) pouvait s'expliquer par le fait que les stocks d'ARV dans ces structures étaient en général peu importants et les médicaments étaient donc stockés directement dans les lieux de dispensation afin de faciliter simultanément leur distribution. Une situation similaire a été relevée par Dianganzi⁵⁸ au Congo, qui a trouvé que 98 % des structures de dispensation des médicaments essentiels disposaient d'un local de stockage qui servait simultanément de lieu de dispensation et de bureau pour les responsables de la pharmacie. Toutefois, dans cette étude, cette insuffisance avait plutôt été attribuée à l'absence d'infrastructures dans les établissements de Santé enquêtés.

L'espace de stockage également n'était pas suffisant dans toutes les structures inspectées. C'est majoritairement dans les centres de traitement agréés que cette insuffisance a été retrouvée. Elle concernait en effet 03 des 05 CTA et s'expliquerait par le fait que dans ces structures, le nombre de nouveaux malades mis sous traitement augmente rapidement et avec lui, la quantité des stocks nécessaires qui deviennent plus importants par rapport à l'espace de stockage disponible. L'insuffisance de l'espace de stockage de ces médicaments, pourrait prédisposer au mauvais rangement de ces stocks supplémentaires qui pourraient ainsi être exposés à certains facteurs favorisant la dégradation des produits : Ceci souligne la nécessité d'une adaptation de ces infrastructures par rapport à l'augmentation des stocks de médicaments.

L'absence de thermomètres a été constatée dans 62,5 % des structures et l'hygromètre était un instrument de mesure encore plus rare puisque seuls 3 structures en disposaient. Ceci constitue une insuffisance compte tenu de

l'importance de ces appareils pour le contrôle de la température et de l'humidité relative dans les lieux de stockage des médicaments. Par ailleurs, même dans les structures qui disposaient d'un thermomètre, il n'existait pas systématiquement de fiches de contrôle de ce paramètre. En effet, ces fiches n'ont été retrouvées qu'à la CENAME et dans un des deux CAPP. Ces résultats se rapprochent de ceux de Dianganzi⁵⁸ au Congo, qui a trouvé que seuls 15 % des structures disposaient d'une fiche de contrôle de la température. Crichton en Angleterre⁵⁶ a obtenu des résultats encore plus médiocres puisqu' aucune des 10 pharmacies concernée dans cette étude ne disposait de fiches de contrôle de la température. Cet auteur sans toutefois pouvoir expliquer ces résultats a néanmoins fortement recommandé la nécessité d'améliorer cet aspect de la conservation des médicaments d'autant plus que les températures mesurées durant cette étude étaient largement supérieures à 25°C et donc élevées pour la plupart des médicaments qui nécessitaient d'être stockés à des températures inférieures à cette valeur.

Dans notre étude, en dehors de la CENAME, l'absence de ventilateurs/ climatiseurs a été observée à tous les niveaux de la chaîne de distribution des ARV et seulement 50 % des structures visitées disposaient d'un de ces équipements. Nos résultats se rapprochent de ceux de Dianganzi⁵⁸ qui a trouvé que seuls 30 % des structures inspectées disposaient d'une ventilation ou d'une climatisation appropriée. L'on pourrait penser à la vue de ces deux résultats, que l'absence de ces équipements tiendraient peut être aux budgets de fonctionnement limités des structures de santé dans les pays en développement pourtant, les résultats obtenus par Crichton en Angleterre⁵⁶ à savoir qu'aucune des 10 pharmacies de cette étude ne disposaient de climatiseur ou de ventilateur, amènent à supposer que l'utilité de ces équipements qui contribuent à l'aération et la régulation de la température dans les locaux de stockage pourrait être à tort négligée.

Le rangement des ARV dans les différentes structures était par contre assez satisfaisant malgré le fait que l'on ait retrouvé un CTA et un UPEC dans lesquels il n'existait aucune étagère, armoire ou palette et où, les médicaments étaient rangés dans des cartons à même le sol, exposant ainsi les produits aux attaques des rongeurs ou des insectes.

Dans toutes les structures, les produits étaient rangés à l'abri de la lumière directe du soleil et les produits périmés étaient rangés séparément des bons produits.

Des résultats quasi similaires concernant la séparation des produits périmés des bons produits avaient été retrouvés dans 95% des structures inspectées par SOMDA au Bénin⁵⁹. Par contre, concernant le rangement des médicaments à l'abri de la lumière du soleil, il n'était assuré que dans 65 % des structures dans cette étude.

Pour plus de 90 % d'échantillons collectés, les spécifications du fabricant signalaient la nécessité de stocker les médicaments à des températures inférieures à 25°C. Cependant, toutes les températures moyennes mesurées dans les différentes régions étaient supérieures à cette valeur de l'ordre de 0,7 à 5,7 °C. Ces températures pourraient être d'avantage élevées compte tenu du fait que nos mesures ont été faites en dehors des saisons sèches où les températures ambiantes sont maximales et sur une courte durée. Dans l'étude de Praveen et collaborateurs en Inde ⁵⁷, les températures annuelles moyennes variaient entre 23°4 et 26°8 C dans les pharmacies qui observaient les bonnes pratiques de stockage et entre 30°4 et 32°2C dans celles qui ne les observaient pas. Cependant en fonction des saisons, les températures dans certaines de ces structures étaient au-delà de 35°C.

En ce qui concerne l'humidité relative, le thermo hygromètre signalait un climat humide pour des valeurs supérieures ou égales à 70 %. Dans la plupart des UPEC visités dans le Littoral ainsi qu'au CTA et à l'UPEC dans le Sud ouest, des valeurs maximales d'humidité relative égales ou supérieures à 70 % ont été mesurées. Cela était probablement lié au climat humide de ces deux régions. Par contre, les valeurs

élevées mesurées à l'hôpital de District d'Obala dans la région du Centre étaient probablement dues au caractère exigü du local de stockage. Praveen et col. en Inde, avaient quant à eux retrouvé des taux annuels d'humidité relative qui variaient entre 37,3% et 38,5 % dans les pharmacies qui observaient les bonnes pratiques de stockage et entre 54,1% et 57,1% dans celles qui ne les observaient pas.

Malgré ces températures supérieures aux recommandations des fabricants et des taux d'humidité relative élevés dans certaines des structures, nous n'avons pas

retrouvé de signes de dégradation sur les différents comprimés au cours de l'analyse. Cependant, dans d'autres études, il a été constaté que dans les conditions de stockage non adéquates, certains médicaments perdaient progressivement leurs propriétés. Ce constat a été retrouvé dans les études de Praveen⁵⁷, de Hogerzeil et col ⁶⁰ et de Ballereau et col ⁶¹ au Burkina qui ont trouvé qu'une exposition des médicaments durant une longue période à des températures et des taux d'humidité élevés pourrait réduire jusqu'à 10 % de la concentration de certains principes actifs.

L'absence de dégradation des comprimés dans notre étude, s'expliquerait majoritairement par la durée de stockage des médicaments collectés qui était en général courte. Cette situation pourrait cependant être différente pour les ARV qui ont une utilisation plus restreinte et donc une durée de stockage plus longue, ou pour ceux sous une forme galénique beaucoup plus susceptible à l'instabilité. Ceci s'illustre à travers les résultats de Penzack et collaborateurs ⁴⁹ qui ont trouvé dans l'étude qu'ils ont menés sur la qualité des ARV génériques, que les gélules de Ritonavir qui étaient stockées à des températures ambiantes contrairement aux spécifications des fabricants ne présentaient pas un dosage conforme aux normes.

En ce qui concerne la qualité des médicaments, tous les ARV collectés dans cette étude étaient des produits pré qualifiés de l'OMS⁶², c'est-à-dire que ces médicaments étaient fabriqués dans des sites reconnus par l'OMS comme respectant un certain nombre de normes d'assurance qualité lors des procédures de fabrication.

Déjà dans l'étude menée en 2005 sur la qualité des ARV dans 07 pays africains, le Cameroun était le deuxième pays en termes de produits pré qualifiés avec 68 %, contre 32%, 33% et 34 % respectivement pour l'Ouganda, le Nigéria et la Zambie¹⁴.

Lors de l'inspection des comprimés, seuls les comprimés contenant l'association Lamivudine + stavudine d'un laboratoire pharmaceutique ont présentés une coloration non homogène. Cette coloration a été retrouvée sur tous les comprimés et dans toutes les boites collectées à travers les différentes régions pour les échantillons de ce Laboratoire. Par ailleurs, ces comprimés ont été conformes pour tous les tests auxquels ils ont été soumis ; ce qui laisse supposer que cette coloration serait plus liée aux procédés de fabrication qu'à une probable dégradation.

Les comprimés des 35 échantillons analysés ont présentés une uniformité de poids ainsi qu'une friabilité et une désintégration conformes aux normes de pharmacopée.

L'identification des différents principes actifs a été positive pour tous les échantillons de même que la teneur en ingrédient(s) actif(s) qui était conforme aux normes de la pharmacopée Américaine.

Ces résultats obtenus quant à la qualité des antirétroviraux concordent avec ceux de l'étude de l'OMS en 2005¹⁴ et ceux des études de Penzack et collaborateurs⁴⁹⁵¹ et Schuman et collaborateurs⁵⁰.

La bonne qualité des médicaments collectés dans notre étude pourrait s'expliquer : premièrement par le fait que tous ces produits étaient des produits pré qualifiés de l'OMS donc de source connue et sûre, deuxièmement par le fait que ces médicaments sont disponibles gratuitement dans des circuits formels de distribution, ce qui diminue fortement la probabilité d'avoir des médicaments contrefaits qui sont le plus souvent de mauvaise qualité et enfin troisièmement par le fait que la durée de stockage de ces produits était relativement courte.

CHAPITRE VI: Conclusions et Recommandations

Conclusions

Au terme de ce travail, il ressort les conclusions suivantes :

- L'existence d'insuffisances dans l'aménagement des locaux de stockage des ARV ;
- L'absence des thermomètres et des hygromètres dans la plupart des structures ;
- Le contrôle de la température et de l'humidité dans les locaux de stockage des ARV qui n'était pas pratique courante, même dans les structures qui disposaient des appareils permettant la mesure de ces paramètres.
- La conformité des 35 échantillons d'antirétroviraux collectés.

Recommandations :

En conséquence des limites et des résultats de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

- Que l'aménagement des locaux de stockage des ARV soit améliorée dans les différentes structures ;
- Que les thermomètres et hygromètres soient disponibles dans tous les locaux de stockage et que les températures et l'humidité relative soit contrôlées quotidiennement et de manière systématique .
- Que d'autres études sur la conservation et la qualité des ARV soient faites, dans un nombre plus important de régions et de structures ; et pour un nombre plus important de principes actifs.

CHAPITRE VII: Références bibliographiques

1. **Primo-Carpenter J, Mc Ginnis M.** Matrix of Drug Quality Reports in USAID-Assisted Countries by the U.S Pharmacopeia Drug Quality and Information Program. January 2007. Rockville, MD, USA: The United States Pharmacopeial Convention Inc., 2003 – 2007. URL : <http://www.usp.org/pdf/EN/dqi/ghcDrugQualityMatrix.pdf>
2. **Behrens .RH, Awad .AI, Taylor. RB.** Substandard and counterfeit drugs in developing countries. *Tropical Doct.* 2002; 32: 1-2.
3. **Shakoor O, Taylor RB, Behrens RH.** Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. *Trop. Med. Intl. Health* 1997; 2 : 839-845.
4. **United States Pharmacopeia Drug Qquality and Information Program.** A review of drug quality in Asia with focus on anti infective drugs. February 2004. Rockville. MD: U.S Pharmacopeia.
5. **Videau. J.Y.** La qualité des médicaments dans les pays les plus défavorisés. *Med Trop.* 2006 ; 66 : 533 -537.
6. **World Health Organization Regional Office for Africa.** Medicines regulatory authorities: Current status and the way forward. Report of the Regional Director. ARF/RC/56/11, 17 June 2006.
7. **Ondari .C, Maponga. C.** *The quality of antimalarials.* A study in selected African countries. WHO/EDM/PAR/2003.4. Geneva, Switzerland: WHO, 2003.
8. **République du Congo, Ministère de la Santé et de la Population.** Evaluation du secteur pharmaceutique au Congo. Juillet 2006.
9. **Alubo SO.** Death for sale: A study of drug poisoning in Nigeria. *Soc. Sci. Med.* 1995: 97-103.

10. **Taylor RB, Shakoore O, Behrens RH.** Drug quality, a contributor to drug resistance. *Lancet* 1995; 356: 122.
11. **Kumarasamy, Kartik. K V, Devaleenol.B, Poongulali.S, Mothi. S N, Suniti S.** Safety, Tolerability and Effectiveness of Generic HAART in HIV-Infected Children in South India. *Journal of Tropical paediatrics*.2008.
12. **Lima. VD, Hogg. RS, Harrigan. PR, Moore .D, Yip .B, Wood. E, Montaner .J .SG.** Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*,2007; 21: 685 –692.
13. **Counterfeit triple antiretroviral combination product (Ginovir 3D) detected in Cote d'Ivoire.** WHO QSM/MC/IEA.110, November 28, 2003. Bulletin d'Analyse N° 2003/U/NX/20391/M/ NC, Direction des Laboratoires et des Contrôles, (date de notification 11 juillet 2003) AFSSAPS.
14. **WHO Quality Assurance and Safety Medicines Policy and Standards.** Survey of the quality of antiretroviral medicines circulating in selected African Countries.2007 .*WHO/PSM/QSM/2007.9.*
15. **Comité National de Lutte contre le SIDA.** Vers l'accès universel aux traitements et soins en faveur des adultes et enfants vivant avec le VIH/SIDA au Cameroun. *Rapport de progrès N°11.* Septembre 2008.
16. **V Fattorusso , O Ritter .** Vademecum clinique : du diagnostic au traitement . 14^e ed.Paris : Masson ; 1995.p 6
17. **Traoure Abdoulaye Sayon.** Mise au point des méthodes d'identification et de dosage des médicaments antirétroviraux utilisés au Mali. *Thèse de Pharmacie.* Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie Mali. 2005,96p.

-
18. **Carine Mbadinga Mbadinga.** Contrôle de qualité de l'amodiaquine et de la quinine. *Thèse de Pharmacie.* Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie Mali. 2004,110p.
19. **Joël Keravec.** Assurance Qualité des Médicaments. Séminaire pour les Consultants Francophones - Gestion des Approvisionnements et des Stocks pour le VIH, la TB et le Paludisme. Dakar, Mars 2006.
20. **Kouonang Komguep Serge.** Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine. Thèse de Pharmacie. Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie Mali. 2005, 108p.
21. **A Le Hir.** Abrégés de Pharmacie galénique.6^e ed. Paris : Masson ; 1991. p : 87 – 94.
22. **Organisation Mondiale de la Santé.** Contrôle de qualité des médicaments essentiels dans les pays en développement : méthodes standardisées. Angers : Editions GEEP ; 1993.
23. **United States Pharmacopeia Drug quality and Information Program -WHO.** Ensuring the quality of medicines in Resource - limited countries: An operational guide. 2007. Rockville. MD: U.S Pharmacopeia.
24. **Videau. J.Y.** Accès pour tous aux médicaments de qualité. *Med .Trop* .2002 ;64. 396 – 400.
25. **Organisation Mondiale de la Santé.** Médicaments de qualité inférieure et contrefaits. Disponible à l'URL : www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/fr. consulté le 23 Août 2008.
26. **Barbureau. S.** La contrefaçon des médicaments: Un phénomène en pleine expansion. *Méd .Trop* .2006 ; 66 : 529 -532.

27. **OMS Programme d'action pour les médicaments essentiels.** Qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain : Etude analytique dans trois pays : Cameroun, Madagascar, Tchad. 1995. WHO/DAP/95.3.
28. **Kelesidis.T, Kelesidis.I, Rafailidis.P.I, Falagas.M.E.** Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60, 214-236.
29. **Phillips G.** World congress of pharmacy and pharmaceutical sciences: anticounterfeiting measures. *Pharm J* 2003; 271: 465.
30. **Basco. L.** Molecular epidemiology of malaria in Cameroon: quality of antimalarial drugs used for self-medication. *Am. J. Trop. Med. hyg.* 70, 2004: 245-250
31. **Candice Legris.** La contrefaçon des médicaments : Etude sur le marché illicite de Côte –d'ivoire. *ReMed.* N°31,2006 : 7 -10.
32. **Réseau médicaments et développement.** Qualité des médicaments génériques antituberculeux au Tchad. *REMED* .Paris :1996.
33. **Hogerzeil HV, de Goeje MJ, Abu R I.** Stability of essential drugs in Sudan. *Lancet* 1991; 338 : 754 – 755.
34. **Nazerali H, Hogerzeil HV.** The quality and stability of essential drugs in rural Zimbabwe: controlled longitudinal study. *BMJ* 1998; 317 : 512 – 513.
35. **Saville DJ.** Influence of storage on in vitro release of ibuprofen from sugar coated tablets. *Int . J. Pharm.* 224 : 39 – 49.
36. **A.N.J.A. de Groot, Vree. T B , Hogerzeil. H V, Walker. G J .** Stability of oral oxytocics in tropical climates. Results of simulation studies on oral ergometrine, oral methylegometrine, buccal ocytocin and buccal desamino-ocytocin. *WHO/DAP/94.13.*

37. **Centrale Humanitaire Medico-Pharmaceutique**. Fiche d'information libre pharmaceutique N°5. Juillet 1997.
38. **Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique**. Conservation des médicaments : stabilité et dates limites d'utilisation. Bulletin d'information N°7. Novembre 1999.
39. **Caroline Fonzo- christe, kuntheavy** . Stabilité et conservation des médicaments. HUG. Disponible à l'URL : http://www.hcuge.ch/Pharmacie/ens/conferences/cf_stabilite_stockage_bloc_op.pdf [consulté le 24 Octobre 2008].
40. **Jaranti. V. R.** Stability of drugs. Disponible à l'URL: <<<http://www.pharmapedia.com/ Stability Of Drugs>>>, consulté le 20 décembre 2008.
41. **John Snow Inc**. Deliver, USAID Information Center, OMS: Département Médicaments Essentiels et Politique Pharmaceutique (EDM). <<Principes directeurs applicables au stockage des médicaments essentiels et autres fournitures médicales>>, décembre 2003, p.43.
42. **Bruneton C**. Optimiser les activités de la pharmacie : Guide en organisation hospitalière dans les pays en développement, La Documentation Française, Novembre 2005, fiche technique n°13 : destruction des médicaments périmés ou inutilisables>>, p. 196.
43. **Groupe de travail Pharmaciens et VIH-SIDA de la Fédération Internationale Pharmaceutique**. Recommandations pour la gestion d'une pharmacie et la dispensation de médicaments antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Août 2008.

-
44. **Girard P.M., Katlama. C , Pialoux . G.** VIH.6^e éd. Paris : Doin, 2004, p 299 -326.
45. **Jahnke R.** Counterfeit medicines and the GPHF-minilab for rapid drug quality verification. *Pharm . Ind.* 2004. No 10.
46. **Apoola A., et al.** Self-medication with zidovudine that was not. *The Lancet* 2001, April 28; Vol 357
47. **James S.** Counterfeit drugs: Check Combivir, Serostim, Epogen. *AIDS Treatment News* 2001, May 31; issue 380. Available at: <http://www.aegis.com/pubs/atn/2002/ATN38003.html>.
48. **Ravinetto R.** Counterfeit ARVs in DRC. E- drug. Feb 11, 2004. Available from: <http://www.essentialdrugs.org/edrug>.
49. **Penzak. S R. , Acosta. E P , Turner. M , Tavel. J A, Masur. H.** Antiretroviral Drug Content in Products from Developing Countries. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:1317 – 1319.
50. **Schuman . M , Schneider. S, Omes. C, Wennig. R , Fundira. L , Tayari. J C , Arendt. V .** HPLC analysis of generic antiretroviral drugs purchased in Rwanda. *Bull. Soc. Sci. Méd* 2005; 3. 317- 325.
51. **Penzack .S, Acosta. E, Tavel .J, Masur .H.** Analysis of generic Nevirapine products in developing countries. *JAMA* 2003; 289 : 2648 – 2649.
52. **Marie louise ngoko.** Expérience du Cameroun dans l’approvisionnement des antirétroviraux. Disponible à l’URL : http://www.who.int/hiv/amds/capacity/eth3_cmr.pdf [consulté le 06 mars 2007].

53. **Kouanfack Charles**. Modalités de fonctionnement d'un centre de traitement agréé et d'une unité de prise en charge.
54. **Ministère de la Santé Publique, Direction de la lutte contre la maladie**. Paquets de services essentiels de prévention , soins et traitements du VIH/SIDA/IST au Cameroun. Le point en 2008.
55. **Jean Philippe**. Les méthodes statistiques en pharmacie et en chimie : Application à la recherche, à la production et au contrôle. Paris : Masson & CIE 1967, p 3.
56. **Chrichton.B**. Keep in a cool place: exposure of medicines to high temperatures in general practice during a British heatwave. J R Soc Med 2004; 97: 328 – 329.
57. **Praveen. K, Rajesh. K, Naresh .S , DB Anantha**. Temperature and humidity mapping and real time, short term, on site quality monitoring studies of four pharmaceutical formulations stored in Chemist retail outlets in Delhi. *Pharma Times* 2008; 40:13-15.
58. **D Dianganzi M'baya**. Inspection de la pharmacie, médicaments et plantes médicinales : synthèse de l'état des lieux de la gestion des médicaments dans les zones de santé couvertes par la centrale d'achat et d'approvisionnement des médicaments essentiels du bas Congo ouest. Rapport Ministère de la Santé , République Démocratique du Congo. Mars 2008.
59. **SOMDA. C**. Evaluation du système logistique de gestion des médicaments essentiels génériques dans la commune de Kpomassè(Bénin). Mémoire.2006 .90p.
60. **Hogerzeil. H V , Battersby. A , Srdanovic. V , Stjernstrom . N E** . Stability of essential drugs during shipment t the tropics. BMJ 1992; 304 : 210 – 212.
61. **Ballereau .F, Prazuck. T, Schrive. I, Lafleuriel M. T. , Rozec. D, Fisch. A, Lafaix . C**. Stability of essential drugs in the field : Results of a study conducted

over a two-year period in Burkina Faso. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1997; 57. 31-36.

- 62. WHO Prequalification Programme:** Access to quality control laboratories that meet recommended international norms and standards for the analysis of products in the Prequalification Programme. HIV/AIDS, malaria and tuberculosis products Version: 5th Edition. 9 January 2007. disponible à l'URL: http://mednet3.who.int/prequal/lists/PQ_QCLabsList.pdf [consulté le 20 janvier 2009]

Annexes

REPUBLIQUE DU CAMEROUN
Travail - Paix - Patrie

MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE

SECRETARIAT GENERAL

DIVISION DE LA RECHERCHE
OPERATIONNELLE EN SANTE

Tel : 77 64 49 18

www.minsante.cm / www.minsante.gov.cm
E-Mail : minsanterecherche@yahoo.fr

REPUBLIC OF CAMEROON
Peace - Work - Fatherland

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

SECRETARIAT GENERAL

DIVISION OF HEALTH
OPERATIONS RESEARCH

E-Mail : minsanterecherche@yahoo.fr

Yaoundé, le 05 SEPT 2008

LE MINISTRE

A

Mademoiselle Marie Paule NGONGANG,

Etudiante, FMSB; Tel. 77 64 49 18.

Objet : Autorisation Administrative de Recherche

Après examen du projet de recherche intitulé « Efficacité des médicaments antirétroviraux disponibles dans les structures de prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA au Cameroun, que vous avez introduit au nom de Pr. LOHOGUE PEIMY Julienne et Pr. KUABAN Christophe en qualité de superviseurs,

J'ai l'honneur de vous signifier l'Autorisation Administrative à démarrer cette recherche. Vous voudrez bien noter que la Division de la Recherche Opérationnelle en Santé est chargée du suivi de ce projet et devra être tenue informée des conclusions de vos activités de recherche prévues pour une durée de cinq mois (septembre 2008-janvier 2009).

Le Ministère se réserve par ailleurs le droit d'effectuer des missions de suivi évaluation administrative et éthique de la mise en œuvre du projet.

Copies :

DEM

DROS

Directeur Général p./LANACOME

DPSP, DPSEF, DPSPSO, DPSPNO,



André MABIAFOUDA

ANNEXE 4**FICHE D'ÉVALUATION DE LA CONSERVATION**

FICHE DE CONSERVATION N°

FICHES DE PRELEVEMENT N°

Centre :**Date :****Heure :****Le Local****Oui Non**

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Existe une pharmacie spécifique pour les ARV ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Le local de stockage est-il séparé du lieu de dispensation ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Le local est-il assez vaste pour contenir tous les produits ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Le local est-il en bon état ? absence de fissures, trous ou traces de dégâts liés à l'eau ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Le local est-il muni d'un plafond ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Ce plafond est-il en bon état ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Le local est-il bien rangé ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Le local est-il propre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Existe-t-il des traces d'insectes ou autres animaux nuisibles ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Le local est-il sécurisé ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Les équipements et leur état de marche

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Existe-t-il un thermomètre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Existe-t-il un hygromètre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Existe-t-il une courbe de température / humidité ? Est-elle à jour ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Existe-t-il un ventilateur ou un climatiseur ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Si oui, est-il(sont-ils) en marche ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Existe-t-il des armoires, des étagères ou des palettes ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Rangement des produits

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Existe-t-il des cartons/produits rangés à même le sol ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Les produits sont-ils en ordre sur les étagères/armoires ou dans les cartons ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Les produits sont-ils à l'abri de la lumière directe du soleil ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Les produits périmés sont-ils rangés séparément ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Les produits sont-ils classés First in/First Out ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Les produits sont-ils classés First expired/First Out ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Température et humidité relative dans le local

Température du local	max	min
Humidité relative	max	min

ANNEXE 4**FICHE DE COLLECTE DES ECHANTILLONS****FICHE DE PRELEVEMENT N° :****FICHE DE CONSERVATION N°**

JOUR : MOIS : ANNEE

CODE :

IDENTIFICATION DU SITE DE PRELEVEMENT

Province :

Ville :

Identification du site :

CTA : UPEC : Hôpital : Structure privée :

Distance du site par rapport au Centre :

IDENTIFICATION DE L'ECHANTILLON PRELEVE

Principe(s) actif (s):

.....
Nom commercial du produit :

Numéro de lot de l'échantillon du fabricant.....

Forme pharmaceutique

Comprimés Gélules Strop Ampoules

Nombre de comprimés / gélules contenus dans la boîte :

Autre à préciser.....

Dosage.....

Voie d'administration

Oral Intra musculaire Intra veineux Sous cutané autre

Type d'emballage

L'emballage est-il altéré ? Oui Non

Si oui, préciser l'anomalie.....

Date de fabrication :

Date de péremption :

Le médicament est-il périmé : Oui Non

Nom du Fabricant :

Pays d'origine :

Adresse complète du Fabricant : Oui Non

Autre

Conditions de stockage particulier pour

l'échantillon.....

Durée de conservation de l'échantillon :

ANNEXE**FICHE D'EVALUATION DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS**

Date _____ Heure _____

FICHE d'analyse N° _____ Fiche de Conservation N° _____ Fiche de collecte N° _____

Identification

CODE : _____

DCI : _____

Forme et dosage : _____

Conditionnement : _____

Laboratoire fabricant : _____

Lot N° : _____

Date de fabrication : _____

Date de péremption : _____

Origine : _____

Motif de l'analyse : _____

I- Contrôle de l'étiquette :

Les informations suivantes sont-elles disponibles ?

	OUI	NON
a- Nom du médicament :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b- Nom du ou des principe(s) actif(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c- Quantité du ou des principes actifs présents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d- Nombre de comprimés dans le récipient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e- Numéro de lot attribué par le fabricant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f- Date de péremption s'il y a lieu date de fab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g- Conditions particulières de conservation ou précautions à prendre lors de la manipulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h- Mode d'utilisation, avertissements et précautions d'emploi le cas échéant :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i- Nom et adresse du fabricant et éventuellement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Conclusion I : L'échantillon a-t-il une étiquette conforme Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Si Non, préciser l'anomalie _____

II - Éléments du conditionnement :

III- Caractères organoleptiques

Forme _____ Couleur _____

Odeur _____ Autres _____

Conclusion II : Les caractères organoleptiques sont-ils conservés Oui Non

Si non, préciser l'anomalie _____

ESSAIS**IV- Poids moyen et uniformité de poids****1-) Poids moyen**

- | | |
|-----------|-----------|
| 1. _____ | 11. _____ |
| 2. _____ | 12. _____ |
| 3. _____ | 13. _____ |
| 4. _____ | 14. _____ |
| 5. _____ | 15. _____ |
| 6. _____ | 16. _____ |
| 7. _____ | 17. _____ |
| 8. _____ | 18. _____ |
| 9. _____ | 19. _____ |
| 10. _____ | 20. _____ |

Poids moyen en mg : _____

Poids moyen en g : _____

2-) Uniformité de poids (+/- 5% du poids moyen)

Borne inférieure : poids moyen * 0,95

Résultat _____

Borne supérieure : poids moyen * 1,05

Résultat _____

Nombre de comprimés dont le poids ne respecte pas les limites : _____

Nombre de comprimés dont les limites sont en dehors de (+/- 10%) : _____

Conclusion III : Existe-t-il une uniformité de poids pour cet échantillon Oui Non

Si non, préciser l'anomalie _____

V- Caractères physiques**1-) Dimensions**

Comprimé oblong : Longueur _____ largeur _____ Epaisseur _____

Comprimé rond : Diamètre _____ Epaisseur _____

2-) Friabilité

Poids moyen avant le test (PAV) : _____

Poids moyen après le test (PAP) : _____

Perte = $(PAV - PAP / PAV) * 100$ soit une perte P = _____ % Norme maximale 1%**3-) Dureté**

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	Force moyenne en Kp
Force exercée en Kp												

Conclusion IV : Le médicament présente-t-il une anomalie des caractères physiques : Oui Non

Si Oui Préciser l'anomalie : _____

VI- Temps de désintégration (TD)

TD essai I = _____

TD essai II = _____

Normes :

Pour les comprimés : TD < _____

Pour les gélules : TD < _____

Conclusion V : Le temps de désintégration est-il conforme ? Oui Non **VII- Identification du principe actif :**

Méthode : Chromatographie sur Couche mince (CCM).

Plaque :

Eluant :

Solution :

Dépôt :

Parcours :

Détection : UV à 245 nm.

Conclusion VI : L'identification de la substance est-elle conforme ? Oui Non

Si non, préciser l'anomalie : _____

VIII- Dosage**Technique :** Spectrophotométrie**Milieu :****Prise d'essai I de l'échantillon :** mg**Prise d'essai II de l'échantillon :** mg**Prise d'essai de l'étalon :** mg

Densité optique de l'étalon :

Densité optique de la prise d'essai I :

Densité optique de la prise d'essai II :

- Calcul de la concentration en ingrédient actif

Application numérique : E1= mg/comprimés

E2= mg/comprimés

E = E1+ E2/2 = mg/comprimés soit %

Normes :

Conclusion VII : l'échantillon est-il conforme pour le dosage : oui non

Si non, préciser l'anomalie : _____

ANNEXE 7

APPAREILS DE MESURE ET APPAREILS DE LABORATOIRE



Thermo hygromètre Oregon Scientific® Modèle EMR812HGN



Balance Mettler PM 4000



Appareil à friabilité ERWEKA TAR



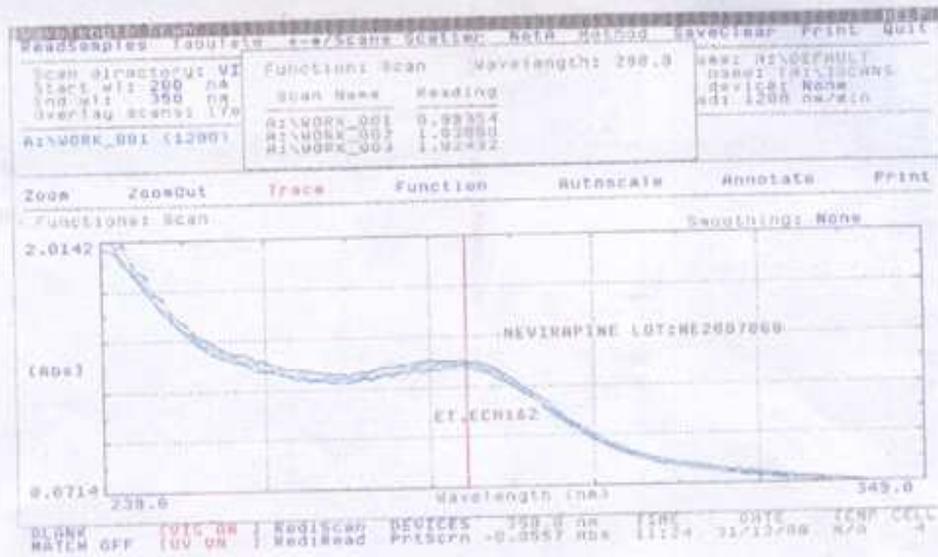
Appareil de test de dureté ERWEKA TBH



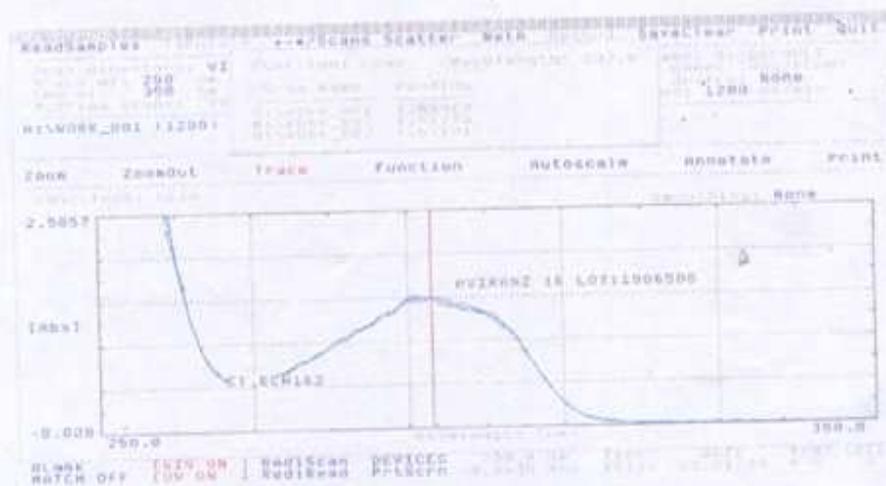
Appareil de désintégration Pharma Test®

ANNEXE

COURBES SPECTROPHOTOMETRIQUES DE QUELQUES ECHANTILLONS DOSES



Courbe spectrophotométrique d'un échantillon de Névirapine



Courbe spectrophotométrique d'un échantillon d'Efavirenz

ANNEXES



RANGEMENT DES ARV DANS UNE STRUCTURE INSPECTEE