

SOMMAIRE	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS.....	4
I. L’ulcère gastroduodénal.....	5
I.1. Définition et anatomopathologie	5
I.2. Physiopathologie.....	5
I.3. La sécrétion d’acide chlorhydrique.....	6
I.4. Les médicaments utilisés contre l’ulcère gastroduodénal.....	7
II. Le médicament : définitions	8
II.1. Le médicament	8
II.2. Le médicament générique	8
II.3. Les médicaments de qualité inférieure.....	9
II.4. Les médicaments falsifiés et contrefaits	9
III. Le contrôle de qualité des médicaments.....	10
III.1. Caractéristiques des comprimés	10
III.2. L’Agence du Médicament de Madagascar.....	11
III.3. Assurance et contrôle de qualité des médicaments	12

LISTE DES FIGURES

Pages

Figure 1: L'ulcère gastrique et ses facteurs d'agression	5
Figure 2: Mécanismes de stimulation et d'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique, de sécrétion des facteurs de protection et d'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS et cibles pharmacologiques des médicaments anti-ulcéreux (Tomlinson, E & Hafkenscheid, TL 1986)	7
Figure 3: Structure chimique développée de la cimétidine	15
Figure 4: Schéma d'un chromatogramme.....	29
Figure 5: Photos du spectrophotomètre UV GENESYS 10-S Thermo Scientific (A) et du bain à ultrasons ELMASONIC P180H (B).....	31
Figure 6: Photo de la balance analytique de précision KERN 770.14	36
Figure 7: Photos du testeur de désintégration ERWEKA ZT501 (A) et des accessoires (B).....	37
Figure 8: Différents problèmes gastriques rencontrés dans les cinq services de CHU-JRB et CHU-JRA et leurs prévalences respectives	39
Figure 9: Consommation de cimétidine (■) et d'oméprazole(■) en officine privée sur 5 sites à Antananarivo.....	40
Figure 10: Demande en cimétidine par rapport à celle en oméprazole et celle en pansements gastriques en automédication au comptoir (n=70).....	42
Figure 11: Répartition des symptômes justifiant l'automédication en cimétidine	42
Figure 12: Fréquence des symptômes chez les patients consommant la cimétidine en automédication	43
Figure 13 : Fréquence de prise de cimétidine en automédication.....	43

Figure 14: Durée du traitement par la cimétidine en automédication	44
Figure 15 : Principales raisons motivant l'automédication par la cimétidine	44
Figure 16: Conditionnement primaire des comprimés de cimétidine génériques (A : vue de face et B : vue de dos) (Source : auteur).....	46
Figure 17: Photos des chromatogrammes montrant les migrations des témoins (produit de référence) et des essais (Source : auteur).....	47
Figure 18: Chromatogrammes comparatifs des différentes concentrations de molécule de cimétidine de référence (90, 95 et 100%) et des solutions d'essai observés sous UV à 254nm (A et B) et après révélation à l'iode (A' et B')	49
Figure 19: Photo montrant les résidus de masses molles non palpables du lot L-386/15 (Source : auteur)	52
Figure 20 : Photo montrant les résidus de masses palpables du lot L-387/15 (Source : auteur)	53

LISTE DES TABLEAUX	Pages
Tableau I: Prévalence des problèmes gastriques chez les patients hospitalisés dans cinq services de CHU-JRB et CHU-JRA.....	38
Tableau II: Coût des traitements à la cimétidine générique et à l'oméprazole générique à Antananarivo.....	41
Tableau III: Caractéristiques des échantillons à l'examen visuel.....	45
Tableau IV: Dimensions des comprimés étudiés	46
Tableau V: Références frontales des échantillons comparées à celles des témoins	47
Tableau VI: Teneur en principe actif des lots des génériques de cimétidine étudiés dosée par spectrophotométrie UV.....	48
Tableau VII : Teneur en principe actif des lots L-385/15 et L-387/15 dosée par spectrophotométrie UV pendant le test de confirmation.....	49
Tableau VIII : Récapitulatif des résultats du contrôle d'uniformité de masse (n= 20)	50
Tableau IX: Résultats du test de confirmation de contrôle d'uniformité de masse pour le lot L-387/15(n=20 unités)	51
Tableau X: Temps de désagrégation des lots testés dans de l'eau distillée (n=6 unités).....	51
Tableau XI: Deuxième test de détermination du temps de désagrégation des lots L-387/15 et L-406/15 dans de l'eau distillée (n=12 unités)	52
Tableau XII: Récapitulatif des résultats des tests de contrôle qualité.....	54

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AGMED : Agence du Médicament de Madagascar

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Ar : Ariary

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CHU JRA : Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona

CHU JRB : Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana

DCI : Dénomination Commune Internationale

HCl : Acide Chlorhydrique

IMRA : Institut Malgache de Recherches Appliquées

IPPs : Inhibiteurs de Pompe à Protons

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

qsp : Quantité suffisante pour

SCR : Substance Chimique de Référence

UGD : Ulcère gastroduodénal

INTRODUCTION

L'ulcère est un problème de santé multifactoriel qui touche une grande partie de la population mondiale. Chaque année, il affecte plus de 4 millions de personnes dans le monde dont 10 à 20% rencontrent des complications allant jusqu'à la perforation gastrique (2 à 14% des cas d'ulcère) et sa mortalité peut varier de 10% à 40% des cas [1]. Ses principaux facteurs étiologiques incluent l'utilisation anarchique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le tabagisme, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) et un régime fortement élevé en sel [2]. Tous ces facteurs ont en commun qu'ils affectent la sécrétion acide de la muqueuse gastrique.

Les symptômes cliniques ne sont pourtant pas suffisants pour diagnostiquer l'ulcère et des examens endoscopiques sont nécessaires pour le confirmer [3]. Ces examens étant invasifs et très coûteux, le traitement médicamenteux est plus fréquemment prescrit. Le choix de la thérapie médicamenteuse est basé sur de multiples facteurs, notamment l'efficacité et la sécurité du produit, mais surtout la sévérité des symptômes du patient et les risques de complications. Dans cet arsenal thérapeutique, deux grandes classes se démarquent : les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine (anti-H₂) dont la cimétidine et les inhibiteurs de pompe à protons (IPPs) dont l'oméprazole [4].

De nos jours, les services d'accès aux soins sont devenus plus coûteux et les aides dans le domaine de la santé ne sont pas très disponibles, surtout dans les pays en voie de développement. L'automédication devient un choix évident de service de santé pour la majorité de la population. Les consommateurs veulent jouer un rôle important dans le maintien de leur propre bonne santé et se sentent compétents pour gérer les affections chroniques non compliquées et les maladies récurrentes après un ancien diagnostic médical et quelques conseils de professionnels de santé, c'est souvent le cas dans les symptômes d'ulcère et l'utilisation des anti-H₂ [5]. Leur fourchette de prix étant bien moins coûteuse que celle des IPPs, leur utilisation en automédication pour tous les types de douleurs gastriques est bien souvent justifiée.

Afin d'éviter les potentiels risques associés à l'automédication, la qualité des produits dispensés doit être assurée. La qualité des médicaments est définie comme « la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l'activité et à l'acceptabilité du produit » [6]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé

(OMS), 1% des médicaments qui circulent dans les pays développés sont des contrefaçons mais ce ratio peut atteindre 10 à 15% dans les pays émergents et 30% dans les pays en développement ; ce qui peut engendrer des conséquences sanitaires graves comme l'accroissement de la morbidité et de la mortalité, ainsi que la perte de confiance de la population dans les médicaments et les soins médicaux [7]. Cette contrefaçon peut concerner les médicaments de marque déposée comme les produits génériques. Presque 10% des produits contrefaits traitent les problèmes gastro-intestinaux selon les données de l'OMS [8]. A Madagascar, une étude a démontré un taux de non-conformité de 20% sur un échantillon de 107 produits médicamenteux, dont plus de 60% de sous-dosage [9]. La circulation de médicaments de mauvaise qualité, mal fabriqués ou contrefaits représente une menace permanente pour la santé publique. De ce fait, les médicaments et les produits pharmaceutiques circulant sur le marché doivent répondre à des critères de qualité, d'efficacité et de sécurité très stricts.

Notre étude se place alors dans ce sens. L'automédication occupe une place importante sur le marché médicamenteux malgache, et l'ulcère, principalement à *H. pylori*, a une prévalence de 82% chez l'adulte [10]. Les génériques de cimétidine sous forme de comprimé disponibles sur le marché que la population utilise en automédication répondent-ils aux normes de qualité requises ? Notre objectif principal est d'évaluer la qualité chimique et pharmacotechnique des génériques à base de cimétidine vendus sur le marché d'Antananarivo afin de prévoir une action corrective en cas de non-conformité, et de pouvoir orienter les conseils pharmaceutiques sur ce produit en cas de demande en automédication. Les objectifs spécifiques sont d'évaluer la consommation de cimétidine par rapport à l'oméprazole, d'évaluer la qualité de ces génériques à base de cimétidine par rapport aux recommandations de Pharmacopées et de maîtriser les différentes techniques physico-chimiques utilisées dans le contrôle de qualité des médicaments.

Pour ce faire, trois parties seront mises en exergue. Tout d'abord, nous verrons quelques rappels sur cette pathologie, les médicaments et leur contrôle de qualité et la cimétidine. Puis, une deuxième partie sera consacrée aux méthodes et résultats de l'étude. Et enfin, une troisième partie montrera les discussions faisant suites aux résultats avant de conclure par rapport à nos objectifs.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

I. L'ulcère gastroduodénal

I.1. Définition et anatomo-pathologie

L'ulcère gastroduodénal (UGD) se définit comme une perte de substance de la paroi gastrique ou duodénale atteignant en profondeur la musculeuse, sans tendance à se cicatriser [11]. Elle se différencie des érosions qui sont des lésions limitées à la muqueuse et des ulcérasions qui atteignent la sous-muqueuse sans la dépasser. La figure 1 illustre la perforation de la paroi gastrique et ses facteurs d'agression.

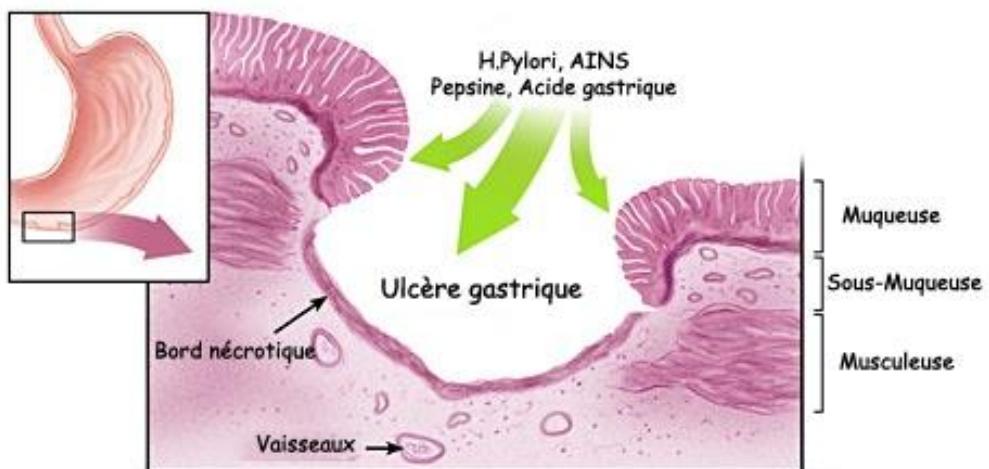


Figure 1: L'ulcère gastrique et ses facteurs d'agression

I.2. Physiopathologie

L'ulcère duodénal ou gastrique résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression (sécrétions acide et peptique) et les facteurs de défense (mucus, épithélium de surface, vascularisation muqueuse) en un point précis de la muqueuse.

La barrière muqueuse a une composante pré-épithéliale constituée par le mucus et la sécrétion de bicarbonate et de phospholipides, épithéliale formée par les cellules de surface et sous-épithéliale assurant le flux sanguin muqueux. Les prostaglandines, synthétisées en permanence dans la muqueuse, stimulent ces mécanismes de protection.

Il est généralement admis que dans l'ulcère duodénal, le facteur dominant est l'agression chlorhydro-peptique alors que dans l'ulcère gastrique, c'est l'altération de la muqueuse gastrique [11].

Les facteurs d'agression sont principalement la production d'acide chlorhydrique, la pepsine, la présence d'*H. pylori* et les AINS, tandis que les facteurs de défense sont la sécrétion de mucus, de bicarbonates, les prostaglandines et le renouvellement épithéial.

I.3. La sécrétion d'acide chlorhydrique

La gastrine, l'acétylcholine et l'histamine sont les médiateurs de la sécrétion d'acide gastrique [12].

La régulation périphérique de la sécrétion d'acide gastrique est initiée par la libération de la gastrine par les cellules G. La gastrine stimule ensuite le récepteur cholécystokinine de type 2 ou CCK₂ qui est un récepteur couplé à la sous unité Gq à l'origine d'un influx calcique. L'augmentation de la concentration intracellulaire en Ca²⁺ entraîne la libération d'histamine au niveau des cellules enterochromaffineslike (ECL) et l'activation de la pompe à protons et l'activation concomitante des ions Cl⁻ disponibles au niveau de la cellule pariétale. L'histamine libérée par les cellules ECL se lie au récepteur H₂ histaminique, entraînant une séquence de signalisation aboutissant à l'activation de la pompe à proton H⁺/K⁺-ATPase par phosphorylation, à l'origine de la sécrétion d'acide gastrique. L'acétylcholine, en activant le récepteur muscarinique M₁ couplé avec Gq également, provoque les mêmes mécanismes. Par contre, la prostaglandine E₂ en se fixant sur son récepteur EP₃ qui est couplé avec la sous unité Gi, inhibe la libération d'histamine par les cellules ECL et la production d'AMPc nécessaire à la phosphorylation de la pompe. Ces différentes voies de stimulation et d'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique sont montrées sur la figure 2.

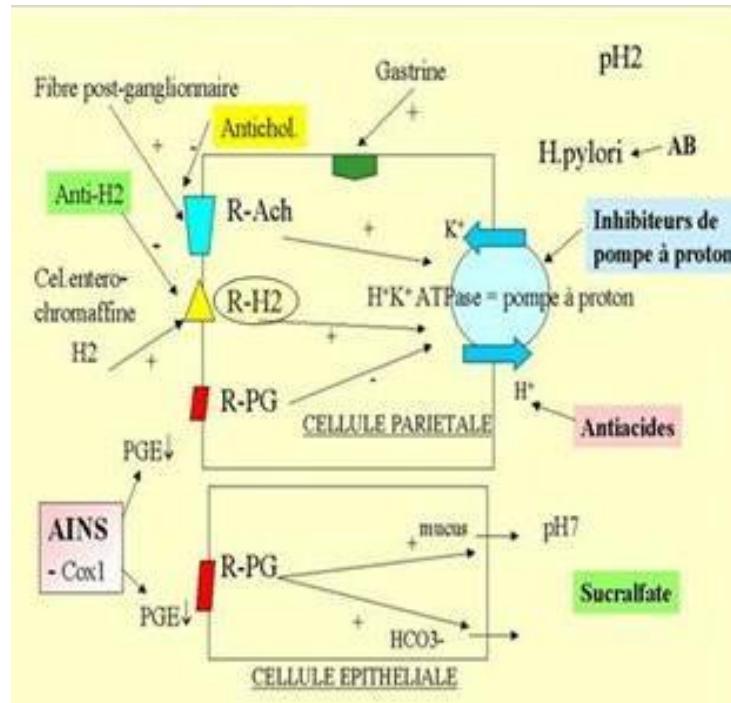


Figure 2: Mécanismes de stimulation et d'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique, de sécrétion des facteurs de protection et d'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS et cibles pharmacologiques des médicaments anti-ulcériens (Tomlinson, E & Hafkenscheid, TL 1986)

I.4. Les médicaments utilisés contre l'ulcère gastroduodénal

Le traitement médical dans la thérapie contre l'ulcère gastroduodénal a principalement pour but de soulager les symptômes, de guérir l'ulcère et d'éviter les récidives [13].

On trouve différentes catégories des médicaments qui sont :

- Les anti-sécrétoires comme les inhibiteurs de pompe à protons, les antihistaminiques anti-H₂, les anti-M₁ et les anti-gastrinergiques
- Les antibiotiques visant à éradiquer *H. pylori* comme l'amoxicilline, la ciprofloxacine et la clarithromycine
- Les antiacides
- Les protecteurs de la muqueuse comme les analogues de prostaglandines et le sucralfate

Les différentes cibles pharmacologiques des médicaments contre l’ulcère sont montrées sur la figure 2.

II. Le médicament : définitions

II.1.Le médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l’égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l’homme ou à l’animal en vue d’établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques [14].

II.2.Le médicament générique

On entend par médicament générique, tout médicament préparé à l’avance, commercialisé sous une dénomination commune internationale (DCI), dont le ou les principes actifs ne sont plus ou ne sont pas protégés par un brevet. Sa composition et sa forme galénique, sa sécurité d’utilisation, sa voie d’administration et sa qualité sont identiques à celle de la spécialité innovante. Sa concentration en principes actifs est identique, sa marge thérapeutique aussi large et sa bioéquivalence avec un produit de référence ont été démontrées [15]. A l’expiration du brevet protégeant le médicament princeps, ce dernier tombe dans le domaine public et des « copies » de ce médicament peuvent être développées par les entreprises pharmaceutiques. Ces copies doivent avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que la spécialité de référence et la même forme pharmaceutique. Leur bioéquivalence doit être prouvée et leur autorisation de mise sur le marché repose sur la même méthode d’évaluation que celle appliquée à l’ensemble des médicaments par l’entité responsable selon les pays (Exemple : Agence du Médicament de Madagascar). Toutes les données permettant d’évaluer et de garantir leur qualité, leur efficacité et leur sécurité d’emploi doivent être fournies par l’entreprise pharmaceutique en vue de l’obtention de l’AMM.

Le prix du médicament générique est habituellement moins élevé que celui du princeps, le laboratoire pharmaceutique responsable de la commercialisation du médicament original ayant préalablement couvert l'ensemble des frais nécessaires à la recherche et au développement.

Leur contrôle de qualité répond aux exigences des référentiels validés ou des techniques proposées par le laboratoire fabricant.

II.3.Les médicaments de qualité inférieure

On entend par médicaments de qualité inférieure des produits dont la composition et les principes de fabrication ne répondent pas aux normes scientifiques et qui sont par conséquent inefficaces et souvent dangereux pour le patient. La qualité inférieure peut être le résultat d'une négligence, d'une erreur humaine, de ressources humaines et financières insuffisantes ou de contrefaçon [16].

II.4.Les médicaments falsifiés et contrefaits

On entend par médicament falsifié tout médicament comportant une fausse présentation de :

- Son identité (emballage, étiquetage, nom, composition, dosage)
- Sa source (fabricant, pays de fabrication, pays d'origine ou titulaire de son autorisation de mise sur le marché)
- Son historique (dossiers d'autorisation, d'enregistrement, documents relatifs aux circuits de distribution)

Les médicaments falsifiés peuvent présenter un sous dosage en principe actif ou un surdosage, voire une absence de principe actif [17].

On entend par médicament contrefait un médicament délibérément et frauduleusement étiqueté pour tromper sur son identité et/ou son origine.

La contrefaçon peut concerner aussi bien les spécialités que les génériques. Parmi les produits contrefaits, il y a ceux qui contiennent les principes actifs corrects,

erronés, sans principes actifs, à des doses trop faibles ou trop fortes ou sous des conditionnements falsifiés.

Les médicaments contrefaits sont illégaux et peuvent être à l'origine d'échecs thérapeutiques, pouvant entraîner jusqu'à la mort des utilisateurs [17].

III. Le contrôle de qualité des médicaments

III.1. Caractéristiques des comprimés

III.1.1. Définition

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression d'un volume constant de particules ou d'agrégats obtenus par des méthodes de granulation [18] ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation pour avoir des comprimés lyophilisés et peuvent être enrobés ou non. Lors de la fabrication des comprimés, des mesures ont été prises pour obtenir un produit présentant une résistance mécanique suffisante pour ne pas s'effriter ou se briser lors de manipulations ou d'étapes de production ultérieures.

Les comprimés sont généralement destinés à la voie orale mais des préparations pour d'autres applications alternatives, comme les implants, les comprimés pour solutions injectables, les comprimés vaginaux sont aussi disponibles dans cette présentation [19].

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes, et les bords biseautés. Ils peuvent porter des traits de sécabilité, un sigle ou une autre marque [19].

Plusieurs catégories de comprimés pour administration par voie orale peuvent être distinguées :

- Les comprimés non enrobés
- Les comprimés enrobés
- Les comprimés effervescents

- Les comprimés solubles
- Les comprimés dispersibles
- Les comprimés oro-dispersibles
- Les comprimés gastro-résistants
- Les comprimés à libération modifiée
- Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale
- Les lyophilisats oraux.

III.1.2. Les comprimés non enrobés

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds, de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules.

Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs [18].

III.2. L'Agence du Médicament de Madagascar

L'Agence du Médicament de Madagascar (AGMED) est un établissement public à caractère administratif, créé en 1998. La principale mission de l'AGMED est d'assurer la qualité des médicaments fournis à la population dans les secteurs public et privé à Madagascar.

Ses principales fonctions sont énoncées dans l'article 4 du Décret n° 2010-0960 du 30 novembre 2010 [20] qui consistent à :

- L'enregistrement des médicaments et autres produits de santé dans le but de leur octroyer une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) à Madagascar ;
- La gestion démographique pharmaceutique ;
- L'inspection des activités pharmaceutiques sur le territoire national dans les domaines public, privé et associatif ;

- Le contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques à enregistrer et commercialisés à Madagascar ;
- Le suivi de la pharmacovigilance

Entre autres, elle assure également le secrétariat permanent du Comité d’Ethique auprès du Ministère de la Santé, l’enseignement de la Pharmacie et la formation au bon usage des médicaments.

III.3. Assurance et contrôle de qualité des médicaments

La norme ISO 8402 définit l’assurance qualité comme « un ensemble d’activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoins pour donner la confiance appropriée en ce qu’une entité satisfera aux exigences pour la qualité » [21]. Dans l’industrie pharmaceutique, elle est définie comme « un ensemble de mesures prises dans la recherche et le développement, le contrôle de la qualité, la production, l’entreposage, la distribution ainsi que l’information destinée aux médecins et aux malades » [22].

L’assurance qualité des médicaments a pour but de garantir la qualité des médicaments distribués à la population.

Le contrôle de qualité des médicaments permet de déceler toute éventuelle anomalie ou dommage, que ce soit dans l’aspect extérieur, la composition ou les caractères pharmacotechniques pouvant conclure à une contrefaçon ou falsification du produit impactant sur son efficacité et son innocuité. Ces tests permettent aux organismes responsables de déclarer la conformité ou non du médicament par rapport aux monographies des pharmacopées de référence, déclarant ainsi sa capacité à la consommation publique [23].

Le jugement de la qualité des médicaments est basé sur un ensemble de paramètres subjectifs non-mesurables et objectifs mesurables qui doivent cependant répondre aux normes exigées par les différentes pharmacopées. Ces normes de qualité se composent d’un ensemble de critères associés à des méthodes d’analyse évaluant l’identité des médicaments et des matières premières qui démontrent principalement l’innocuité et l’efficacité des médicaments [24]. En effet, une qualité garantie et le

maintien de cette qualité tout au long des différentes étapes de distribution du médicament jusqu'à son utilisateur final doivent être primordiaux [25].

III.3.1. Caractéristiques des médicaments

Selon les différentes pharmacopées, les caractéristiques les plus importantes pour établir la qualité des médicaments sont l'identité, la pureté, l'activité, l'uniformité, la biodisponibilité et la péremption [26].

Le principe actif, les excipients et les éventuels adjuvants déclarés doivent être présents dans le produit pour confirmer son identité et la forme pharmaceutique doit être celle déclarée sur l'emballage.

L'activité du médicament est due au principe actif. Ce dernier doit avoir une action thérapeutique confirmée à celle déclarée sur l'étiquette du produit. Lorsque le médicament contient plusieurs principes actifs, cette information doit être mentionnée sur l'étiquette.

La biodisponibilité d'un médicament est représentée par la mesure de la fraction d'une dose administrée qui atteint effectivement la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. C'est un paramètre important qui permet de comparer deux médicaments contenant le même principe actif et un critère primordial de conformité des génériques par rapport à la spécialité de référence.

La qualité d'un médicament peut être aussi jugée sur l'uniformité de sa forme pharmaceutique. En effet, la couleur, la forme, la taille et le poids ne doivent pas varier dans un même lot (intra-lot) ou d'un lot à un autre (inter-lot).

La date de péremption est aussi une caractéristique importante qui doit figurer explicitement sur tout médicament.

III.3.2. Contrôle des paramètres non mesurables

Le contrôle des paramètres non mesurables évalue les caractères subjectifs des médicaments. Ils ne sont pas quantifiables par des méthodes analytiques mais sont appréciés par les sens de l'observation.

L'aspect extérieur du médicament, sa couleur, son odeur sont des critères qui peuvent traduire de sa qualité et de son intégrité.

On y évalue aussi les caractères organoleptiques du médicament dont les changements peuvent informer sur la falsification et/ou la contrefaçon du produit ; l'effritement des comprimés, une surface rugueuse au lieu d'être lisse, des brisures sur les bords peuvent susciter des doutes sur la qualité des comprimés concernés. Ces tests renseignent aussi sur d'éventuels signes d'altération dus à de multiples expositions (air, chaleur, lumière, humidité) nuisibles au principe actif [23-27].

III.3.3. Contrôle des paramètres mesurables

Le contrôle des paramètres mesurables est basé sur des critères objectifs appréciables par des tests et méthodes analytiques exprimés dans des conditions d'examens spécifiées.

Les épreuves les plus utiles pour l'évaluation concernent l'identité du ou des principes actifs, la pureté, la concentration du ou des principes actifs et le comportement du médicament. Selon la nature de la substance, ces méthodes peuvent se baser sur des réactions chimiques, physiques ou biologiques se référant aux normes des pharmacopées [23-27].

IV. La cimétidine

IV.1. Propriétés chimiques

La cimétidine ou N-cyano-N'-methyl-N''-[2-[(5-methyl-1-H-imidazol-4-yl)-methyl]-thio]-ethyl]-guanidine a comme formule brute C₁₀H₁₆N₆S et sa masse moléculaire est de 252,34 g.mol⁻¹. Sa formule développée est donnée sur la figure 3. Son pKa est de 6,8 [28].

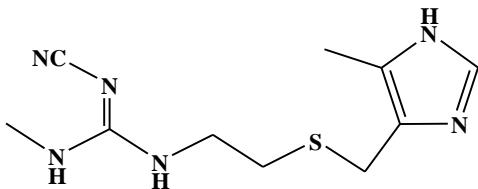


Figure 3: Structure chimique développée de la cimétidine

IV.2. Propriétés pharmacologiques

La cimétidine est un antagoniste des récepteurs histaminiques de type H₂. Les antagonistes des récepteurs H₂ inhibent la production d'acide par compétition réversible sur les récepteurs H₂ de l'histamine sur la membrane baso-latérale des cellules pariétales. Cette inhibition compétitive est à l'origine de ses effets thérapeutiques.

La cimétidine inhibe donc la sécrétion d'acide gastrique. Elle est principalement utilisée dans le traitement de l'ulcère peptique mais elle est moins efficace que les inhibiteurs de pompe à protons. Elle supprime la sécrétion acide quotidienne de 70%. Elle réduit la sécrétion basale et nocturne de l'acide gastrique et entraîne une réduction du volume et du taux d'acide gastrique libéré en réponse aux stimuli déclenchés par la nourriture, la caféine, l'insuline ou la pentagastrine, le facteur prépondérant à l'origine de l'ulcère duodénal étant le niveau d'acidité nocturne [29].

La cimétidine est largement soluble dans l'eau. Elle est absorbée par le tractus gastro-intestinal et son absorption peut être retardée par l'alimentation. Elle est administrée 3 à 4 fois par jour. Après administration par voie orale, 60 à 70% de la dose ingérée sont rapidement absorbés et 15 à 20% sont liés aux protéines plasmatiques. Son métabolisme est hépatique et elle est principalement éliminée par voie urinaire (70% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines en grande partie non-métabolisés). La cimétidine a un temps de demi-vie de 2h [30].

La dose quotidienne maximale administrable ne doit pas excéder les 2,4g de cimétidine, mais la dose usuelle est de 800mg. Une dose de 200mg de cimétidine entraîne dès la première heure une chute de l'acidité gastrique basale, l'effet se

prolongeant au-delà de 1h30. Une dose de 400mg inhibe la sécrétion acide nocturne pendant 8h [30].

Elle franchit la barrière placentaire et est excrétée dans le lait. Le rapport concentration lait/plasma est de 1,7.

Elle exerce à fortes doses chez l'animal un faible effet anti-androgénique et chez l'homme, un blocage au niveau des récepteurs androgéniques périphériques a été évoqué [28].

IV.3. Indications

La cimétidine est indiquée pour le traitement de l'ulcère duodénal ou gastrique évolutif et entraîne une cicatrisation endoscopique dans 60 à 80% des cas après 4 semaines et dans 90 à 95% des cas après 6 à 8 semaines. Elle est aussi utilisée en prévention des récidives d'ulcère gastroduodénal chez les patients non-infectés par *H. pylori* ou chez lesquels l'éradication de ce germe n'a pas été possible, mais encore en cas d'ulcère gastroduodénal causé par le stress ou d'origine médicamenteuse, en cas d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien. A forte dose, elle est indiquée dans le traitement des syndromes de Zollinger-Ellison [28].

IV.4. Contre-indications

Les contre-indications concernent les cas d'hypersensibilité connue à la cimétidine, la prise de carvédilol (augmentation des concentrations plasmatiques de carvedilol), de phénitoïne, de carmustine et de lomustine (cytotoxiques alkylants) entraînant une toxicité médullaire accrue [28].

IV.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents à la prise de cimétidine sont les affections gastro-intestinales, principalement la diarrhée et les affections du système nerveux, principalement les céphalées et les vertiges. Des effets plus rares comme

affectant le système endocrinien (impuissance, gynécomasties et galactorrhées), le système hépatobiliaire, immunitaire et rénale sont aussi mentionnés [28].

IV.6. Interactions médicamenteuses

Elle inhibe plusieurs iso-enzymes du cytochrome P450 comme 2C19 et peut interférer avec les médicaments métabolisés par ce système. La cimétidine peut être à l'origine de l'augmentation de la concentration plasmatique des autres médicaments, surtout ceux à marge thérapeutique étroite, métabolisés par cette voie, majorant ainsi leurs effets indésirables ou leur toxicité [28].

IV.7. Les médicaments à base de cimétidine ayant une AMM à Madagascar

Le TAGAMET®, spécialité de référence à base de cimétidine ayant été retiré du marché, les médicaments à base de Cimétidine qui possèdent une AMM à Madagascar sont tous des génériques.

DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS

I. Méthodes

I.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective dans sa première partie et évaluative et comparative de la qualité chimique et pharmacotechnique des génériques à base de cimétidine comprimés vendus à Antananarivo dans sa deuxième partie.

I.2. Cadre de l'étude

Des enquêtes ont été nécessaires avant la réalisation des tests sur paillasse afin de justifier notre étude. Elles visent surtout à évaluer la consommation de cimétidine comprimés sur le marché d'Antananarivo. Elles ont été réalisées auprès des officines privées consentantes à la récolte des données.

Les travaux de laboratoires ont été faits au sein de l'Agence de Médicament de Madagascar (AGMED), au laboratoire du Département Pharmacie de la Faculté de Médecine de l'Université d'Antananarivo et au sein de l'Institut Malagasy de Recherches Appliquées (IMRA).

I.3. Période et durée de l'étude

L'étude a débuté au mois de mars 2015 et s'est terminé au mois de mars 2016. La durée de l'étude est de 13 mois.

I.4. Population de l'étude

La population de l'étude est constituée par les génériques à base de cimétidine sur le marché d'Antananarivo.

La population cible est constituée par les génériques de cimétidine entrant sur le marché malgache et la population source est constituée par les génériques de cimétidine forme orale, comprimés, retrouvés dans la plupart des pharmacies privées d'Antananarivo, chez la centrale d'achats SALAMA et au niveau du marché illicite de médicaments.

I.5. Echantillonnage

Pour la réalisation de notre étude, divers lots de cimétidine ont été sélectionnés au hasard selon un mode d'échantillonnage aléatoire simple :

- Un lot provient d'un renouvellement d'AMM auprès de l'Agence du Médicament de Madagascar (contrôle pré-AMM) :
 - o Lot n° 140679 : cimétidine 400mg comprimés DESKA PHARMA et périmé le 06/2017
- Un lot a été acheté auprès du marché illicite de médicaments à Ambohipo (contrôle post-AMM) :
 - o Lot n° 141104 : cimétidine 400mg comprimés NCPC et périmé le 11/2018
- Un lot provient des tests de contrôle-qualité semestriel de la Centrale d'Achats de médicaments essentiels génériques SALAMA (contrôle post-AMM)
 - o Lot n° 140858: cimétidine 200mg comprimés DESKA PHARMA et périmé le 08/2017
- Deux lots différents ont été prélevés auprès d'officines privées (contrôle post-AMM) :
 - o Lot n° 150475 : cimétidine 400mg comprimés DESKA PHARMA et périmé le 04/2018
 - o Lot n° 150512: cimétidine 400mg comprimés NCPC et périmé le 05/2019

Notre étude n'a concerné que les génériques à base de cimétidine, sous forme de comprimé, disponibles sur le marché durant la période de ladite étude, la spécialité de référence n'ayant plus d'AMM à Madagascar.

Les critères d'inclusion retenus sont :

- Lot non périmé
- Forme orale en comprimés
- Références disponibles sur le marché

Le seul critère d'exclusion a été la date de péremption.

Avant tout test de contrôle réalisé dans le service Contrôle Qualité, chaque référence doit être enregistrée dans la base de données de l'AGMED.

Pour ce faire, un numéro spécifique, par ordre de traitement du dossier au sein du service, a été attribué à chaque lot étudié qui lui servira d'identité tout au long de l'étude, détaillé ci-après : L – 256/15, L – 385/15, L – 386 /15, L – 387/15, L – 406/15.

Pour des raisons de confidentialité des résultats, les correspondances entre les numéros d'enregistrement et les numéros des lots ne peuvent pas être publiées ici.

I.6. Matériels

I.6.1. Enquêtes sur la consommation de cimétidine à Antananarivo

Avant la réalisation de notre étude et pour sa justification, des enquêtes ont été réalisées concernant :

- La prévalence des problèmes gastriques en milieu hospitalier, afin de situer de manière non-exhaustive la situation de la population malgache par rapport aux affections touchant l'estomac ;
- Le taux d'utilisation de la cimétidine par rapport aux IPPs en ambulatoire, afin d'évaluer la consommation de cimétidine sur le marché ;
- Les raisons de cette utilisation de cimétidine qui n'est pourtant pas le traitement de première intention de l'ulcère.

I.6.1.1. Etude de la prévalence des problèmes gastriques en milieu hospitalier

Objectif

La réalisation de cette étude avait pour but de connaître la prévalence des affections gastriques les plus fréquentes avec ou sans risque de complications dans la

population de la capitale afin d'évaluer la place de l'ulcère dans les pathologies touchant les malgaches.

Matériel

Cette étude a été réalisée à l'aide de fiche d'enquête (Cf. ANNEXE 1) remplie au sein des différents services cliniques des hôpitaux CHU JRA et CHU JRB.

Méthode

La fiche d'enquête a été remplie à partir des dossiers des patients hospitalisés dans le service en question.

L'enquête a été réalisée dans cinq services, ayant accepté la récolte des données dans les dossiers de leurs patients, répartis dans les deux centres hospitaliers universitaires choisis pendant une période de six semaines, à partir de mars 2015 :

- Le service Cardiologie du CHU JRB
- Le service Gastroentérologie du CHU JRB
- Le service Dermatologie du CHU JRB
- Le service Pavillon spécial B du CHU JRB
- Le service Oncologie du CHU JRA

Ces services ont été sélectionnés pour l'existence parmi leurs patients des cas de problèmes gastriques. Ont donc été pris en compte dans les résultats tous les dossiers patients contenant un symptôme de problème gastrique susceptible d'être traité par un anti-H₂ ou un IPPs.

Tous les symptômes digestifs pouvant être en rapport avec l'ulcère et le nombre de cas pour chaque symptôme ont été notés. Ces chiffres ont ensuite été comparés au nombre total de patients dans le service au moment de l'étude.

I.6.1.2. Taux d'utilisation de la cimétidine par rapport à l'oméprazole

Objectif

Cette étude avait pour but d'évaluer la consommation de la cimétidine par rapport à l'oméprazole, molécule de référence utilisée pour le traitement de l'ulcère [4].

Matériel

Les données statistiques des mouvements de vente de la cimétidine en détails et du générique d'oméprazole en détails, de même fourchette de prix que la cimétidine vendue ont été utilisées pour cette enquête.

Méthode

Plusieurs demandes de récoltes de données ont été déposées dans diverses officines dans les zones industrielles, les zones commerciales et auprès des pharmacies de quartiers et les données ont été recueillies auprès des officines consentantes à la récolte des mouvements de vente de ces deux produits.

Les mouvements de vente des génériques de cimétidine ainsi que ceux du générique d'oméprazole ayant à la même valeur de prix ont été récoltés du 01 janvier 2015 au 31 janvier 2016, soit une période de 13 mois.

I.6.1.3. Coût des traitements

Principe

Cette enquête s'est basée sur la cotation du prix d'un traitement efficient par la cimétidine par rapport à celui de l'oméprazole.

Matériel

Nous nous sommes servis des prix des comprimés de cimétidine et d'oméprazole par plaquette de 10 comprimés vendus sur le marché d'Antananarivo.

Méthode

Nous avons fait la comparaison des prix récoltés.

I.6.1.4. Automédication par la cimétidine

Principe

Les principales raisons de consommation en automédication de la cimétidine ont été évaluées.

Matériel

Une fiche d'enquête a été utilisée pour cette évaluation (Cf. ANNEXE 2).

Méthode

Les données ont été récoltées à partir de questionnaires posés à toute personne se présentant au comptoir pour une demande spontanée de cimétidine ou autres produits traitant les douleurs gastriques.

I.6.2. Contrôle de qualité des génériques à base de cimétidine

I.6.2.1. Contrôle des paramètres non mesurables

Le contrôle des paramètres non mesurables des différents lots de cimétidine inclus dans notre étude a été effectué au sein du laboratoire de contrôle qualité de l'AGMED.

a. Examen visuel

Principe

Toutes les préparations pharmaceutiques, dont les lots de cimétidine de notre étude, doivent répondre aux normes d'étiquetage des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) décrites ci-dessous [19].

Les comprimés doivent être non-endommagés, lisses et de couleur uniforme.

La stabilité physique des préparations est mise en évidence par :

- L'absence de poudre et/ou fragments de comprimés à la surface du conditionnement primaire provenant de comprimés érodés, écrasés ou brisés ;
- L'absence de fissures, gonflements, taches à la surface de l'enrobage, de décoloration ou la fusion entre les comprimés ;
- L'absence de cristaux sur l'emballage ou sur les comprimés eux-mêmes.

Doivent être inscrits sur le conditionnement secondaire :

- Le nom commercial du produit
- Le nom du (des) principe(s) actif(s), la Dénomination Commune Internationale (DCI) devrait être utilisée si possible
- La quantité du (des) principe(s) actif(s) présent(s) dans chaque unité et le nombre d'unités dans le conditionnement
- Le numéro de lot attribué par le fabricant
- La date d'expiration et, si besoin, la date de fabrication
- Les conditions de conservation et conditions de manipulation si cela requiert des dispositions particulières
- Les éventuels modes d'utilisation, avertissements et précautions d'emploi
- Le nom et l'adresse du fabricant ou du responsable de la commercialisation du produit.

Doivent être inscrits sur le conditionnement primaire :

- La Dénomination Commune Internationale (DCI)
- La quantité du (des) principe(s) actif(s) présent(s)
- Le fabricant
- Le numéro de lot attribué par le fabricant
- La date de péremption

Matériel

Cette première étape consiste en l'analyse macroscopique des échantillons des divers lots de cimétidine étudiés. Les comprimés seront examinés par la vue.

Méthode

L'aspect extérieur des conditionnements primaires et secondaires ont été examinés à la recherche d'éventuelles anomalies et défauts [19]. Chaque critère énoncé ci-dessus devait être respecté.

b. Contrôle organoleptique

Objectif

Ce test consiste à déterminer les caractères organoleptiques des comprimés.

Matériel

Les dimensions (diamètre, épaisseur) des unités des lots étudiés ont été mesurées à l'aide d'un pied à coulisse. L'odeur et le gout ont été étudiés par les sens de l'odorat et du gout.

Méthode

Pour chaque lot de cimétidine, 20 comprimés pris au hasard ont été déconditionnés.

Leur couleur, leur forme et leur texture ont été examiné visuellement. Puis, à l'aide du pied à coulisse, le diamètre et la largeur des comprimés ont été mesuré.

Les comprimés ont été goutés en surface puis approchés au nez pour en détecter l'odeur.

I.6.2.2. Contrôle des paramètres mesurables

La plupart des tests de contrôle des paramètres mesurable ont été effectués au sein du laboratoire de contrôle de qualité de l'AGMED.

Les tests d'uniformité de masse, d'identification et de désagrégation ont été réalisés au sein de l'AGMED tandis que les dosages des différents lots de cimétidine par spectrophotométrie UV et par chromatographie sur couche mince ont été réalisés au sein du laboratoire du Département Pharmacie de la Faculté de Médecine de l'Université d'Antananarivo et au sein de l'IMRA.

a. Les paramètres chimiques

i. Identification du principe actif

Principe

L'identification de la cimétidine comme principe actif des génériques étudiés se fait par la méthode de chromatographie sur couche mince (CCM) en comparant la référence frontale (Rf) obtenue sur le chromatogramme d'une solution étalon de référence contenant la substance chimique de référence à celles des solutions de prise d'essai des différents lots de génériques de cimétidine.

En chimie, deux substances ayant la même structure chimique doivent avoir les mêmes références frontales. Le rapport entre leurs Rf doit être proche de 1.

Matériel

Des plaques chromatographiques déjà activées avec support en aluminium, de type WHATMAN Silica Gel fluorescence UV 254 de 20 × 20cm, un bain à ultrasons de type BRANSONIC modèle 3510 et une lampe UV MODEL UVGL-15 Multibrand ont été utilisés avec les verreries et matériels de laboratoires nécessaires à la préparation de toutes les solutions à utiliser.

Méthode

Une solution étalon a été préparée à l'aide de 25mg de la substance chimique de référence cimétidine USP (lot n° I1CO81) dans du méthanol qsp 5ml.

Ensuite, afin d'avoir les solutions de prise d'essai des différents lots, une quantité de poudre de comprimés contenant 1g de cimétidine a été diluée dans 20ml de méthanol, mélangée à l'aide d'un bain à ultrasons et filtrée (solution 1).

Calcul de la masse des prises d'essai contenant 1g de cimétidine

$$\boxed{\mathbf{PE} = (\mathbf{PM} \times 1000) / T}$$

Avec

PE : masse de la prise d'essai (en mg)

PM : poids moyen des échantillons du lot (en mg)

T : dosage théorique des comprimés (en mg)

Un ml de cette solution 1 qui a été mélangée à du méthanol qsp 10ml (solution 2) a été prélevé. Cette solution 2 a été celle déposée sur la plaque chromatographique pour le test d'identification.

La phase mobile utilisée est un mélange de 15ml d'ammoniac 13,5M (25%), de 20ml de méthanol et de 65ml d'éthylacétate pour 100ml. Deux cent ml de cette solution ont été préparées.

L'élution est l'étape qui marquera la séparation des constituants du mélange afin de mettre en évidence les composés utiles à notre étude.

Plaques d'élution et référence frontale :

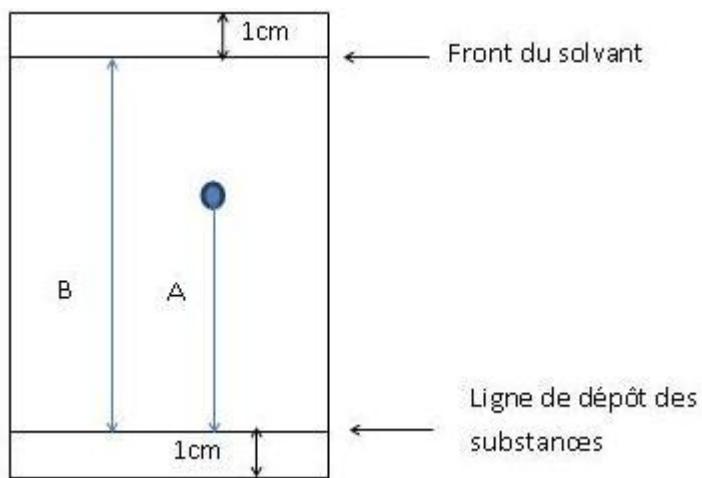


Figure 4: Schéma d'un chromatogramme

Calcul des références frontales (R_f)

Dans le chromatogramme :

A_T : distance entre la tache de la solution et la ligne de base pour la solution étalon (témoin)

A_E : distance entre la tache de la solution et la ligne de base pour la solution essai

B (en cm) : distance du front du solvant à la ligne de base

$$R_f = A_T / B \text{ (pour le témoin)}$$

$$R_f = A_E / B \text{ (pour l'essai)}$$

Après élution des plaques dans la chambre chromatographique préalablement saturée à la phase mobile, les plaques ont été séchées à l'air libre et déposées dans une chambre chromatographique saturée aux vapeurs d'iode avant la révélation à la lampe UV à la longueur d'onde de 254nm [31], qui mettra en évidence le noyau imidazolé de la molécule de cimétidine.

ii. Dosage par spectrophotométrie UV

Principe

La méthode de dosage de la cimétidine définie par la British Pharmacopoeia se fait par la méthode de spectrophotométrie UV.

Elle permet de vérifier que le dosage du principe actif théorique qu'est sensée contenir la préparation pharmaceutique étudiée, est bien celui qu'elle contient et déclaré par le fabricant.

Matériel

Un spectrophotomètre UV de marque GENESYS 10-S Thermo Scientific (Figure 5A), un bain à ultrasons de marque ELMASONIC P180H (Figure 5B) et des verreries nécessaires à la préparation des solutions témoins et à tester ont utilisés pour ces tests.



Figure 5: Photos du spectrophotomètre UV GENESYS 10-S Thermo Scientific (A) et du bain à ultrasons ELMASONIC P180H (B)

Méthode

Le protocole pour le dosage du principe actif au sein de l'AGMED requiert la réalisation du test sur trois essais par lot et sur deux essais pour la solution témoin.

Pour chaque lot, une quantité de poudre contenant 0,1g de cimétidine a été pesée puis diluée dans 300ml d'acide sulfurique H₂SO₄ 0,05M (Fisher Scientific, lot n°0998050).

Calcul des prises d'essai contenant 0,1g de cimétidine

$$\boxed{\mathbf{PE} = (\mathbf{PM} \times 100)/\mathbf{T}}$$

Avec

PE : masse de la prise d'essai (en mg)

PM : poids moyen des échantillons du lot (en mg)

T : dosage théorique des comprimés (en mg)

Préparation de l'acide sulfurique H₂SO₄ à 0,05M selon BP

54 × 0,05mL dans 1000mL de H₂O

Equivaut à

1000mL de H₂O auxquels on ajoute 2,7ml de H₂SO₄ à ajuster selon le volume de H₂SO₄ dont on a besoin.

Le mélange obtenu a ensuite été agité dans un bain à ultrasons pendant 25 minutes.

Après dissolution totale de la poudre, de l'acide sulfurique H₂SO₄ à 0,05M qsp 500ml a été rajouté, puis filtré à l'aide d'un filtre Whatman GF/C.

Cinq ml de ce filtrat ont été prélevés et dilués avec l'acide sulfurique H₂SO₄ à 0,05M en qsp 100ml. Pour chaque lot, cette solution a constitué la solution à tester (solution A), préparée en 3 exemplaires.

Pour la préparation de la solution témoin à base de substance chimique de référence de cimétidine (cimétidine USP ; lot n° I1CO81) 0,001% w/v, c'est-à-dire de 0,01mg.ml⁻¹ de concentration, une première solution a été préparée avec 10mg de SCR cimétidine dilués dans 100ml d'acide sulfurique H₂SO₄ à 0,05M. Puis, de cette solution, 5ml ont été prélevés puis dilués avec l'acide sulfurique H₂SO₄ à 0,05M en qsp 50ml. Cette solution a constitué la solution témoin pour le dosage (solution B), préparée en deux exemplaires.

L'absorbance des solutions A et B aux longueurs d'onde 218nm et 260nm a été mesurée à l'aide du spectrophotomètre UV.

Le dosage de cimétidine de chaque préparation est obtenu en utilisant la différence entre les absorbances des solutions aux deux longueurs d'onde citées ci-dessus et comparées aux résultats trouvés pour les solutions témoins [31].

Le dosage de cimétidine dans la prise d'essai est calculé par la formule suivante :

$$Q = (A_{SE}/A_{ST}) \times C_T \times V \times (PM/PE)$$

Q doit correspondre au dosage théorique du comprimé.

Avec :

Q : dose de principe actif dans les comprimés du lot (en mg)

A_{SE} : absorbance de la solution de prise d'essai

A_{ST} : absorbance de la solution témoin

C_T : concentration de la solution témoin (en mg.ml^{-1})

V : volume de la prise d'essai (en ml)

PM : poids moyen des comprimés du lot (en mg)

PE : masse de la prise d'essai (en mg)

Comme deux solutions témoins ont été utilisées, la moyenne des facteurs de réponses de deux solutions (FR_m) a été utilisée pour calculer les résultats. Le facteur de réponse étant le rapport entre l'absorbance et la pesée ($FR = \text{Absorbance}/\text{Pesée}$).

D'où le dosage des comprimés du lot est finalement obtenu par la formule :

$$Q = A_{SE} \times (1/FR_m) \times V \times (PM/PE)$$

Le dosage du principe actif dans le lot est obtenu en faisant la moyenne des quantités trouvées dans chacune des trois préparations de prise d'essai.

iii. Dosage par chromatographie sur couche mince (CCM)

Principe

Il s'agit d'un dosage semi-quantitatif de la quantité de principe actif contenu dans nos échantillons consistant à comparer l'intensité des taches obtenues à l'aide de la solution échantillon par rapport à celles des solutions témoins de concentration connue.

Matériel

Le Kit Minilab (mini-laboratoire), offert par l'AGMED au Département Pharmacie, a été utilisé pour l'évaluation semi-quantitative de la teneur en principe actif des génériques de cimétidine étudiés. Il est composé entre autres par des plaques chromatographiques sur aluminium, déjà activées, de type Merck TLC Silica Gel 60 fluorescence 254 de 20×20 cm, une lampe UV et des verreries et des petits matériaux de laboratoire nécessaires à la préparation des solutions.

Méthode

Une solution témoin contenant 5mg.ml^{-1} de cimétidine a été préparée à l'aide de la substance chimique de référence cimétidine USP (lot n° I1CO81) diluée dans du méthanol pur. Cette solution (solution 1) a constitué notre témoin à 100% de principe actif. Puis, à partir de cette solution 1, deux solutions, 2 et 3, contenant respectivement 95 et 90% de principe actif ont été préparées par dilution de la solution 1.

Ensuite, afin d'avoir les solutions de prise d'essai des différents lots de génériques de cimétidine, 5 comprimés par lot ont été pesés, puis, réduits en poudre. Ensuite, une quantité de poudre correspondant à 10mg de principe actif a été pesée, puis, diluée dans 2ml de méthanol pour avoir une solution de concentration théorique de 5mg.ml^{-1} .

La masse de prise d'essai (PE) contenant théoriquement 10 mg de principe actif a été calculée à partir de la formule suivante :

$$\boxed{\mathbf{PE = (10 \times X) / 5T}}$$

Tels que X est la masse de 5 comprimés (en mg) et T est le dosage théorique d'un comprimé (mg).

Les différentes solutions de référence à 100%, 95% et 90%, ainsi que les solutions essai des échantillons ont été déposées sur la plaque chromatographique en s'assurant que le nombre de gouttes déposées soit le même pour chaque solution.

La phase mobile utilisée est la même que celle pour le test d'identification : un mélange de 15ml d'ammoniaque 13,5M (25%), de 20ml de méthanol et de 65ml d'éthylacétate pour 100ml.

Après élution des plaques dans la chambre chromatographique, les plaques ont été séchées à l'air libre. Les plaques ont été observées sous une lampe UV à la longueur d'onde de 254nm pour identifier les spots. Les plaques ont été ensuite mises dans une chambre chromatographique saturée aux vapeurs d'iode pour révéler le noyau imidazole de la cimétidine.

b. Les paramètres pharmacotechniques

i. Uniformité de masse

Principe

Le contrôle d'uniformité de masse permet de déterminer les variations de poids entre les différentes unités pharmaceutiques d'un même lot (intra-lots) et celles de lots différents (inter-lots).

Matériel

Pour ce test, une balance analytique de précision de marque KERN 770.14 a été utilisée, qui donne une précision de l'ordre de μg (Figure 6).



Figure 6: Photo de la balance analytique de précision KERN 770.14

Méthode

Après le réglage de niveau de positionnement, de la calibration et de l'étalonnage de la balance, 20 comprimés de chaque lot pris au hasard ont été mis ensemble dans le sabot de pesée et déposés sur le plateau de la balance. Après soustraction de la tare, chaque comprimé a été enlevé un par un à l'aide d'une pince Brucelle, la tare étant retirée après chaque retrait d'un comprimé. La masse du comprimé retiré de l'ensemble est celui affiché sur l'écran de la balance. La masse moyenne des comprimés, ainsi que l'intervalle de confiance pour chaque lot ont ensuite été calculées.

Selon les normes, la masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarte de la masse moyenne d'un écart limite L (en %) plus élevé selon la norme ($\pm 5\%$ pour les comprimés dont la masse moyenne est supérieure à 250mg mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarte du double de ce pourcentage limite [19, 32].

ii. Temps de désagrégation

Principe

Le temps de désagrégation des comprimés définit le temps de libération du principe actif dans un milieu liquide. Sa détermination permet d'estimer la qualité de la fabrication des comprimés.

Matériel

Un appareil de type ERWEKA ZT 501 (Figure 7), testeur de désintégration a été utilisé pour la réalisation de ce test.

Cet appareillage se compose d'un panier porte-tubes, d'un vase cylindrique bas d'une capacité de 1 L destiné à contenir le liquide d'immersion constitué par de l'eau distillée, d'un système thermostatique permettant de maintenir le liquide à une température comprise entre 35 et 39°C, et d'un dispositif servant à imprimer au porte-tubes, dans le liquide d'immersion, un mouvement vertical alternatif de fréquence constante comprise entre 29 et 32 cycles par minute de montée-descente et d'amplitude de $55\pm2\text{mm}$. On y trouve aussi 6 tubes de désintégration, 6 disques et 6 grilles métalliques de dimensions normalisées prescrites par la Pharmacopée Européenne.

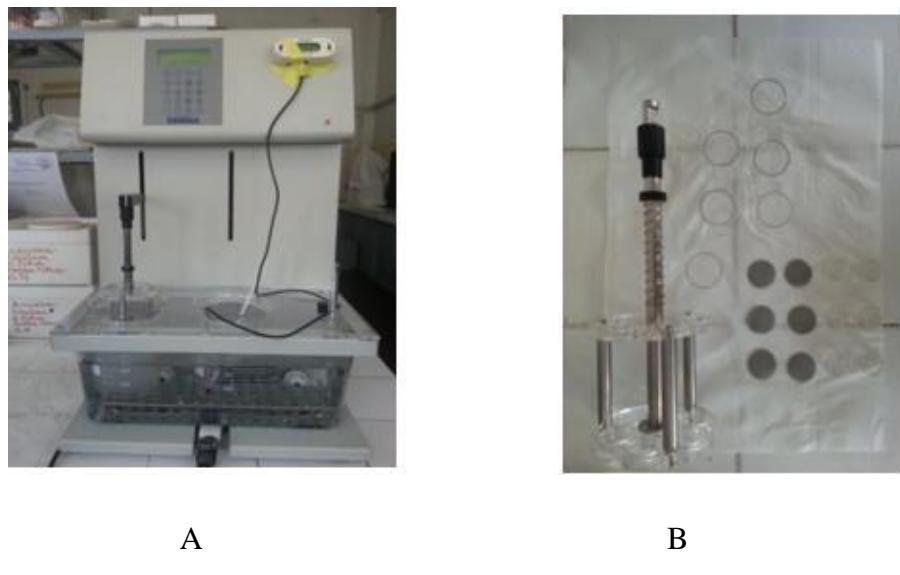


Figure 7: Photos du testeur de désintégration ERWEKA ZT501 (A) et des accessoires (B)

Un chronomètre a été utilisé pour enregistrer le temps de désintégration.

Méthode

Pour chaque lot, une unité choisie au hasard a été placée dans chacun des 6 tubes déjà montés, puis les disques ont été déposés par-dessus.

La machine a ensuite été déclenchée pour provoquer la désintégration *in vitro* de ces comprimés. Comme les génériques de cimétidine sont des comprimés non-enrobés, la durée recommandée par la Pharmacopée Européenne est de 15 minutes.

Durant le test, le temps de désintégration de chacun des 6 comprimés a été noté (après que le comprimé ait été complètement désagrégé) et après les 15 minutes, l'état des comprimés a été examiné.

Toutes les unités doivent être complètement désagrégées au temps indiqué. Si 1 ou 2 d'entre elles ne le sont pas, l'essai doit être répété sur 12 unités supplémentaires.

Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 des 18 unités soumises à l'essai sont désagrégées [33].

II. Résultats

II.1. Résultats des enquêtes

II.1.1. Prévalence des problèmes gastriques fréquents en milieu hospitalier

Les résultats de l'enquête réalisée dans les cinq services hospitaliers sélectionnés sont résumés dans le tableau I.

Tableau I: Prévalence des problèmes gastriques chez les patients hospitalisés dans cinq services de CHU-JRB et CHU-JRA

Service	Nombre de patients au moment de l'étude n=90	Nombre de cas ayant un problème gastrique n=31
Cardiologie CHU JRB	32	10
Gastro-entérologie CHU JRB	13	5
Dermatologie CHU JRB	11	3
Pavillon Spécial B CHU JRB	20	7
Oncologie CHU JRA	14	6

D'après ce tableau, sur les 90 patients hospitalisés dans les différents services au moment de l'étude, plus du tiers ($34,9\pm5\%$) sont concernés par des problèmes gastriques. Le service d'Oncologie de CHU-JRA a la prévalence la plus élevée (42,5%), suivi du service Gastrologie (38,4%). Le service de Dermatologie a la prévalence la moins importante (27,3%).

Les problèmes rencontrés avec leurs fréquences respectives sont présentés sur la figure 8.

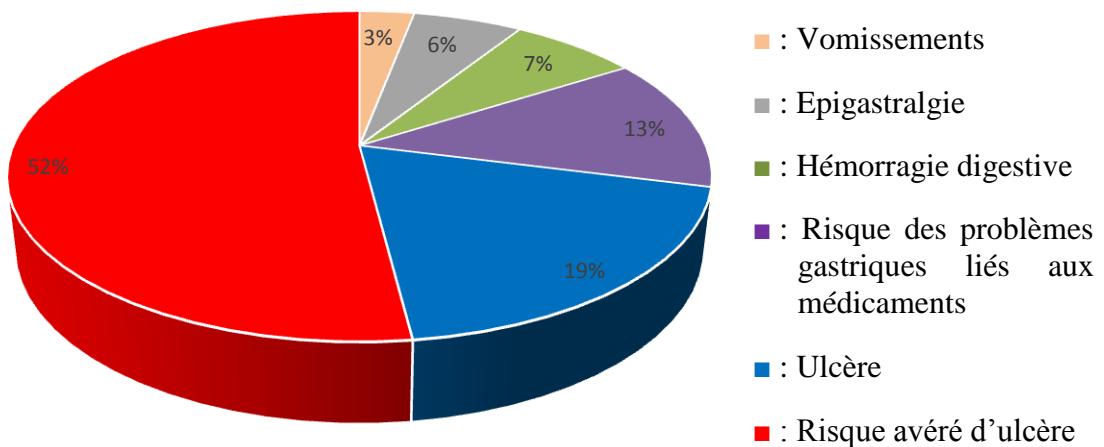


Figure 8: Différents problèmes gastriques rencontrés dans les cinq services de CHU-JRB et CHU-JRA et leurs prévalences respectives

Six problèmes majeurs ont été identifiés comme des risques ou des signes d'atteinte gastrique pour ces 31 patients. Trente-cinq pour cent des cas ont présenté des symptômes évidents d'une atteinte gastrique avec 19% d'ulcère déclaré, 7% d'hémorragie digestive, 6% d'épigastralgie et 3% de vomissements. Pour les 65% restants, les risques des problèmes gastriques sont avérés avec 52% présentant des symptômes d'ulcère mais non confirmé et 13% de cas liés à la prise des médicaments potentiellement ulcérogènes.

II.1.2. Utilisation de la cimétidine par rapport à l'oméprazole

Les résultats de l'étude de la consommation de cimétidine par rapport à l'oméprazole (Figure 9) ont été obtenus à partir des mouvements de vente des deux produits en officine privées.

Les références de cimétidine disponibles n'étant pas très large, nous avons fait la comparaison en utilisant la référence de générique d'oméprazole disponible en détails, ayant un prix comparable à celui des génériques de cimétidine sur le marché.

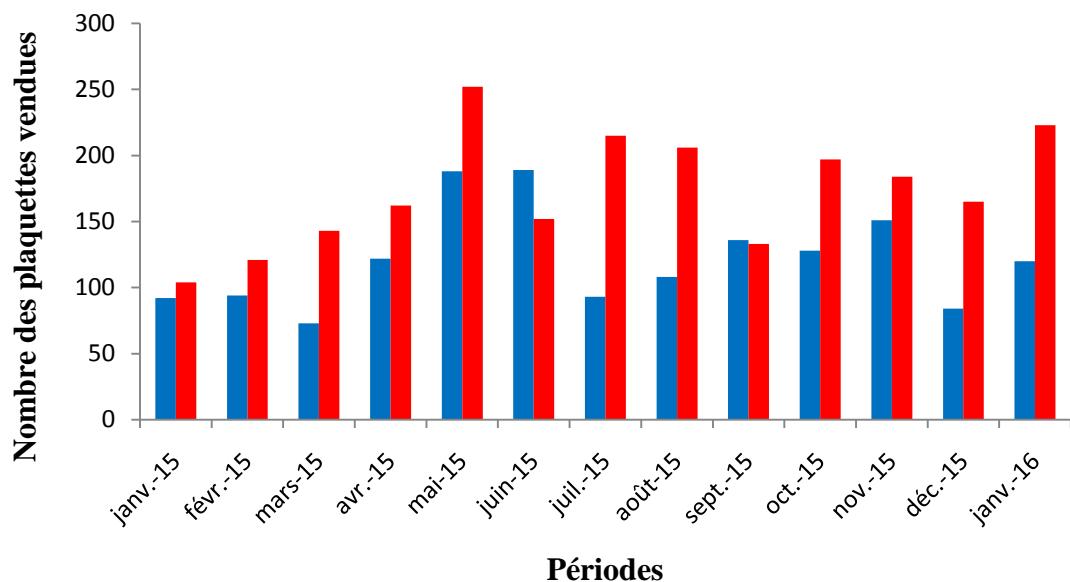


Figure 9: Consommation de cimétidine (■) et d'oméprazole(■) en officine privée sur 5 sites à Antananarivo

Les ventes d'oméprazole générique par plaquette par mois sont toujours plus élevées que celles de cimétidine par plaquette. En moyenne, la consommation de cimétidine sur 13 mois est de 121,39 plaquettes/mois avec une forte consommation aux mois de mai et juin, tandis que celle d'oméprazole pour la même période est de 173,62 plaquettes/mois. Il est à noter cependant que toutes les ventes de cimétidine mentionnées ici sont toutes en automédication tandis que la plus grande majorité de celle de l'oméprazole se sont faites sur ordonnance (75%).

II.1.3. Cout des traitements par la cimétidine et l'oméprazole

Le coût des traitements de l'ulcère gastrique à la cimétidine et à l'oméprazole est obtenu par la moyenne des prix des deux produits sur le marché officinal d'Antananarivo (Tableau II).

Tableau II: Coût des traitements à la cimétidine générique et à l'oméprazole générique à Antananarivo

	Cimétidine	Oméprazole
Dose recommandée par jour	400mg	20mg
Durée du traitement	Six semaines	
Prix de la plaquette de 10 unités (en Ariary)	1000	1400
Nombre de plaquettes nécessaires pour la durée du traitement	5	5
Coût du traitement (en Ariary)	5000	7000

Théoriquement, le traitement d'ulcère gastrique est de 6 semaines. Le traitement de l'ulcère par la cimétidine est financièrement moins coûteux (Ar 5000) que celui par l'oméprazole (Ar 7000).

II.1.4. Automédication par la cimétidine

Les résultats de l'automédication sont obtenus grâce aux enquêtes réalisées au comptoir d'officine.

II.1.4.1. Automédication pour les problèmes gastriques

Pour les maladies gastriques, les médicaments habituellement achetés en automédication sont montrés sur la figure 10.

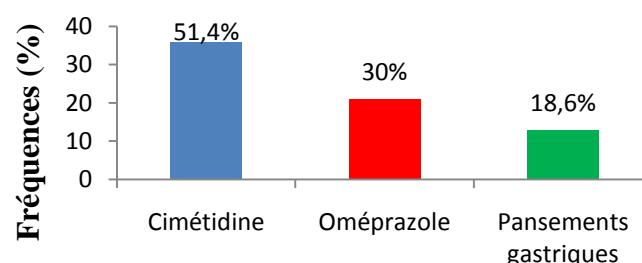


Figure 10: Demande en cimétidine par rapport à celle en oméprazole et celle en pansements gastriques en automédication au comptoir (n=70)

En automédication, la cimétidine est la plus fréquemment demandée. Sur 70 demandes, 36 concernent la cimétidine, soit 51,4% et 21 cas sont de demandes d'oméprazole, soit 30%. La demande des pansements gastriques en automédication est moins importante (18,6%).

II.1.4.2. Symptômes ressentis par les patients

La répartition des principaux symptômes justifiant l'achat par automédication de cimétidine est présentée sur la figure 11.

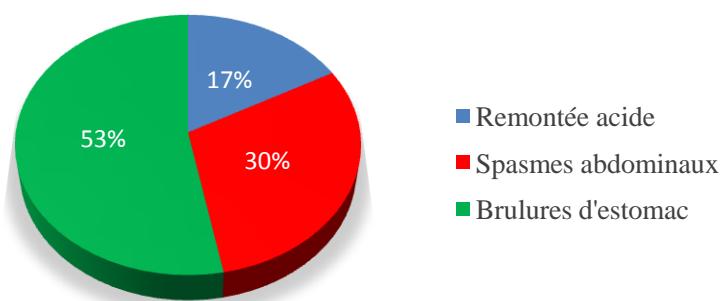


Figure 11: Répartition des symptômes justifiant l'automédication en cimétidine

Cinquante-trois pour cent (53%) des achats sont justifiés par des brûlures d'estomac, 30% par des spasmes abdominaux et 17% par des remontées acides.

II.1.4.3. Fréquence des symptômes

Sur ces 50 achats de cimétidine en automédication, 23 patients, soit 64%, disent présenter ces symptômes plus de 3 fois dans le mois ; 10 patients, soit 28%, les ont

ressentis au moins une fois par mois et 3 patients, soit 8%, de façon ponctuelle (Figure 12).

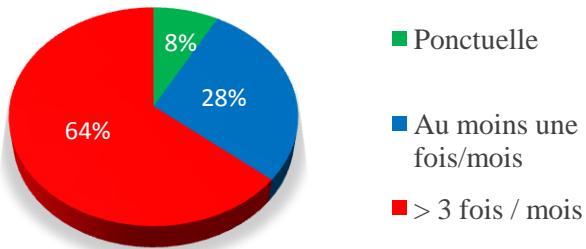


Figure 12: Fréquence des symptômes chez les patients consommant la cimétidine en automédication

II.1.4.4. Mode de traitement à la cimétidine en automédication

Durant notre enquête, 3 principaux modes de traitement ont été identifiés (Figure 13).

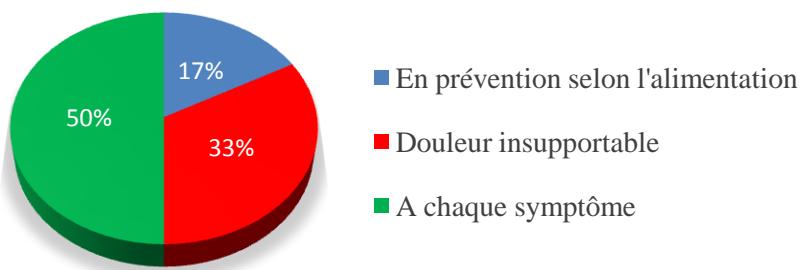


Figure 13 : Fréquence de prise de cimétidine en automédication

Cinquante pour cent (50%) des cas d'automédication avec la cimétidine ne prennent le traitement qu'au moment des symptômes, 33% quand la douleur s'avère insupportable et 17% disent la prendre en prévention d'une douleur gastrique dépendant de l'alimentation.

II.1.4.5. Durée du traitement à la cimétidine en automédication

Elle varie selon le patient mais généralement on peut distinguer 3 groupes (Figure 14).

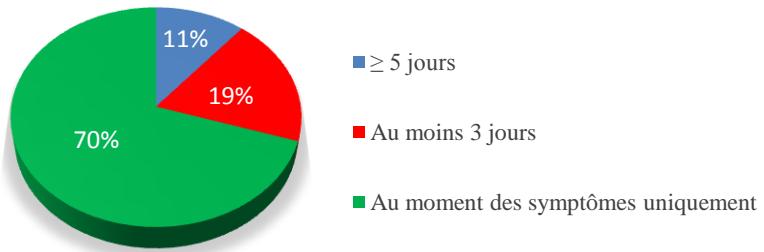


Figure 14: Durée du traitement par la cimétidine en automédication

Soixante-dix pour cent (70%) des cas ne prennent la cimétidine qu'au moment des symptômes uniquement, 19% la prennent pendant au moins 3 jours et 11% d'une durée supérieure ou égale à 5 jours.

II.1.4.6. Raison évoquée par le patient à l'origine de l'automédication en cimétidine

Les patients interrogés ont évoqué 5 principales raisons justifiant leur initiative de prendre la cimétidine en automédication (Figure 15).

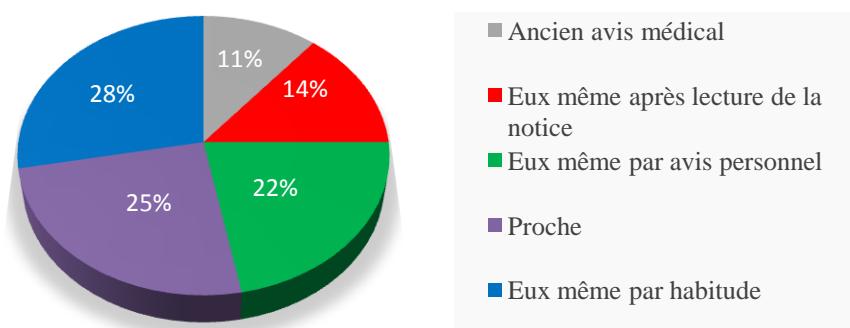


Figure 15 : Principales raisons motivant l'automédication par la cimétidine

Soixante-quatre pour cent (64%) de l'origine de la consommation de la cimétidine par automédication viennent des patients eux-mêmes, soit après lecture de la notice, soit par habitude, soit selon leur propre avis. 25% surviennent après conseil d'un proche et 11% à la suite d'une ancienne prescription d'un médecin.

II.2. Résultats des paramètres non mesurables

II.2.1. Résultats de l'examen visuel

Aucun des lots ne présente de défaut à l'examen visuel. Les caractéristiques de l'examen visuel sont résumées dans le tableau III.

Tableau III: Caractéristiques des échantillons à l'examen visuel

	Echantillons / Caractéristiques	L-256/15	L-385/15	L-386/15	L-387/15	L-406/15
Etat de l'emballage	Bon	X	X	X	X	X
	Défectueux					
	Non applicable					
Etiquette ou inscription	Complète	X	X	X	X	X
	Incomplète					
	Endommagée					
Défaut physique	Non applicable					
	Présent					
Absent	X	X	X	X	X	X

II.2.2. Résultats du contrôle organoleptique

Les lots L-256/15, L-386/15 et L-406/15 sont conditionnés dans une boîte de 10 blisters tandis qu'une boîte contient 2 blisters pour les lots L-385/15 et L-387/15. Chaque blister, en plastique rigide transparent, est couvert sur sa face inférieure par une mince feuille en aluminium avec les inscriptions du nom de DCI, du dosage, de la forme galénique, du nom de fabricant avec son adresse et son logo. La date de péremption et le numéro de lot sont inscrits en relief sur la face supérieure (Figure 16). Chaque blister contient 10 comprimés.





Figure 16: Conditionnement primaire des comprimés de cimétidine génériques
(A : vue de face et B : vue de dos) (Source : auteur)

Les 5 lots de cimétidine étudiés présentent les mêmes caractéristiques organoleptiques. Ils sont composés de comprimés nus blancs, ronds, plats, chanfreinés avec un trait de sécabilité suivant une face et lisse sur l'autre face, sans odeur particulière et d'un goût fade.

La mesure des dimensions des comprimés permet de caractériser la forme et fait partie de l'étude des paramètres organoleptiques des comprimés. Ces dimensions sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV: Dimensions des comprimés étudiés

Dimensions \ Lots	L-256/15	L-385/15	L-386/15	L-387/15	L-406/15
Epaisseur moyenne (mm)	3,5	4,4	3,9	4,2	4,4
Diamètre moyen (mm)	8,8	12,7	12,6	12,6	12,6

Les comprimés du lot L-256/15 sont de dimensions inférieures à celles des comprimés des autres lots tandis que ceux des lots L-385/15 et L-406/15 ont des dimensions plus grandes.

II.3.Résultats des paramètres mesurables

II.3.1. Les paramètres chimiques

II.3.1.1. Résultats de l'identification du principe actif

L'identification du principe actif est basée sur la comparaison de la référence frontale de la solution de prise d'essai avec celle de la solution étalon qui est la cimétidine pure.

Le système d'éluant utilisé permet une migration du principe actif et des solutions d'essai avec des taches jaunes après révélation à la vapeur d'iode se trouvant à des R_f comprises entre 0,59 et 0,62 (Figure 17).

Les distances de migration des témoins et des solutions d'essai permettant de calculer les R_f sont détaillées sur le tableau V.

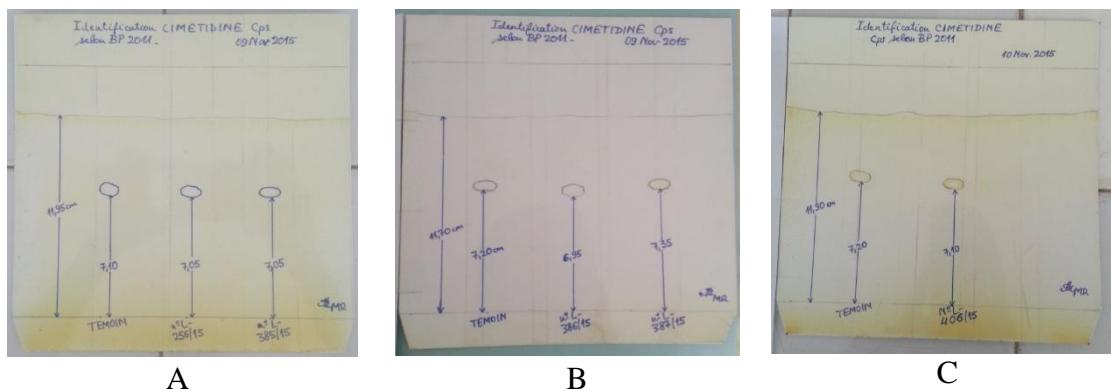


Figure 17: Photos des chromatogrammes montrant les migrations des témoins (produit de référence) et des essais (Source : auteur)

A : Témoin vs L-256/15 et L-385/15

B : Témoin vs L-386/15 et L-387/15

C : Témoin vs L-406/15

Système d'élution : Ammoniaque 13,5M-Méthanol-Ethylacétate (15-20-65, V/V/V)

Tableau V: Références frontales des échantillons comparées à celles des témoins

L-256/15	L-385/15	L-386/15	L-387/15	L-406/15

B (en cm)	11,95	11,95	11,70	11,70	11,90
A_T	7,10	7,10	7,20	7,20	7,20
A_E	7,05	7,05	6,95	7,35	7,10
R_fTémoin	0,59	0,59	0,62	0,62	0,61
R_f Essai	0,59	0,59	0,59	0,63	0,60
R_fT / R_fE	1	1	1,05	0,98	1,02

La molécule cimétidine de référence et les principes actifs de tous les lots étudiés présentent des références frontales très proches. Pour les lots L-256/15 et L-385/15, la R_f de leur principe actif est exactement identique à celle du témoin donnant ainsi un rapport égal à 1 tandis que ce rapport est très voisin de 1 pour les 3 autres lots montrant un léger écart allant de 1,7% à 4,8% qui est acceptable.

II.3.1.2. Résultats du dosage par spectrophotométrie UV

Le tableau VI montre les dosages de nos échantillons après mesure de leur absorbance respective par rapport aux témoins.

Tableau VI: Teneur en principe actif des lots des génériques de cimétidine étudiés dosée par spectrophotométrie UV

	L-256/15	L-385/15	L-386/15	L-387/15	L-406/15
Quantité de PA (en mg)	201,2	379,2	394,9	370,5	394,5
Teneur en PA (en %)	100,6	94,8	98,7	92,6	98,6
Ecart-type	0,10	0,47	0,35	0,27	0,48

Pour les lots L-385/15 et L-387/15 ayant une teneur en principe actif inférieure à 100±5%, un deuxième test a été effectué sur des unités supplémentaires du lot pour vérification. Les résultats du deuxième test confirment ces observations (Tableau VII).

Tableau VII : Teneur en principe actif des lots L-385/15 et L-387/15 dosée par spectrophotométrie UV pendant le test de confirmation

	L-385/15	L-387/15
Quantité de PA (en mg)	373,9	367,1
Teneur en PA (en %)	93,5	91,8
Ecart-type	0,59	0,27

Les résultats du second test ont confirmé la teneur en principe actif de ces deux lots inférieure à la limite inférieure acceptable.

II.3.1.3. Résultats du dosage par chromatographie sur couche mince

Les résultats sont obtenus en comparant l'intensité de la tache révélée sur le chromatogramme par l'échantillon à celles révélées par les témoins constituées de 90%, 95% et 100% de cimétidine (Figures 18). Plus l'intensité de la tache donnée par l'échantillon se rapproche de l'une des taches des témoins, plus son dosage se rapproche de la concentration de la solution témoin en question.

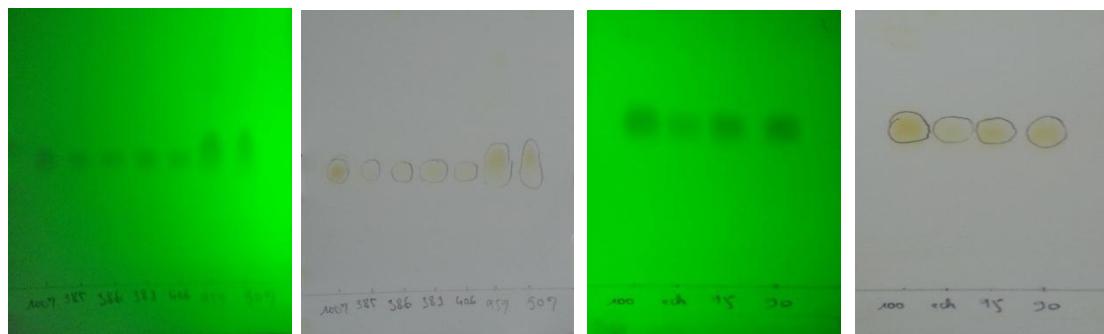


Figure 18: Chromatogrammes comparatifs des différentes concentrations de molécule de cimétidine de référence (90, 95 et 100%) et des solutions d'essai observés sous UV à 254nm (A et B) et après révélation à l'iode (A' et B')

A et A' : L-385/15 L-386/15 L-387/15 L-406/15

B et B' : L-256/15

D'après cette figure, les solutions témoins de cimétidine et les échantillons d'essai présentent la même R_f et l'intensité des taches obtenues avec les échantillons d'essai sont sensiblement moins marquées que celle des témoins.

II.3.2. Les paramètres pharmacotechniques

II.3.2.1. Résultats du test d'uniformité de masse

L'écart limite L (en %) pour les comprimés dont la masse moyenne est supérieure à 250mg, comme c'est le cas de nos échantillons, est de $\pm 5\%$ [19].

Tableau VIII : Récapitulatif des résultats du contrôle d'uniformité de masse (n= 20)

	L-256/15	L-385/15	L-386/15	L-387/15	L-406/15
Masse moyenne PM (en mg)	258,9	603,9	537,9	584,0	540,8
Ecart type 5%	Limite inférieure 245,9	Limite supérieure 573,7	Limite inférieure 511,0	Limite supérieure 554,8	Limite inférieure 513,8
Ecart type 10%	Limite inférieure 271,8	Limite supérieure 634,1	Limite inférieure 564,8	Limite supérieure 613,2	Limite inférieure 567,6
Nombre des comprimés en dehors de la limite	0	0	0	7	0

D'après le tableau VIII, toutes les unités des lots L-385/15, L-386/15 et L-406/15 sont dans la limite de l'écart type de 5% par rapport à la masse moyenne. Par contre, 6 unités du lot L-387/15 ont respectivement un écart de plus du double de l'écart-type (Cf. ANNEXE 3). Une unité a un écart de -6,00% (548,9mg). Un second test a donc été effectué sur 20 unités supplémentaires de ce lot (tableau IX).

Tableau IX: Résultats du test de confirmation de contrôle d'uniformité de masse pour le lot L-387/15(n=20 unités)

	Masse moyenne PM (en mg)	576,3
Ecart type (5%)	Limite inférieure	547,5
	Limite supérieure	605,1
Double de l'écart type (10%)	Limite inférieure	518,7
	Limite supérieure	634,0
Nombre de comprimés en dehors de la limite		2

D'après ce tableau, 2 unités du lot présentent un écart par rapport à la masse moyenne.

II.3.2.2. Résultats des tests de désagrégation des comprimés

Le temps de désagrégation de chaque lot testé est différent (Tableau X).

Tableau X: Temps de désagrégation des lots testés dans de l'eau distillée (n=6 unités)

Intervalle de temps en minutes	Nombre de comprimés désagrégés				
	L-256/15	L-385/15	L-386/15	L-387/15	L-406/15
0 à 5	0	0	0	0	0
5 à 10	6	6	0	0	0
10 à 15	0	0	0	5	0
Supérieur à 15	0	0	6	1	6

Les 6 comprimés des lots L-256/15 et L-385/15 sont tous désagrégés au bout des 15 minutes de test.

Tandis que, des masses molles sans résidus palpables sont collées aux disques à la fin du test pour le lot L-386/15 (Figure 19).

Par contre, tous les 6 comprimés du lot L-406/15 et 1 comprimé sur les 6 testés du lot L-387/15 (Figure 20) ont présenté des résidus palpables à la fin du test. Ce qui a nécessité un deuxième test de confirmation sur 12 unités supplémentaires (Tableau XI).

Tableau XI: Deuxième test de détermination du temps de désagrégation des lots L-387/15 et L-406/15 dans de l'eau distillée (n=12 unités)

Intervalle de temps en minutes	Nombre de comprimés désagrégés	
	L-387/15	L-406/15
0 à 5	0	0
5 à 10	8	0
10 à 15	2	1
Supérieur à 15	2	11
Nombre total de comprimés désagrégés	10	1

Deux sur les 12 testés pour le lot L-387/15 et 11 sur les 12 testés pour L-406/15 ne sont pas complètement désagrégés à la fin du test.



Figure 19: Photo montrant les résidus de masses molles non palpables du lot L-386/15
(Source : auteur)

Malgré la présence des résidus de masse molle mais non palpables, les comprimés peuvent être considérés en pharmacotechnie comme désagrégés.



Figure 20 : Photo montrant les résidus de masses palpables du lot L-387/15 (Source : auteur)

La présence des résidus de masse palpables à la fin du test indique la non désagrégation complète des comprimés.

Tableau XII: Récapitulatif des résultats des tests de contrôle qualité

	L-256/15	L-385/15	L-386/15	L-387/15	L-406/15
Dosage (mg)	200	400	400	400	400
Origine de l'échantillon	Chine	Chine	Chine	Chine	Chine
Paramètres non mesurables	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformité de masse	Conforme	Conforme	Conforme	Non-conforme	Conforme
Identification du PA	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Temps de désagrégation	Conforme	Conforme	Conforme	Non-conforme	Non-conforme
Dosage du PA	Conforme	Non-conforme	Conforme	Non-conforme	Conforme
Conclusion des tests	Conforme	Non-conforme	Conforme	Non-conforme	Non-conforme

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

I. Utilisation des génériques de cimétidine en automédication

D'après l'enquête réalisée dans les 5 services hospitaliers sélectionnés, plus d'un tiers des patients hospitalisés sont concernés par les problèmes gastriques dont 19% représentent des cas d'ulcère et 52% un risque avéré d'ulcère. Une étude réalisée au Bangladesh révèle que l'ulcère est une importante cause de morbidité et de mortalité dans le monde, affectant la vie quotidienne de millions de personnes ; aux Etats-Unis, approximativement 4 millions de personnes sont atteints d'ulcère et plus de 350000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an [34]. Cela traduit que l'ulcère est une maladie à prévalence élevée tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement et Madagascar n'en est pas moins épargné.

Le traitement de l'ulcère est basé principalement sur l'utilisation de deux catégories de molécules anti-sécrétoires, les anti-H₂ et les IPPs, représentés respectivement par les principes actifs têtes de file cimétidine et oméprazole. Bien qu'il ait été démontré que l'oméprazole soit plus efficace que la cimétidine dans le traitement de l'ulcère [35, 36], l'enquête réalisée dans notre étude sur la consommation d'oméprazole et de cimétidine montre que la population de la capitale est encore axée sur l'utilisation de la cimétidine. En effet, la consommation des deux produits ne présente qu'une différence de 30% en faveur de l'oméprazole, l'avantage de ce dernier étant qu'il est le produit de première intention dans le traitement de l'ulcère prescrit par les médecins. De même, l'enquête réalisée sur la fréquence de l'automédication des produits traitant les douleurs gastriques non spécifiées (cimétidine, oméprazole, pansements gastriques) montre une utilisation plus élevée de la cimétidine par rapport aux autres classes (36 cas sur 70). Cette consommation de la cimétidine, qui n'est plus, rappelons-le, utilisée en première intention pour le traitement de l'ulcère, peut être justifiée par son prix beaucoup moins cher sur le marché que celui de l'oméprazole, tant en unité de plaquette (1000ar contre 1400ar) qu'en valeur du traitement (5000ar contre 7000ar). Cette automédication concerne en majorité les brûlures d'estomac (58%) et les spasmes abdominaux (30%), la principale indication de la cimétidine étant pourtant l'ulcère duodénal ou gastrique évolutif [28]. Cela s'explique par le manque de connaissances et d'informations de la population sur les médicaments. En effet, le gain de temps, le coût visiblement moins cher, la difficulté d'accèsibilité des médecins et l'ampleur actuelle du marché illicite des médicaments sont tant de facteurs qui

favorisent l'automédication [37]. La récurrence des symptômes montrée par notre enquête (dans 64% des cas recensés, les symptômes surviennent plus de 3 fois dans le mois) est justifiée par cette automédication anarchique où dans 50% des cas, le patient prend le produit à chaque apparition des symptômes et dans 70% des cas, il ne le prend qu'au moment des douleurs. Une étude a pourtant démontré que plus le traitement est long, plus la chance de guérison augmente [38]. L'utilisation fréquente de la cimétidine est ainsi prouvée. Dans notre étude, cette automédication vient le plus souvent du patient lui-même (64%) dont par habitude du traitement (28%), par avis personnel (22%) ou après lecture de la notice (14%). Cette situation est déjà justifiée par une étude sur le problème de l'automédication [5]. Pour pallier à ces problèmes d'automédication entraînant dans la plupart des cas la non guérison ou la récidive des symptômes, nous avons réalisé des tests de contrôle de qualité des produits afin de pouvoir au moins gérer la sensibilisation au traitement et l'orientation par rapport aux références les plus efficaces.

II. Qualité des génériques de cimétidine sur le marché d'Antananarivo

II.1.Qualité pharmacotechnique

L'examen visuel est la première étape du contrôle de qualité des médicaments. La norme pour les comprimés, selon l'International Pharmacopoeia, exige l'absence de fragments, poudre, fissures, taches à la surface des comprimés ou sur l'emballage et la présence des mentions obligatoires sur le conditionnement secondaire, dont principalement la DCI, le dosage, la date de péremption, le numéro de lot et le fabricant [19]. L'étude de nos cinq lots de cimétidine n'a révélé aucune anomalie à l'inspection visuelle, ni sur l'emballage, ni sur le conditionnement primaire. On peut donc en déduire que la fabrication de ces comprimés a bien suivi les normes de bonnes pratiques de fabrication et de compression des comprimés et que les conditions d'empaquetage ont été respectées pour assurer que les comprimés soient intacts.

Les fabricants n'ayant pas émis de caractères organoleptiques spécifiques pour leurs produits, le test organoleptique pour déterminer le goût et l'odeur des comprimés a été effectué selon les normes de l'International Pharmacopoeia. Les comprimés de tous

les échantillons étudiés ont présenté la même forme, le même goût et la même odeur. Ce qui indique une certaine uniformité sur les caractéristiques organoleptiques des génériques de cimétidine vendus à Antananarivo. Par contre, les dimensions (largeur et diamètre) des comprimés présentent une certaine différence selon le fabricant et le dosage. Le lot n° L-256/15 étant dosé à 200mg, cela expliquerait son diamètre manifestement inférieur à ceux des autres lots étudiés.

L'étude des paramètres non mesurables des échantillons étudiés ne révèle aucune anomalie externe des produits, ce qui nous permet pas à ce niveau d'effectuer une sélection de référence pour la suggestion au comptoir.

Le test d'uniformité de masse est un test qui doit être systématiquement réalisé dans le cadre du contrôle de la qualité pharmacotechnique des comprimés. En effet, il permet d'avoir une idée sur la bonne répartition du principe actif dans le lot. La norme imposée par la Pharmacopée Européenne spécifie que l'écart entre les masses individuelles des comprimés ayant une masse moyenne supérieure à 250mg ne doit pas excéder les 5%. La limite acceptable est définie telle que 2 unités au plus des 20 unités testées peuvent s'écartez de cet écart limite et qu'aucune unité ne dépassera le double de cet écart limite [32]. Quatre des 5 lots que nous avons testé respectent ces normes établies et les masses individuelles de chacune des unités testées ne dépasse pas l'écart limite de 5%. La variation de masse des comprimés du même lot (inter-lot) est donc acceptable du point de vue de fabrication des comprimés. Par contre, le lot L-387/15, dès le premier essai, comporte sept unités non conformes dont six dépassent le double de l'écart limite imposé. Ils sont donc plus lourds que la moyenne des comprimés dudit lot. La masse d'une unité est inférieure à l'écart limite. Ces variations de masse permettent de déduire la non-conformité de ce lot pour le test d'uniformité de masse. Mais le protocole de contrôle de qualité de l'AGMED spécifie la vérification de la non-conformité par la réalisation d'un second test sur 20 unités supplémentaires. Ce deuxième test révèle la présence de deux unités non-conformes dont une dépasse la valeur du double de l'écart type. Cela signifie que les comprimés de ce lot sont plus lourds que la moyenne. Cela peut s'expliquer par un surplus d'excipients dépendant de la formulation du fabricant. Une étude similaire sur le contrôle de qualité des génériques à base d'aspirine fabriqués localement en Arabie Saoudite a révélé une différence de

poids entre les comprimés des différents fabricants expliqué par, justement, cet excès d'adjuvants dépendant de la formulation utilisée par les fabricants, ou encore par la couche d'enrobage utilisée [39]. A l'issue de ces deux essais, on peut conclure la non-conformité de fabrication des comprimés de cimétidine du lot L-387/15 par le test d'uniformité de masse.

Le temps de désagrégation des comprimés définit le temps de libération du principe actif. Plus ce temps est rapide, plus le principe actif pourra être libéré dans l'organisme pour être absorbé et ainsi exercer son effet thérapeutique. Il est donc nécessaire dans la recherche de la qualité pharmacotechnique des médicaments et à fortiori, des médicaments génériques, de réaliser ce test de désagrégation afin de connaître le temps mis par le médicament à libérer le principe actif et de pouvoir le comparer aux normes. Le temps de désagrégation des comprimés non-enrobés défini par la Pharmacopée Européenne est de 15 minutes. L'essai est considéré comme satisfaisant lorsque les six unités sont complètement désagrégées comme c'est le cas pour les lots L-256/15 et L-385/15. S'il reste des résidus sur les disques à la fin du test, les résidus doivent être constitués de masses molles sans noyau palpable au toucher. Nous avons observé cette situation avec les comprimés du lot L-386/15. On peut en déduire que la force de compression exercée sur les comprimés de ces trois lots respecte les normes de bonnes pratiques de fabrication des comprimés. Ces lots sont donc satisfaisants du point de vue de la pharmacotechnie.

Dans le cas contraire c'est-à-dire s'il reste un noyau de masse palpable au toucher à la fin du test, la non-conformité est confirmée. Pour notre étude, les lots L-387/15 et L-406/15 présentent au moins une unité non-désagrégée à la fin du test. Cette similitude de résultat pourrait s'expliquer par le fait qu'ils sont tous les deux issus du même fabricant c'est-à-dire que leurs procédés et appareillages de fabrication sont les mêmes. Le test de désagrégation sur ces échantillons n'est pas satisfaisant d'où la réalisation du second essai de confirmation sur douze unités supplémentaires. Les résultats de ce second test ont confirmé la non-conformité de ces lots. En effet, la Pharmacopée Européenne stipule que le test est considéré comme concluant si au moins 16 des 18 unités testées sont complètement désagrégées. Ce n'était pas le cas avec ces deux lots. On peut en conclure alors que ces deux derniers lots ne sont pas

pharmacotechniquement conformes. Une étude faite par la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) sur le contrôle des matières premières des médicaments chimiques a révélé la présence d'impuretés dans des comprimés de cimétidine provenant de Chine, à l'origine de leur non-conformité. Cette présence d'impuretés pourrait justifier le temps de désagrégation supérieur à la norme des comprimés de ces deux lots de notre étude [40]. Ceci pourrait s'expliquer aussi par un mauvais procédé de compression des comprimés, par une force de compression trop élevée ou par un appareillage de mauvaise qualité, par la mauvaise qualité des excipients utilisés qui ont une solubilité plus faible ou par un faible dosage en principe actif qui entraînera un surplus d'excipients. Pour le lot L-387/15 en particulier, la non-conformité du test de désagrégation pourrait être argumentée par la non-conformité du test d'uniformité de masse de ce lot, la plupart des unités étant d'un poids significativement supérieur à la moyenne, ou inversement.

II.2.Qualité chimique

Le contrôle de la qualité chimique est une étape primordiale et obligatoire dans le contrôle de qualité d'un médicament. En effet, il permet de détecter la présence véritable du principe actif mentionné sur les conditionnements du médicament qui est à l'origine de son effet thérapeutique et de déterminer sa quantité ce qui permettra de déduire de premier abord sa falsification et/ou sa contrefaçon.

Les différentes taches obtenues pour chacun des lots testés sont sensiblement semblable à celle de la substance de référence, ce qui suggère déjà, à vue d'œil, la présence de cimétidine dans nos échantillons. Le calcul des références frontales obtenues permet de confirmer la concordance des taches. Les rapports entre les Rf de solutions de cimétidine de référence et celles de solutions d'essai sont, soit égal à 1, soit très proche de 1 ce qui indique que le principe actif dans les solutions d'essai est bien la cimétidine. On peut ainsi conclure la conformité des échantillons testés par le test d'identification du principe actif c'est-à-dire que les échantillons de notre travail contiennent de la cimétidine.

Le calcul du dosage de principe actif contenu dans les comprimés est une étape importante dans la validation de la qualité du médicament car elle définit la capacité de ce dernier à exercer l'effet thérapeutique attendu. L'étude du dosage de nos échantillons a été réalisée par deux méthodes, par CCM et par spectrophotométrie UV. Selon la British Pharmacopoeia, la teneur tolérée en cimétidine dans les comprimés est de 95 à 105% du dosage théorique [31]. D'après la méthode par CCM, on peut voir que sur les chromatogrammes que les taches obtenues avec nos échantillons sont visuellement plus faibles que celles données par les références utilisées qui sont dosées à 90, 95 et 100%. Ces valeurs ont été choisies afin de pouvoir situer les quantités de principe actif contenu dans nos échantillons et d'après nos résultats ces derniers pourraient donc être sous-dosés. D'après nos résultats obtenus par la méthode de spectrophotométrie UV, les lots L-256/15, L-386/15 et L-406/15 ont une teneur conforme en principe actif par rapport au dosage inscrit sur l'emballage. Par contre, les lots L-385/15 et L-387/15 ont révélé un sous-dosage avec une teneur respectivement de 94,8 et 92,6%. La faible teneur en principe actif de ces lots par rapport au dosage théorique qu'ils sont sensés contenir est confirmée par les résultats du test de confirmation. Ces deux lots sont donc déclarés non-conformes par rapport à leur teneur en PA. Les tests d'uniformité de masse et de désagrégation dénoncent une quantité plus élevée en excipients du lot L-387/15, à l'origine de sa faible teneur en PA, pouvant alors avoir un impact négatif sur son effet thérapeutique. Pour ces deux lots provenant du même fabricant, leur procédé de fabrication peut être ici mis en cause et à l'origine de cette similitude de résultats.

La différence observée sur les résultats obtenus par les deux méthodes de dosage peut être expliquée par plusieurs paramètres notamment la précision sur la quantité du produit déposée lors de la préparation de la plaque CCM et sur la préparation des solutions à analyser et la capacité d'appréciation de l'intensité de taches. Il faut rappeler que le dosage par CCM est semi-quantitatif. C'est la méthode utilisée en dosage ambulatoire par les kits Minilabs tandis que le dosage par la méthode spectrophotométrie UV est quantitatif. C'est la méthode recommandée par la BP [41].

Les résultats des tests de contrôle qualité de notre étude montrent des caractères de non-conformité à chaque étape du contrôle des échantillons. Or, la conformité aux normes dans les différentes étapes de contrôle de qualité doit être établie. Selon le Laboratoire National de Contrôle de Qualité de l'AGMED, une seule non-conformité

sur les tests réalisés est suffisante pour déclarer la non-conformité du lot contrôlé. D'après nos résultats, 3 des 5 échantillons (60%) s'avèrent être non conformes par non-satisfaction, soit du test d'uniformité de masse des comprimés, soit du test de désagrégation des comprimés, soit des tests de dosage du principe actif. Ce sont pourtant des tests très importants pour définir la qualité des comprimés et qui définissent leur aptitude à exercer l'effet thérapeutique pour lequel ils ont été conçus. En effet, une désagrégation trop lente ou un sous-dosage entraînera une modification de la biodisponibilité du produit et pourrait être à l'origine d'un échec thérapeutique c'est-à-dire ici une non-guérison de l'ulcère et la récidive de la pathologie.

Tous nos échantillons ont la même origine c'est-à-dire la Chine. Le peu de choix de référence de générique de cimétidine que l'on a sur le marché malgache (NCPC et DESKA PHARMA) ne nous permet cependant pas de prononcer une conclusion liant non-conformité et pays d'origine du générique mais la similitude des résultats de contrôle de qualité des échantillons provenant d'un même fabricant a été clairement démontrée. Ces différents caractères de non-conformité ne pourraient pas néanmoins être justifiées par les intempéries subies par les échantillons lors de leur transport ou encore leur entreposage depuis le lieu de fabrication jusqu'au lieu de dispensation ou de distribution qui ont été nos lieux de collecte d'échantillons (officines privées, centrale de distribution SALAMA, marché illicite) car les caractères de non-conformité concernent les paramètres non externes et mesurables des comprimés. Ils pourraient être dus à un non-respect des Bonnes Pratiques de Fabrication des comprimés, à des négligences volontaires ou non lors de la fabrication des produits ou encore à un mauvais entretien des machines utilisées entraînant une mauvaise qualité des produits finis.

III. Perspectives

Suite à notre étude, une enquête plus large sur la réelle consommation de cimétidine par la population malgache pourrait être réalisée afin de pouvoir orienter l'automédication sur l'ulcère vers les nouvelles molécules de première intention (IPPs) dans son traitement. Des tests de contrôle qualité pré et post-marketing des génériques d'oméprazole circulant sur le marché malgache pourraient aussi être faits dans la même optique.

IV. Recommandations

Les résultats de notre étude nous ont orientés vers les suggestions suivantes qui s'adressent aux différents niveaux de responsabilité qui ont un lien avec le sujet :

Au Ministère de la santé.

Nous recommandons :

- des séances d'information et de sensibilisation à l'automédication, à l'usage abusif et anarchique des produits contre l'ulcère gastrique qui ne devraient être utilisés que dans les cas d'ulcère diagnostiqué et confirmé ou selon un protocole bien défini par les prescripteurs en prévention ;
- de mettre à la disposition de l'Agence du Médicament de Madagascar les moyens nécessaires pour la bonne réalisation des tests de contrôle de qualité des médicaments, que ce soit des moyens humains, financiers, en termes d'appareillages ou d'octroi de produits de référence afin que celui-ci puisse exercer pleinement ses fonctions pour assurer la qualité mais surtout la sécurité des produits médicamenteux disponibles sur le territoire malgache ;
- de veiller à ce que seuls les produits ayant obtenu une AMM ont droit à la circulation dans les lieux de dispensation ;
- de sensibiliser la population aux nombreux dangers de la distribution illicite des médicaments.

A l'Agence du Médicament de Madagascar.

Nous recommandons :

- de renforcer les dossiers de demande d'AMM et d'être plus strict sur leur octroi pour chaque produit médicamenteux entrant sur le territoire malgache ;
- d'assurer un bon approvisionnement en produits de référence pour toutes les molécules mises en circulation sur le territoire, en réactifs et en matériels de laboratoire afin de mieux mettre à profit les compétences des scientifiques et de mieux exercer son autorité pour la qualité et la sécurité des produits médicamenteux dispensés à la population ;

- d'effectuer des contrôles plus réguliers des produits déjà mis en circulation (contrôles post-AMM) dans toute l'île afin d'assurer la continuité de la qualité des produits médicamenteux le long de la chaîne de distribution et pour éviter la présence de produits contrefaits, falsifiés ou de mauvaise qualité sur le marché ;
- de renforcer le service de pharmacovigilance pour le suivi des effets néfastes et des dangers que peuvent provoquer les médicaments ;
- de multiplier les inspections des lieux de distribution dans le but de toujours améliorer la qualité du service et des produits dispensés ;

A la Faculté de Médecine, particulièrement au Département Pharmacie de l'Université d'Antananarivo.

Nous recommandons :

- de mettre en place une formation pour les Pharmaciens inspecteurs afin que les inspections des lieux de distribution puissent se faire plus régulièrement.

Aux laboratoires fabricants.

Nous recommandons :

- de respecter chaque étape des Bonnes Pratiques de Fabrication des produits médicamenteux pour assurer la sécurité des patients ;
- d'utiliser des principes actifs, excipients et emballage de bonne qualité afin d'éviter tout risque de détérioration ou d'inactivité du produit ;
- de respecter les normes émises par les référentiels validés dans le contrôle de la qualité de leurs produits ;
- de fournir tous les dossiers nécessaires à la demande d'AMM avec les spécifications techniques utilisées s'il y a lieu d'être.

Aux grossistes répartiteurs.

Nous recommandons :

- de ne commander que les produits ayant obtenu une AMM pour limiter la circulation de produits contrefaits, falsifiés ou de mauvaise qualité ;
- de posséder une échantillothèque afin de toujours pouvoir assurer et comparer la qualité de chaque nouvelle livraison.
- de toujours mettre en place un système de traçabilité de chaque produit commandé afin de pouvoir directement remonter à la source en cas de problème.

Aux cliniciens et prescripteurs.

Nous recommandons :

- de prescrire les médicaments en Dénomination Commune Internationale (DCI) afin de ne privilégier aucun laboratoire fabricant;
- de sensibiliser les patients à consulter au lieu de faire de l'automédication qui peut dans certains cas, aggraver la maladie sans un diagnostic préalable ;
- d'assurer une plus grande disponibilité pour les patients afin de ne pas les décourager à consulter ;
- de ne pas prescrire des produits n'ayant pas encore subi de contrôle au niveau de l'AGMED pour limiter les risques liés aux produits médicamenteux.

Aux pharmaciens.

Nous recommandons :

- de ne s'approvisionner qu'auprès des fournisseurs et grossistes agréés et fiables pour empêcher la circulation de produits contrefaits, falsifiés et de mauvaise qualité ;
- de ne s'approvisionner que de produits ayant fait l'objet de contrôle pour assurer la qualité des produits médicamenteux ;

- de respecter les normes de conservation de chaque catégorie de produits pour préserver leur qualité ;
- de toujours accompagner la délivrance de produits médicamenteux de conseils pour assurer la sécurité du patient.

Aux patients.

Nous recommandons :

- de ne s'approvisionner qu'auprès des officines et autres distributeurs agréés de produits médicamenteux afin de limiter les risques et dangers liés à la sécurité de ces derniers ;
- de ne pas prendre pour habitude l'automédication pour éviter l'aggravation de l'état de santé mais de toujours consulter un médecin ou un pharmacien dans la limite du possible ;
- de signaler tout effet indésirable non mentionné sur la notice auprès du service de Pharmacovigilance de l'AGMED ou auprès d'un personnel de santé ;
- de ne pas utiliser un produit dont l'aspect extérieur est douteux, un produit déjà endommagé ou périmé pour éviter tout danger menaçant la santé.

CONCLUSION

L'ulcère reste encore un problème majeur de santé publique. Pays en développement ou pays développés, la diversité des modes de vie n'est pas suffisante pour l'arrêter. Notre étude a montré que beaucoup de malgaches restent encore axés sur l'utilisation de la cimétidine en automédication pour tous types de maux d'estomac, et bien qu'elle ne soit plus utilisée en thérapeutique en première intention, son utilisation reste anarchique, provoquant de multiples récidives d'ulcère gastrique.

Les résultats des tests de contrôle qualité réalisés sur les références de génériques de cimétidine sur le marché ont révélé de multiples non-conformités. L'étude des paramètres non mesurables, se basant sur l'inspection visuelle et le contrôle organoleptique n'a pas suffit pour déclarer la qualité du produit, même si, ici, tous nos échantillons y ont été conformes. Donc il a été nécessaire de réaliser des tests sur les paramètres mesurables au moyen de méthodes physiques et chimiques comme les tests d'uniformité de masse, d'identification du principe actif, de désagrégation des comprimés ou de dosage du principe actif. La collaboration avec l'Agence du Médicament de Madagascar en charge du contrôle de la qualité des produits médicamenteux entrant sur le territoire malgache a été nécessaire bien que d'autres laboratoires aient été sollicités pour la réalisation de tous les tests.

Ces contrôles ont révélé la non-conformité de trois de nos échantillons (L-385/15, L-387/15 et L-406/15) marquant principalement les écarts de masse des comprimés en dehors des normes, le temps de désagrégation trop lent et le sous-dosage en principe actif cimétidine, pouvant être à l'origine d'échecs thérapeutiques et de la récidivité de la pathologie. On peut éventuellement proposer l'hypothèse selon laquelle les références distribuées sur le marché pourraient être de qualité différente que celle ayant obtenu l'AMM pour les échantillons en contrôle post-AMM à savoir les lots L-385/15 et L-387/15 pouvant entraîner leur éventuel retrait du marché et une qualité non suffisante pour obtenir une AMM pour le lot L-406/15 en contrôle pré-AMM.

Malheureusement, à notre niveau, nous n'avons pas pu nous prononcer précisément sur la réalité de ces échecs thérapeutiques et la similitude des résultats de contrôle de qualité entre les différents fabricants et la non diversité des références disponibles sur le marché ne nous a pas permis de privilégier une référence par rapport à

une autre mais nous avons tout de même émis quelques recommandations et suggestions qui s'adressent aux différents niveaux de responsabilités.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Barazandeh F, Yazdanbod A, Pourfarzi F, Derakhshan M, Ghajarieh Sepanlou S, Malekzadeh R. Epidemiology of Peptic Ulcer Disease : Endoscopic Results of a Systematic Investigation in Iran. Middle East J Diag Dis. 2012; 4:90-6.
2. Thorsen K, Søreide J A, Kvaløy J T, Glomsaker T, Søreide K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: Age- and gender- adjusted analysis of incidence and mortality. World J Gastroenterol. 2013; 19(3):347-54.
3. Vakil N, Dent J, Jones R, Lind T, Junghard O. The accuracy and predictors of a clinical diagnosis of dyspepsia or peptic ulcer disease by gastroenterologists and family practitioners. Gastroenterology. 2008; 134:A629.
4. De Giorgi F, Savarese M F, Atteo E, Leone C A, Cuomo R. Medical treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Acta Otorhino Laryngol Ital. 2006; 26:276-80.
5. Bennadi D. Self-medication: a current challenge. J Basic Clin Pharmacy. 2014; 5:19-23.
6. Juran J M. Gestion de la qualité. AFNOR Paris La Défense ; 1983 : 517p.
7. LEEM. Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique. LEEM. Juin 2014 : 1-28.
8. WHO. Medicines: counterfeit medicines. WHO. 2010. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/> (consulté le 30/09/15).
9. OMS. La qualité des médicaments sur le marché africain, étude analytique dans trois pays : Cameroun, Madagascar, Tchad. Série de recherches. OMS. 1995 ; 18 :16.

10. Razafimahefa S H, Rabenjanahary T H, Rakotoarivelo R A, Rakotozafindrabe R A L, Zerbib F, Ramanampamonjy R M *et al.* Infection à *Helicobacter pylori* : revue de la littérature et réalités à Madagascar. Rev Med Madag. 2012 ; 2(2) :125-31.
11. Amandeep K, Robin S, Ramica S, Sunil K. Peptic ulcer: a review on etiology and pathogenesis. IRJP. 2012; 3(6): 34-8.
12. Sachs G, Prinz C, Loo D, Bamberg K, Besancon M, Shin J M. Gastric acid secretion: activation and inhibition. YJBM. 1995; 67:81-95.
13. Lamers C B, Biemond I, Mascllee A A, Veenendaal R A. Therapy and prevention of gastric ulcer. YJBM. 1996; 69(3):265-70.
14. Code de la Santé Publique Madagascar. Loi n° 2011-002. Livre III. 2011. Art. 105 (consulté le 18/11/15).
15. Code de la Santé Publique Madagascar. Loi n° 2011-002. Livre III. Art.110 (consulté le 18/11/15).
16. OMS. Médicaments de qualité inférieure et contrefaits. Aide-mémoire. OMS. Novembre 2003 ; 275 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs275/fr/> (consulté le 18/11/15)
17. OMS. Médicaments faux/ faussement étiquetés/ falsifiés/ contrefaits. Aide-mémoire. OMS. Mai 2012 ; 275 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs275/fr/> (consulté le 18/11/15).
18. Pharmacopée Européenne. Formes pharmaceutiques. 6^{ème} édition : Phar Eur. 2008;1:773.
19. WHO. Monographs for dosage form. 4ème edition: The International Pharmacopoeia. 2006;2:963-65.

20. Agence du Médicament de Madagascar. Rôles et missions. Agmed http://www.agmed.mg/index_fichiers/Role_missions.htm (consulté le 15/11/15).
21. Lanet J. La qualité pharmaceutique. Association MERI, Edition de santé ; 1991.
22. Kopp-Kubel S. Good manufacturing practices in pharmaceutical production. Genève: OMS; 1998.
23. Levi L, Walker G C, Pugsley L I. Quality control of pharmaceuticals. Canad Med Ass J. 2010; 91(15):781-5.
24. Uddin S Md, Al Mamun A, Tasnu T, Asaduzzaman Md. In-process and finished products quality control tests for pharmaceutical tablets according to Pharmacopoeias. JOCPR. 2015;7 (9):180-5.
25. OMS. Comité d'expert des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. Séries de rapports techniques. Genève : OMS ; 1977 ; 614:22-6.
26. Sidibe O. I. Contrôle de qualité des médicaments antipaludiques dans sept régions administratives du Mali et le district de Bamako : opérationnalisation des kits Minilabs [Thèse]. Pharmacie : Bamako ; 2011 : 121p.
27. Rakotoson T. Etude et contrôle de qualité des médicaments essentiels dans la province de Fianarantsoa [Thèse]. Médecine Humaine: Antananarivo ; 2007 : 93p.
28. Vidal. 86^{ème} édition. Malesherbes (France) ; Maury-Imprimeur S.A ; 2010 ; Tagamet : p.2036-37.
29. Nawab A, Farooq N, Naveed S. Assay of cimetidine tablet and comparison of local and multinational brand using UV spectrophotometer. AJCA. 2014; 1(4): 70-3.

30. Drugbank. Cimetidine. Wishart Research Group. 2013 September
<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00501> (consulté le 03/12/15).
31. British Pharmacopoeia. Specific monographs: Cimetidine tablets. BP. 2013; III: 2572.
32. Pharmacopée Européenne. Uniformité de masse des préparations unidoses. 6^{ème} édition : Phar Eur. 2008; 1:296.
33. Pharmacopée Européenne. Désagrégation des comprimés et des capsules. 6^{ème} édition : Phar Eur. 2008; 1:281.
34. Siddique R A H. Prevalence of peptic ulcer disease among the patients with abdominal pain attending the department of Medicine in Dhaka Medical College Hospital, Bangladesh. IOSR-JDMS. 2014; 13:5-20.
35. Lauritsen K, Rune S J, Wulff H R, Olsen J H, Laursen L S, Havelund T *et al.* Effect of Omeprazole and Cimetidine on prepyloric gastric ulcer: double blind comparative trial. GUT. 1988; 29:249-53.
36. Danish Omeprazole Study Group. Omeprazole and Cimetidine in the treatment of ulcers of the body of the stomach: a double blind comparative trial. BMJ. 1989; 298:645-7.
37. D'Almeida A G A. Problématique de l'automédication dans la commune urbaine de Lome (Togo) [Thèse]. Pharmacie. Dakar; 2003. 65p.
38. Hallerbäck B, Anker-Hansen O, Carling L, Glise H, Solhaug J H, Svedberg L E *et al.* Short term treatment of gastric ulcer: a comparison of sucralfate and cimetidine. Gut. 1986; 27: 778-83.

39. Aldawsari H M, Labib G S. Quality control assessment of locally manufactured aspirin tablets in comparison to globally produced generics. *Int J Pharm Bio Sci.* 2015 ; 6:557-65.
40. AFSSAPS. Contrôles en laboratoire des matières premières de médicaments chimiques réalisés par la DLC. AFSSAPS. 2009 Novembre; 1-11.
41. Shafi N, Siddiqui F A, Naseem H, Sher N, Zubair A, Hussain A, Sial A *et al.* An overview of analytical determination of Diltiazem, Cimetidine, Ranitidine and Famotidine by UV spectrophotometry and HPLC technique. *J Chemistry.* 2013 ; 1-16.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiche d'enquête auprès des services cliniques : évaluation de la prévalence de l'ulcère gastrique dans deux centres hospitaliers publics de la capitale

Centre	Service	Nombre de patients du service au moment de l'enquête	Nombre de patients ayant un problème gastrique	Nature du problème gastrique	Nombre de patient présentant le problème
<hr/>					
				-Ulcère	
				-Risque avéré	
				d'ulcère	
				-Hémorragie	
				digestive	
				-Vomisse-	
				ments à	
				répétition	
				-Epigastral-	
				gie	
				-Risque de	
				problèmes	
				gastriques	

ANNEXE 2 : Fiche d'enquête sur l'évaluation de la consommation de cimétidine en automédication

QUESTIONS / FANONTANIANA	REPONSES / VALINY		
1. Le médicament ? Ilay fanafody ?	cimétidine	oméprazole	Pansements gastriques
2. Le médicament est-il pour vous ? Ho anao ve ilay fanafody?	Oui / Eny	Non / Tsia	
*si Non, ne pas continuer le questionnaire *si cimétidine, continuer le questionnaire			
3. Quels symptômes avez-vous exactement ? Brûlures d'estomac / Inona no tena trangan'aretila mahazo anao?	Mamaivay	Remontées acides / Mandrezatra	Spasmes abdominaux / Manotika
4. Avez-vous régulièrement ces symptômes ? Matetika mpahazo anao ve izao trangan'aretila izao?	Très souvent: > 3 fois dans le mois / Matetika : >3 isam-bolana	Souvent : au moins 1 fois par mois / Matetitetika : in-1 mandeha isam-bolana	De façon ponctuelle / Tsindraindray ihany
5. Prenez-vous régulièrement ce médicament ? Hoaninao matetika ve io fanafody io?	A chaque fois que les symptômes apparaissent / Isaky ny misy an'ilay trangan'aretila	Quand la douleur est insupportable / Rehefa tena tsy zaka ny fanaintainana	En prévention selon l'alimentation / Ho fisorohana arakaraky ny sakafio
6. Pendant combien de temps prenez-vous le traitement ? Maharitra firy andro ny fihinanaao ilay fanafody?	Juste au moment des symptômes / Rehefa marary ihany	Pendant au moins 3 jours / Mandritrany 3 andro fara >5 jours / mihoatrany 5 andro faha-kely	
7. Qui vous l'a prescrit ? Iza no nanome anao an'io fanafody io?	Un médecin / Dokotera mpitsabo	Un proche / fianakaviana na namana	<p>Vous-même / Ny tenanao ihany :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après lecture de la notice (namaky taratasim-panafody) - Habitude selon ancienne prescription (fahazarana avy nolazain'ny mptitsabo) - Avis personnel (hevitrao manokana)

ANNEXE 3 : Résultats du test d'uniformité de masse

N° de l'échantillon	L-256/15	L-385/15	L-386/15	L-387/15 Essai n°1	L-387/15 Essai n°2	L-406/15
/ N° du comprimé						
1	259,3	598,1	530,4	493,3	581,0	538,6
2	262,4	605,3	545,7	571,4	575,0	543,5
3	253,5	613,1	533,6	588,0	576,1	536,2
4	256,2	609,4	545,9	581,6	594,3	538,4
5	256,7	608,6	530,1	586,2	604,4	538,8
6	264,8	607,7	528,2	592,4	584,4	545,9
7	259,0	614,5	533,8	587,9	569,8	526,6
8	260,6	597,7	540,7	503,7	585,6	550,0
9	257,7	612,9	553,0	517,4	583,7	566,2
10	261,0	630,8	529,4	582,4	481,9	538,9
11	258,7	595,1	534,6	580,3	533,8	523,9
12	257,0	594,2	540,8	581,6	589,3	531,7
13	260,2	596,7	533,7	548,9	594,6	541,1
14	259,9	590,5	540,2	587,9	600,4	540,2
15	259,4	574,9	547,9	575,4	572,9	531,7
16	256,7	600,5	541,2	569,1	595,6	542,2
17	257,5	602,8	537,3	586,2	559,3	533,5
18	256,5	608,6	531,5	458,0	566,4	550,3
19	258,7	623,9	538,2	507,2	573,0	554,3
20	261,8	593,4	541,7	1080,4	605,1	544,0
Masse	258,9	603,9	537,9	584,0	576,3	540,8
moyenne (en mg)						
Ecart limite de 5% par rapport à la moyenne	245,9 < masse individuelle < 271,8	573,7 < masse individuelle < 634,1	511,0 < masse individuelle < 564,8	554,8 < masse individuelle < 613,2	547,5 < masse individuelle < 605,1	513,8 < masse individuelle < 567,6
Ecart limite de 10% par rapport à la moyenne	233,0 < masse individuelle < 284,8	543,5 < masse individuelle < 664,3	484,1 < masse individuelle < 591,7	525,6 < masse individuelle < 642,4	518,7 < masse individuelle < 634,0	486,7 < masse individuelle < 594,9

**ANNEXE 4 : Masse des prises d'essai contenant 1g de cimétidine pour le test
d'identification**

N° de l'échantillon	T=Dosage théorique (en mg)	PM=Poids moyen (en mg)	PE=masse de la prise d'essai (en mg)
L-256/15	200	258,9	1294,50
L-385/15	400	603,9	1509,75
L-386/15	400	537,9	1344,75
L-387/15	400	576,3	1440,75
L-406/15	400	540,8	1352,20

*Avec PE= (PM * 1000)/T

ANNEXE 5 : Résultats des tests de désagrégation

N° du comprimé	Temps de désagrégation (en min)				
	L-256/15	L-385/15	L-386/15	L-387/15	L-406/15
1	06 :22	06 :38		11 :20	
2	06 :36	07 :04		11 :51	
3	06 :49	07 :10		12 :03	
4	06 :55	07 :30	>15	13 :02	>15
5	07 :07	07 :55		13 :28	
6	07 :24	08 :04		>15	

**ANNEXE 6 : Résultats de second test de désagrégation sur n=12 des lots L-
387/15 et L-406/15**

N° du comprimé	Temps de désagrégation (en min)			
	L-387/15		L-406/15	
1	07 :30	07 :19	12 :50	>15
2	07 :31	08 :51	>15	>15
3	07 :46	09 :02	>15	>15
4	09 :04	09 :44	>15	>15
5	>15	11 :05	>15	>15
6	>15	15 :00	>15	>15

ANNEXE 7 : Masse des prises d'essai contenant 0,1g de cimétidine pour le dosage

N° de l'échantillon	T=Dosage théorique (en mg)	PM=Poids moyen (en mg)	PE=masse de la prise d'essai (en mg)
L-256/15	200	258,9	129,45
L-385/15	400	603,9	150,97
L-386/15	400	537,9	134,47
L-387/15	400	576,3	144,07
L-406/15	400	540,8	135,20

*Avec PE= $(PM \times 100) / T$

ANNEXE 8 : Résultats des mesures d'absorbance et de dosage par spectrophotométrie UV

	Absorbance de la solution	Quantité de PA (en mg)	Teneur en PA (en %)
Témoin 1	0,766	-	100
Témoin 2	0,781	-	100
L-256/15	0,761	201,4	100,7
	0,760	201,3	100,6
	0,759	201,0	100,5
Témoin 1	0,759	-	100
Témoin 2	0,756	-	100
L-385/15	0,713	380,0	95
	0,707	371,1	94,3
	0,714	380,5	95,1
L-386/15	0,742	395,5	98,9
	0,743	396,0	99,0
	0,738	393,3	98,3
L-387/15	0,693	369,3	92,3
	0,696	370,7	92,7
	0,697	371,5	92,9
L-406/15	0,736	392,3	98,1
	0,741	395,0	98,7
	0,743	396,1	99,0
Témoin 1	0,769	-	100
Témoin 2	0,769	-	100
L-385/15 essai 2	0,711	371,2	92,8
	0,718	374,8	93,7
	0,719	375,6	93,9
L-387/15 essai 2	0,705	368,3	92,1
	0,702	366,7	91,7
	0,701	366,2	91,6

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Directeur de Thèse

Signé : Professeur RANDRIANTSOA Adolphe

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur SAMISON Luc Hervé

Full name: RASOAMIARAMANANA Rojoniaina Antsa Eliane

Thesis title: "CIMETIDINE GENERICS: PLACE IN ULCER TREATMENT,
CHEMICAL AND PHARMACOTECHNICAL QUALITIES"

Heading: QUALITY CONTROL

Number of pages: 68

Number of tables: 12

Number of figures: 20

Number of bibliographic references: 41

SUMMARY

Ulcer represents a multifactorial health problem which affects both developed and developing countries. Cimetidine is frequently used in self-medication to treat ulcer. This study aimed to evaluate the generic cimetidine drugs consumption and their chemical and pharmacotechnical qualities. The ulcer prevalence and the cimetidine consumption were respectively evaluated in 5 hospital departments and in 5 sites in Antananarivo. Their quality was controlled in pre and post-marketing stages at AGMED's laboratory of control quality and at IMRA, using the British Pharmacopeia method. Our research has shown that a third of the hospitalized patients have been concerned about gastric problems (19% had a confirmed ulcer and 52% presented a potent risk of ulcer). The high prevalence of stomach problems causes anarchic use of anti-ulcerous drugs in self-medication with a large predomination of the cimetidine (51.4% versus 30% for omeprazole and 18.6% for the anti-acid drugs). This is explained by the lower cost of the cimetidine generic drugs in the market. Their quality assessment has shown some non-conformity characters concerning the weight uniformity, a large disintegration time and/or the active principle rate insufficiency in 3 of the 5 studied batches. Their use could result in therapeutic failures. The lack of knowledge of population about drugs and their appropriate use favors self-medication and anarchic consumption of certain drugs including cimetidine generic drugs.

Keywords: Ulcer, Cimetidine, Generic, Self-medication, Quality

Director of thesis : Professor RANDRIANTSOA Adolphe

Reporter of thesis : Doctor RAMANITRAHASIMBOLA David

Author's address : Lot 8, cité des professeurs Andranovory Ambolokandrina

Nom et Prénoms: RASOAMIARAMANANA Rojoniaina Antsa Eliane

Titre de la thèse : « GENERIQUES DE CIMETIDINE : PLACE DANS LE TRAITEMENT DE L'ULCERE, QUALITES CHIMIQUES ET PHARMACOTECHNIQUES»

Rubrique : CONTROLE DE QUALITE

Nombre de pages : 68

Nombre de tableaux : 12

Nombre de figures : 20

Nombre de références bibliographiques : 41

RESUME

L'ulcère représente un problème de santé multifactoriel qui touche aussi bien les pays développés que ceux en voie de développement. L'automédication par la cimétidine est souvent utilisée. Notre étude a visé à évaluer la consommation des génériques de cimétidine et leur qualité pharmacotechnique et chimique. La prévalence de l'ulcère et la consommation de cimétidine ont été évaluées par des enquêtes réalisées respectivement dans 5 services hospitaliers et sur 5 sites à Antananarivo. Les contrôles pré et post-AMM ont été effectués à l'AGMED et à l'IMRA, par des tests recommandés par British Pharmacopoeia. Nos enquêtes ont révélé qu'un tiers des patients hospitalisés dans ces 5 services sont concernés par des problèmes gastriques (19% sont des cas d'ulcère et 52% un risque avéré d'ulcère). La forte prévalence des problèmes gastriques conduit à l'utilisation anarchique des antiulcéreux en automédication avec une prédominance de la cimétidine (51,4% contre 30% pour l'oméprazole et 18,6% pour les antiacides), justifiée notamment par son faible coût sur le marché. L'étude de la qualité des génériques de cimétidine disponibles sur le marché d'Antananarivo a mis en évidence des caractères de non-conformité qui concernent l'uniformité de masse, le temps de désagrégation trop lent et/ou le sous dosage pour 3 des 5 lots étudiés. Leur utilisation peut entraîner des échecs thérapeutiques. Le manque de connaissances de la population favorise l'automédication et la consommation anarchique de cimétidine causant la récidive des symptômes d'ulcère.

Mots clés : Ulcère, Cimétidine, Générique, Automédication, Qualité.

Directeur de thèse : Professeur RANDRIANTSOA Adolphe

Rapporteur de thèse : Docteur RAMANITRAHASIMBOLA David

Adresse de l'auteur : Lot 8, cité des professeurs Andranovory Ambolokandrina