



## Article Original

## Qualité de la Ceftriaxone dans le Circuit Formel de la Ville de Yaoundé

### *Quality of the ceftriaxone in the formal circuit of the city of Yaounde*

Soppo Lobe V<sup>1</sup>, Nnanga Nga<sup>1, 2, 3</sup>, Nyangono Ndongo M\*<sup>1, 2</sup>, Nko'o MJ<sup>1</sup>, Ngo Maniben P<sup>1</sup>, Ngolsou F<sup>2</sup>, Betoté DPH<sup>2, 3</sup>, Benga Mekoulou C<sup>2</sup>, Maniepi NPJS<sup>2</sup>, Dimaïssou JA<sup>2</sup>, Mpondo Mpondo E<sup>1, 2</sup>, Ze Minkande J<sup>2</sup>.

- 1) Faculty of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Douala
- 2) Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, Université de Yaoundé I
- 3) Centre for Research on Medicinal Plants and Traditional Medicine, IMPM
- 4) Faculty of Science, Department of animal biologie and physiological, University of Yaoundé I.

**Auteur correspondant :**

Nyangono Ndongo Martin,  
Tél : (+237)

695390478/651829870

Adresse e-mail :

[nyangonondongo@gmail.com](mailto:nyangonondongo@gmail.com)

**Mots-clés :** ceftriaxone, contrefaçon, contrôle qualité, circuit formel, Yaoundé.

**Keywords:** Ceftriaxone, Counterfeit, Quality control, formal circuit, Yaoundé

**RÉSUMÉ**

**Objectif.** Les antibiotiques contrefaits sont la cause d'une mortalité et d'une morbidité accrues au Cameroun. L'étude menée ici avait pour objectif d'évaluer la qualité de la Ceftriaxone dans le circuit formel de la ville de Yaoundé, étant donné l'ampleur de son utilisation en milieu hospitalier. **Population et Méthodes :** La présence des informations requises sur le conditionnement a été vérifiée, les couleurs et aspects des poudres et des solutions reconstituées ont été évalués et comparés aux normes de la pharmacopée britannique. La recherche des particules visibles a été réalisée par observation des solutions reconstituées sur fond noir puis sur fond blanc. Les valeurs de la mesure du pH, faite à l'aide d'un pH-mètre, ont été comparées à la norme de la pharmacopée britannique. L'identification et le dosage du principe actif ont été faits par CLHP suivant les recommandations de la pharmacopée américaine. La stérilité a été contrôlée en ensemençant directement l'échantillon dans la gélose TSA pour la recherche des bactéries aérobies et des champignons et le bouillon Thioglycolate pour la recherche des bactéries anaérobies, la lecture a été faite après 3, 7 et 14 jours d'incubation. **Résultats.** quinze échantillons de Ceftriaxone ont été prélevés dans 5 points de distribution dont un grossiste public, un grossiste privé, une ONG et deux officines de pharmacie privées. La totalité des échantillons portaient les informations requises. La Chine était le pays fabricant le plus fréquent (66,67%). La couleur des poudres était conforme, allant du blanc au jaunâtre. Les solutions reconstituées étaient transparentes avec une coloration jaune citrin, sans particules visibles. Les valeurs des pH de l'ensemble des échantillons étaient comprises dans l'intervalle normal. **Conclusion :** Tous les échantillons contenaient la substance active, à une teneur comprise entre 90 et 110 %. La stérilité a été conforme pour tous les échantillons. En définitive, les échantillons de Ceftriaxone prélevés dans le circuit formel de la ville de Yaoundé ont été de bonne qualité.

**ABSTRACT**

**Objective.** Counterfeit antibiotics are the cause of increased mortality and morbidity in Cameroon. The purpose of this study was to assess the quality of Ceftriaxone in the formal system of the city of Yaoundé, given the extent of its use in hospitals. **Methods:** The presence of the required information on the packaging was verified, the colors and aspects of the powders and reconstituted solutions were evaluated and compared to the standards of the British Pharmacopoeia. The search for visible particles was carried out by observing the reconstituted solutions on a black background and then on a white background. The values of the pH measurement, made with the help of a pH meter, were compared to the British Pharmacopoeia standard. The identification and dosage of the active ingredient was done by HPLC following the recommendations of the American Pharmacopoeia. Sterility was checked by inoculating the sample directly into TSA agar for aerobic bacteria and fungi and Thioglycolate broth for anaerobic bacteria, the reading was made after 3, 7 and 14 days of incubation. **Results.** Fifteen samples of Ceftriaxone were taken from 5 distribution points including a public wholesaler, a private wholesaler, an NGO and two private pharmacies. All the samples contained the required information. China was the most frequent manufacturing country (66.67%). The color of the powders was consistent, ranging from white to yellowish. The reconstituted solutions were transparent with a lemon-yellow coloration and were free of visible particles. The pH values of all samples were within the normal range. **Conclusion:** All samples contained the active substance at a content of 90-110%. Sterility was conformed for all samples. In conclusion, the Ceftriaxone samples taken from the formal circuit of the city of Yaoundé were of good quality.

## INTRODUCTION

La Ceftriaxone, antibiotique de la famille des bêta-lactamines, est une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération semi-synthétique à très large spectre d'action et résistante aux bêta-lactamases. Son action antibactérienne réside dans l'inhibition de la synthèse des mucopeptides de la paroi cellulaire bactérienne et dans la liaison à une ou plusieurs protéines liant la pénicilline (PBP) qui inhibe l'étape finale de transpeptidation de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne, entravant ainsi la biosynthèse de la paroi cellulaire bactérienne [1]. Elle est l'un des antibiotiques les plus prescrits en milieu hospitalier, avec un pourcentage situé entre 30 et 46,85% [2,3]. Le service de réanimation est le service le plus prescripteur avec 815,36 doses définies journalières (DDJ)/1000 Jours d'hospitalisation (JH), suivi du service d'urologie avec 250 DDJ/1000JH [4]. La sécurité, l'efficacité et la qualité de cet antibiotique sont donc les critères les plus importants pour assurer un traitement optimal [5]. Sa contrefaçon dans le secteur formel peut causer une mortalité et une morbidité accrues [6]. La lutte contre les antibiotiques contrefaits et la propagation des résistances bactériennes dans les secteurs formels, nous ont amené à évaluer la qualité de la Ceftriaxone dans Le circuit de distribution formel de la ville de Yaoundé.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

### Population

La population cible de notre étude a été les lots de Ceftriaxone sodium distribués dans la ville de Yaoundé. Les lots dont la péremption était fixée au mois de février, de mars ou d'avril 2018 ont été exclus.

La collecte des échantillons a été effectuée à Yaoundé entre le 15 février 2018 et le 15 Avril 2018 dans cinq structures de distribution de la ville de Yaoundé. D'une part dans le secteur public, au sein de la Centrale Nationale d'Approvisionnement en Médicaments et consommables médicaux Essentiels (CENAME) qui a été créé par le décret du 30 juin 2005 [7]; de l'ONG « Médecins Sans Frontières » dont le rôle est d'apporter une assistance médicale à des populations confrontées à des crises menaçant leur survie [8]. D'autre part dans le secteur privé, chez le grossiste Ubipharm, répartiteur pharmaceutique et parapharmaceutique au Cameroun [9]; dans deux officines privées dont la Pharmacie du Lac située à Rue Rudolph *Manga Bell* au quartier *Messa*, dans le centre-ville de Yaoundé et la Pharmacie Jouvence située à *Biyem-Assi* à 150 m du rond-point Express, un quartier de la périphérie de Yaoundé. Les lots d'échantillons prélevés étaient au nombre de 15.

Les différents contrôles physico-chimiques et de stérilité ont été effectués au sein du laboratoire multidisciplinaire du Département de Pharmacie Galénique et de Législation Pharmaceutique de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales (FMSB) de l'Université de Yaoundé 1.

### 1. Inspection physique et visuelle

Les informations requises telles que l'adresse du fabricant, la date de fabrication, les numéros de lot, la date de péremption et la quantité de principe actif ont été visuellement vérifiés sur les conditionnements primaires et secondaires des échantillons [1].

La couleur du contenu des flacons a été évaluée en examinant une petite quantité de poudre placée sur un fond / une surface blanc mat puis noir. La couleur de la solution reconstituée a été évaluée en examinant une solution aqueuse à 12% p / v dans un tube à essai propre et incolore placé sur un fond blanc [1]. La spécification de la pharmacopée britannique de 2012 pour la couleur de la Ceftriaxone sodium pour injection est une poudre presque blanche ou jaunâtre et la solution reconstituée ne devrait pas être plus colorée que la solution de référence [10].

La clarté des solutions reconstituées a été observée par rapport à un tableau d'inspection visuelle sur fond noir et blanc suffisamment éclairé. La présence de particules noires a été observée sur fond blanc, alors que les particules blanches et les fibres présentes étaient observées sur un fond noir [1]. La reconstitution des solutions a été faite selon les instructions de la notice insérée dans l'emballage du médicament [10].

### 2 Contrôle physico-chimique

La valeur du pH a été déterminée en utilisant un pH-mètre de marque VWR. Trois mesures ont été réalisées et la moyenne a été calculée pour chaque échantillon. La spécification de la pharmacopée britannique concernant le pH d'une solution contenant l'équivalent de 12,0% p / v de Ceftriaxone sodium est de 6,0 à 8,0 [10].

Le principe actif a été identifié par comparaison des temps de rétention du pic majeur obtenu avec la solution de l'échantillon et celui obtenu avec la solution du témoin, lors du dosage en Chromatographie Liquide Haute performance.

Pour le dosage du principe actif, trois solutions A, B et C ont été utilisées (Solution A : 9 g de phosphate potassium monobasique dans 1000mL d'eau ; solution B : 24g de phosphate sodium dibasique, dodecahydraté dissous dans 1000mL d'eau ; solution C : 20g d'acide citrique dissous dans 1000mL d'eau avec un pH ajusté à 5,0 par ajout de l'hydroxyde de sodium). Le tampon a été préparé en mélangeant 389 mL de la solution A et 611 mL de la solution B, puis nous avons ajusté le pH à 7,0 avec de l'hydroxyde de sodium 10N. La phase mobile a été préparée en dissolvant 2,0 g de bromure de tétradécylammonium et bromure de tétraheptylammonium dans un mélange de 440 ml d'eau, 55 mL de tampon, 5,0 mL de Solution C et 500 mL d'acétonitrile. Par la suite elle a été homogénéisée, dégazée et filtrée.

La chaîne chromatographique liquide a été paramétrée selon les conditions recommandées (DéTECTEUR : UV 254 nm ; Colonne : 4.6 mm x 25 cm / 5 µm packing L1 ; Température : 40° ; Débit : 1,5 mL/min ; Volume d'injection : 20µL). L'imprégnation de la colonne a été

effectuée par élution de la phase mobile pendant 30 minutes. Deux solutions témoins concentrées à 0,3 mg/mL de Ceftriaxone sodium RS dans la phase mobile ont été préparées. Après l'imprégnation de la colonne, la vérification de la conformité des préparations a été faite par injection des solutions témoins et identification du facteur de recouvrement, calculé selon la formule [11] :

**Masse témoin 1/Aire témoin 1 x Aire témoin 2 / Masse témoin 2.**

La conformité du système a été contrôlée sur une des deux solutions témoins injectée à 6 reprises. Et le coefficient de variation ou variance a été calculé selon la formule suivante :

**Ecart type des 6 aires / Moyenne des 6 aires x100**

Après la vérification de la conformité des préparations et du système, les solutions échantillons ont été préparées en triple essais à une concentration de 0,3 mg/mL de Ceftriaxone sodium dans la phase mobile. Nous avons pesé pour chaque essai 15 mg que nous avons dissous dans 50 mL de phase mobile. Les solutions ont été injectées et les aires obtenues ont permis de calculer les teneurs [12].

### 3 Contrôle de la stérilité

Pour chaque échantillon, l'activité antimicrobienne de la solution de médicament a été neutralisée par dilution dans une quantité suffisante de milieu de culture stérile. Deux milieux de culture concentrés ont été utilisés : une gélose trypticase soja et un bouillon thioglycolate. Une quantité de 0,1 ml de solution de médicament a été transférée dans chaque milieu à double concentration fondue. Ceux-ci ont ensuite été transférées dans des boîtes de pétri stériles pour la gélose TSA qui se sont solidifiées et les tubes à essai pour le bouillon

thioglycolate ; les milieux ont été incubées à 30-35 ° C pour le thioglycolate et à 20-25 ° C pour le trypticase soja. Ceci a été répété pour tous les échantillons.

Parallèlement, nous avons préparé un témoin négatif et un témoin positif pour chacun des milieux de culture.

La croissance microbienne sur les milieux de culture incubés a été vérifiée après 3, 7 et 14 jours d'incubation. Les produits ont été déclarés stériles lorsqu'aucune croissance microbienne n'était observée après 14 jours d'incubation [13].

Les résultats ont été présentés en termes d'effectifs et de fréquences. L'indice de conformité de chaque paramètre a été calculé en termes de proportion.

$$xi = \frac{\sum_{i=1}^n yi}{n}$$

**xi** représentant l'indice de conformité de chaque paramètre, **yi** le nombre d'échantillons respectant la norme et **n** le nombre total d'échantillons examinés. L'indice de conformité globale a été calculé suivant la formule :

$$\text{Indice de conformité globale} = \frac{\sum_{i=1}^n xi ai}{n}$$

Le test t de Student à échantillon unique a été utilisé pour comparer les valeurs de la teneur en principe actif et du pH à la norme. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel SPSS (*Statistical Package for Social Science*) 20.0 pour Windows et les représentations graphiques ont nécessité le programme Microsoft Software Excel. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

## RÉSULTATS

Le nombre de lots collectés sur le terrain a été de 15. Les différents lieux de collecte, les fabricants, les pays d'origine, les dates de fabrication et de péremption sont répertoriés dans le **tableau I**

**Tableau I : Echantillons de Ceftriaxone analysés**

| N° | Produit         | Lieu de Collecte   | Fabricant                                | Numéro de lot | Date de Fabrication | Date de Péremption |
|----|-----------------|--------------------|--|---------------|---------------------|--------------------|
| 1  | Celltrixon®     | Pharmacie du Lac   | Strides Shasun                           | 7007029       | mai-17              | avr-19             |
| 2  | Traxol 1000®    | Pharmacie Jouvence | Alkem laboratories LTD                   | 6121869       | sept-16             | août-19            |
| 3  | ACCUZON 1 G®    |                    | Macleods                                 | CCI2707A      | avr-17              | mars-19            |
| 4  | Ceftriaxone 1 G | MSF                | NCPC Hebei Huamin Pharma                 | D03560101     | janv-16             | janv-19            |
| 5  | Cetafor®        | UBIPHARM           | Dafra Pharma                             | 40962682      | sept-16             | sept-19            |
| 6  | Zoucef 1000®    |                    | BDA Pharma                               | CXI-091701    | sept-17             | févr-20            |
| 7  | G-Ceftria®      |                    | China National Medicines Pharmaceuticals | Guoroi 170302 | mars-17             | mars-20            |
| 8  | G-Ceftria®      | CENAME             | China National Medicines Pharmaceuticals | Guoroi 150409 | avr-15              | mars-18            |
| 9  | G-Ceftria®      |                    | China National Medicines Pharmaceuticals | Guoroi 150411 | avr-15              | mars-18            |
| 10 | G-Ceftria®      |                    | China National Medicines Pharmaceuticals | Guoroi 150413 | avr-15              | mars-18            |
| 11 | G-Ceftria®      |                    | China National Medicines Pharmaceuticals | Guoroi 150414 | avr-15              | mars-18            |
| 12 | G-Ceftria®      |                    | China National Medicines Pharmaceuticals | Guoroi 150415 | avr-15              | mars-18            |
| 13 | G-Ceftria®      |                    | China National Medicines Pharmaceuticals | Guoroi 150416 | avr-15              | mars-18            |
| 14 | G-Ceftria®      |                    | China National Medicines Pharmaceuticals | Guoroi 150417 | avr-15              | mars-18            |
| 15 | G-Ceftria®      |                    | China National Medicines Pharmaceuticals | Guoroi 150418 | avr-15              | mars-18            |

## 1 Inspection physique et visuelle

### a) Informations sur les conditionnements

L'examen des conditionnements primaires et secondaires a révélé que toutes les informations requises étaient mentionnées sur l'ensemble des échantillons. Il s'agissait de l'identification du produit (la dénomination commerciale, la DCI, le dosage, la forme galénique, la voie d'administration); le nom et l'adresse du fabricant, le pays d'origine; le numéro de lot, les dates de fabrication et de péremption; les modalités de conservation, les instructions d'utilisation.

### b) Répartition des échantillons selon les pays d'origine

D'après les informations obtenues tirées de l'analyse effectuée sur le terrain, les données révèlent que la grande majorité des produits proviennent du continent asiatique représenté par la Chine (66,67%) et l'Inde (26,67%) (Tableau II).

| Pays fabricants | Effectif | Pourcentage |
|-----------------|----------|-------------|
| Inde            | 4        | 26,67       |
| Chine           | 10       | 66,67       |
| Suisse          | 1        | 6,66        |
| Total           | 15       | 100,00      |

### c) DCI / Dosage / Voie d'administration

Les valeurs de la DCI, du dosage et de la voie d'administration ont été inscrites sur les conditionnements. Le trio le plus fréquent a été Ceftriaxone USP /1G/ IM, IV (73,3%) (Figure 1)..

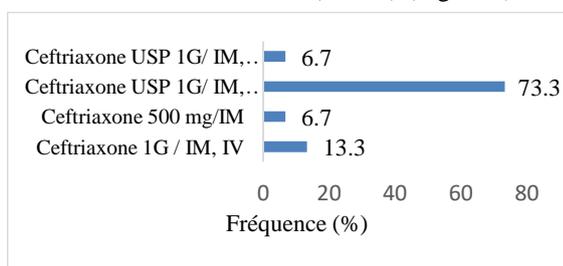


Figure 1 : Fréquences des informations DCI/Dosage/Voie d'administration (%)

### d) Conditionnements primaire et secondaire, notice et solvant

Les conditionnements secondaires ont été conformes à ce qui est prescrit à savoir un conditionnement secondaire en carton. De même, la notice et le solvant ont été présents. Les conditionnements primaires étaient des flacons en verre avec des bouchons en élastomère tel que recommandé.

### e) Couleur et aspect de la poudre

Tous les flacons contenaient une poudre fine, ce qui était conforme. La couleur a été également conforme à ce qui est recommandée notamment la couleur blanche ou jaunâtre. Il est à noter que 80% des poudres était de couleur blanche et 20% de couleur jaunâtre.

L'observation sur fond blanc a montré que les solutions reconstituées étaient transparentes et ne présentaient

aucune particule visible, ce qui est conforme. Tous les produits ont présenté une coloration allant du jaune clair au jaune citrin conforme.

## 2 Caractéristiques physicochimiques

### a) pH

Le tableau III montre que tous les échantillons collectés étaient conformes car leurs valeurs se sont situées dans l'intervalle 6,8 qui représente la norme.

Tableau III : Valeurs de pH des échantillons

| Médicament      | pH (Valeur de comparaison = 6) | t-Student | Probabilité |
|-----------------|--------------------------------|-----------|-------------|
| Celltrioxon®    | 7,454 ± 0,002                  | 577,761   | 0,000*      |
| Traxol 1000®    | 7,176 ± 0,002                  | 666,540   | 0,000*      |
| Accuzon 1 G®    | 7,298 ± 0,006                  | 214,089   | 0,000*      |
| Ceftriaxone 1 G | 6,856 ± 0,001                  | 970,235   | 0,000*      |
| Cetafor®        | 7,182 ± 0,001                  | 2047,284  | 0,000*      |
| Zoucef 1000®    | 7,019 ± 0,019                  | 54,390    | 0,000*      |
| G-Ceftria®      | 7,248 ± 0,008                  | 154,310   | 0,000*      |
| G-Ceftria®      | 7,066 ± 0,009                  | 118,935   | 0,000*      |
| G-Ceftria®      | 7,058 ± 0,006                  | 182,099   | 0,000*      |
| G-Ceftria®      | 7,105 ± 0,015                  | 72,809    | 0,000*      |
| G-Ceftria®      | 7,103 ± 0,002                  | 551,500   | 0,000*      |
| G-Ceftria®      | 7,094 ± 0,006                  | 188,293   | 0,000*      |
| G-Ceftria®      | 7,196 ± 0,004                  | 291,906   | 0,000*      |
| G-Ceftria®      | 7,107 ± 0,006                  | 212,541   | 0,000*      |
| G-Ceftria®      | 7,057 ± 0,003                  | 305,130   | 0,000*      |

Légende : \*Valeur significativement différente de la valeur de comparaison ( $p < 0,05$ )

### b) Identification du principe actif

Le temps de rétention du pic de chaque échantillon correspondait à celui de la solution témoin. Tous les produits contenaient ainsi de la Ceftriaxone sodique.

### c) Teneur en principe actif

D'après le tableau IV, tous les échantillons ont été statistiquement identiques à la borne inférieure de la norme (90%), exception faite par Traxol 1000, Zoucef et G-Ceftria de la CENAME qui étaient supérieurs à cette borne mais se trouvaient dans l'intervalle. Tous les échantillons ont ainsi été conformes.

Tableau IV : Teneurs en produit actif des échantillons

| Médicament      | Teneur en principe actif (%) | Valeur de comparaison = 90% |             |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------|-------------|
|                 |                              | t-student                   | Probabilité |
| Celltrioxon®    | 89,3 ± 0,4                   | -1,734                      | 0,225       |
| Traxol 1000®    | 90,3 ± 0,0                   | 8,550                       | 0,013*      |
| Accuzon 1 G®    | 90,0 ± 0,1                   | -0,067                      | 0,952       |
| Ceftriaxone 1 G | 90,8 ± 0,3                   | 3,024                       | 0,094       |
| Cetafor®        | 89,5 ± 0,7                   | -0,775                      | 0,519       |
| Zoucef 1000®    | 91,5 ± 0,2                   | 6,965                       | 0,020*      |
| G-Ceftria®      | 90,2 ± 0,1                   | 1,872                       | 0,202       |
| G-Ceftria®      | 90,3 ± 0,3                   | 1,095                       | 0,388       |
| G-Ceftria®      | 91,3 ± 0,1                   | 8,597                       | 0,013       |
| G-Ceftria®      | 90,9 ± 0,1                   | 6,968                       | 0,020*      |

**Tableau IV (suite) : Teneurs en produit actif des échantillons**

| Médicament | Teneur en principe actif (%) | Valeur de comparaison = 90% |             |
|------------|------------------------------|-----------------------------|-------------|
|            |                              | t-student                   | Probabilité |
| G-Ceftria® | 91,1 ± 1,                    | 1,061                       | 0,400       |
| G-Ceftria® | 91,00 ± 0,1                  | 10,583                      | 0,009*      |
| G-Ceftria® | 91,4 ± 0,2                   | 7,490                       | 0,017*      |
| G-Ceftria® | 90,6 ± 0,4                   | 1,588                       | 0,253       |
| G-Ceftria® | 90,4 ± 0,1                   | 3,618                       | 0,069       |

Les variances autour des teneurs moyennes en principe actif ont été inférieures à 2,45%. La répétabilité des essais effectuée en triple était donc acceptable (Voir tableau V).

**Tableau V : Variances des teneurs**

| Médicament      | Coefficient de variation (%) |
|-----------------|------------------------------|
| Celltrioxon®    | 0,75                         |
| Traxol 1000®    | 0,06                         |
| ACCUZON 1 G®    | 0,21                         |
| Ceftriaxone 1 G | 0,52                         |
| Cetafor®        | 1,32                         |
| Zoucef 1000®    | 0,41                         |
| G-Ceftria®      | 0,25                         |
| G-Ceftria®      | 0,55                         |
| G-Ceftria®      | 0,29                         |
| G-Ceftria®      | 0,25                         |
| G-Ceftria®      | 2                            |
| G-Ceftria®      | 0,17                         |
| G-Ceftria®      | 0,34                         |
| G-Ceftria®      | 0,72                         |
| G-Ceftria®      | 0,24                         |

#### d) Stérilité

Les croissances microbiennes sur le TSA et le Thioglycolate pour les différents échantillons ont été négatives. Ceci est conforme aux recommandations des pharmacopées.

#### e) Conformité globale

Le résultat global de la conformité montre que pour tous les paramètres analysés, les échantillons prélevés chez les différents distributeurs ont présenté une conformité globale de 100%.

## DISCUSSION

### 1 Inspection physique et visuelle

Concernant les informations sur les conditionnements, tous les échantillons ont été conformes. Cette observation corrobore celle de Okorie et al et Obaid et al [1,14]. Par contre Pebenguéri N en 2015 a noté des différences dans la présentation de 3 lots faisant suspecter une contrefaçon [15]. Cela peut s'expliquer par la présence dans son étude de produits provenant du marché illicite.

L'Asie du Sud Est a été le continent d'origine de la grande majorité des produits, avec une fréquence cumulée de 93,34% contre 6,67% pour l'Europe (Voir Tableau II). L'étude menée par Okorie et al. a montré une tendance similaire avec 71,4 % des produits analysés provenant l'Asie du Sud Est contre 28,6% pour l'Europe

[1]. Cette observation pourrait être expliquée par le fait que les pays de l'Asie du Sud Est ont développé ces dernières années des industries spécialisées dans la fabrication de génériques.

Il ressort de l'inspection visuelle que le trio Ceftriaxone USP/1G/ IM, IV est le plus fréquent 73,3% (Voir fig. 2). En effet, les voies d'administration habituelles sont les voies IM et IV[1,15]. D'autre part, pour faciliter le contrôle de qualité de leurs produits, les industriels indiquent de plus en plus la pharmacopée de référence qui précise les spécifications à respecter, car d'une pharmacopée à une autre, les valeurs des normes peuvent varier.

La couleur et l'aspect de la poudre dans les flacons, ainsi que la couleur et la clarté des solutions reconstituées ont été conformes aux spécifications de la pharmacopée britannique. Les solutions étaient exemptes de particules visibles. Ces résultats vont dans le même sens que ceux obtenus par Pebenguéri N et Okorie et al [13,15]. Contrairement à ceux obtenus par Arnet et al, qui ont montré que sur 08 échantillons, 06 n'ont pas satisfait à l'essai de clarté et 4 n'étaient pas exempts de particules [16].

### 2 Caractéristiques physico-chimiques

Les valeurs de pH des échantillons sont significativement différentes de la valeur de comparaison 6 mais se retrouvent dans l'intervalle normal (Voir Tableau III). Ces résultats corroborent ceux obtenus par Pebenguéri N et Okorie et al [1,15].

L'ensemble des échantillons ont eu une teneur comprise dans l'intervalle normal. Okorie et al ainsi que Arnet et al ont obtenus des résultats similaires[1,16]. Cependant, Obaid et al [14] ont obtenu 14,58% d'échantillons non conformes, et Pebenguéri N a obtenu 9% d'échantillons hors des spécifications[13,14]. Nous pouvons expliquer cela d'une part, par le fait de la grande taille des échantillons dans l'étude de Obaid et al [14], 96 échantillons ; d'autre part, par la méthode de dosage non spécifique utilisée par Pebenguéri N car à 241 nm, le spectrophotomètre mesure l'absorbance tant du groupement thiazole de la Ceftriaxone que celui de l'isomère E de la Ceftriaxone ou de certaines impuretés[13,15].

Les essais de stérilité se sont révélés satisfaisants pour tous les échantillons, contrairement aux résultats obtenus par Arnet et al, et Pebenguéri N où respectivement 25% et 13,63% n'étaient pas stériles[15,16]. Les échantillons ont été prélevés dans les marchés, ce qui pourrait expliquer la contamination microbienne de certains.

## CONCLUSION

La totalité des échantillons ont satisfait à l'inspection physique et visuelle. Tous portaient les informations requises. La couleur et l'aspect des poudres ont été conformes de même que la couleur et la clarté des solutions reconstituées. Les particules visibles ont été absentes dans toutes les solutions reconstituées. 100% des échantillons ont eu des paramètres physico-chimiques conformes : les valeurs de pH étaient comprises dans les limites recommandées par la

pharmacopée britannique ; l'identification et le dosage par HPLC ont révélé que les échantillons contenaient bel et bien de la Ceftriaxone à la dose requise. Tous des échantillons étaient stériles : aucune croissance microbienne n'a été observée après 14 jours d'incubation. Le taux de conformité global pour les tests effectués a été de 100%.

#### Ce que l'on sait déjà sur ce sujet :

- La qualité des produits pharmaceutiques retrouvés dans les circuits formels des pays en voie de développement est remise en cause.
- La porosité des frontières et le manque d'institutions de contrôle de médicaments bien établies ajoutés à la corruption qui sévit dans les pays en voie de développement comme le Cameroun font de ces derniers la cible d'une importante marche de médicaments non conformes aux normes internationales [17].
- Le marché informel du médicament représente 40% du marché pharmaceutique dans certains pays comme le Cameroun. Des études montrent que l'approvisionnement de ces marchés est assuré à la fois par la contrebande et le secteur formel de distribution [17,18].

#### Ce que cette étude ajoute :

- Participation à la surveillance de la qualité des médicaments après leur mise sur le marché.
- Participation à la réduction de la résistance bactérienne due aux antibiotiques contrefaits.
- Evaluation du niveau de sécurité sanitaire en ce qui concerne la gestion des médicaments dans le territoire camerounais.

#### CONFLITS D'INTERETS

Nous déclarons n'avoir eu aucun conflit en rapport avec cette étude.

#### REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont à l'endroit de l'équipe de recherche du Laboratoire de Pharmacie Galénique et de Législation Pharmaceutique de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé 1.

#### SOURCES DE FINANCEMENT

Cette recherche n'a pas reçu de subvention particulière d'organismes de financement des secteurs public, commercial ou sans but lucratif.

#### RÉFÉRENCES

1. Okorie O, Abayomi EO, Onyinyechi E. Pharmaceutical Quality Analysis of Ceftriaxone Sodium Brands Marketed in Southern Nigeria. *Br J Pharm Res.* 2016;9(5):1-8.
2. Salehifar E, Nasehi M, Eslami G, Sahraei S, Alizadeh Navaei R. Determination of Antibiotics Consumption in Buali-Sina Pediatric Hospital, Sari 2010-2011. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2014;13(3):995-1001.

3. Asongalem EA, Monekosso GL, Mbam LA. Indications and patterns of antibiotic prescription in the Buea Regional Hospital of Cameroon. *Health Sci Dis [Internet].* 28 mars 2015 [cité 13 févr 2018];16(1). Disponible sur: <http://hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/462>
4. Caid B, Zahra F. Etude d'évaluation de la consommation des antibiotiques : Expérience de l'Hôpital Militaire My Ismail de Meknès. 2017 [cité 13 févr 2018]; Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15900>
5. Alghannam AFA, Schifano F, Evans S. A systematic review of counterfeit and substandard medicines in field quality surveys. *Integr Pharm Res Pract.* 2014;71-88.
6. Kelesidis T, Falagas ME. Substandard/Counterfeit Antimicrobial Drugs. *Clin Microbiol Rev.* 1 avr 2015;28(2):443-64.
7. Centrale Nationale d'Approvisionnement en Médicaments Essentiels (CENAME) - Siège social [Internet]. *BusinessList.co.cm.* [cité 30 août 2018]. Disponible sur: <http://www.businesslist.co.cm/company/132187/centrale-nationale-dapprovisionnement-en-medicaments-essentiels-cename>
8. Médecins Sans Frontières Cameroun (MSF Cameroun) - Siège social [Internet]. *BusinessList.co.cm.* [cité 30 août 2018]. Disponible sur: <http://www.businesslist.co.cm/company/133085/medecins-sans-frontieres-cameroun-msf-cameroun-siegravege-social>
9. UC PHARM, Grossiste Répartiteur en Produits Pharmaceutiques [Internet]. [cité 30 août 2018]. Disponible sur : <http://www.ubipharm-cameroun.com/Presentation#>
10. British Pharmacopoeia. British Pharmacopoeia Commission. The Stationery Office, London. 2012 ;2.
11. Guide synthétique d'analyse en CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance). ANSM; 2012. 20p
12. USP Pharmacopoeia. 2017. (40; vol. 2): 3307-3308
13. Pharmacopée européenne. 9e éd. 2017. Section 2.6.1, 163-168.
14. Obaid A. Quality of Ceftriaxone in Pakistan: reality and resonance. *Pak J Pharm Sci.* avr 2009;22(2):220-9.
15. Pebengueri N. Evaluation pharmaceutique de la qualité de la Ceftriaxone injectable commercialisée sur les marchés licite et illicite du médicament au Cameroun : Cas de la ville de Yaoundé [Thèse]. Université de Yaoundé 1; 2015: 92
16. Arnet I, Altermatt M, Roggo Y, Schnetzler G. Pharmaceutical quality of eight generics of ceftriaxone preparation for injection in Eastern Asia. *J Chemother.* 2 nov 2015 ;27(6):337-42.
17. V. Hamel, "La vente illicite de médicaments dans les pays en développements : analyse de l'émergence d'un itinéraire thérapeutique a part entière, situes en parallèle du recours classique aux structures officielles de sante," Th. D. Pharm., Lyon 1, 2006.
18. Etude UNICEF/ OMS. La qualité des médicaments sur le marché africain - Programme d'action pour les médicaments essentiels – 1993.