



République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE CONSTANTINE 3
FACULTE DE MEDECINE
Département de pharmacie

Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Thème

Les nitrosamines, risques toxicologiques dans l'industrie pharmaceutique

Réalisé et soutenu par:

-ALLOUANE Soraya

-ABDELLAOUI Fadwa

-AISSOUG Asma

Jurys d'évaluation:

-Pr.Rebai .I

-Dr.Benabdallah Khoudja

Encadré par :

- Pr.Belmahi Mohamed Habib

Session : 2020/2021

TABLE DES MATIERES

Table de matière

LISTE DES FIGURES	i
LISTE DES TABLEAUX.....	ii
LISTE DES ABRÉVIATION	iii
INTRODUCTION.....	1
Chapitre I: Généralité et propriétés physiques et chimiques des nitrosamines	
I.1.Définitiondes nitrosamines.....	3
I.2.Structure.....	3
I.3.Propriétés chimiques et physiques des nitrosamines	6
I.4.Formation des N-nitrosamines dans les différents produits.....	6
I.4.1. Les aliments	6
I.4.2. L'eau.....	7
I.4.3. L'air.....	8
I.4.4. Les médicaments	8
I.4.4.1.Sartans.....	10
I.4.4.2. Pioglitazone.....	13
I.4.4.3. Ranitidine.....	15
Chapitre II : Toxicocinétique des nitrosamines	
II.1. Absorption.....	17
II.2.Distribution et excrétion.....	17
II.3. Métabolisme.....	17
Chapitre III : Toxicité des nitrosamines	
III.1Toxicité aigue.....	19
III.2.Effets cancérigènes.....	19
III.3.Effets mutagènes	20
Chapitre IV : Analyse toxicologique des nitrosamines	
IV.1. Préparation des échantillons	22
IV.1.1.Autres méthodes de préparation des échantillons.....	23
IV.2.Méthodes analytiques générales pour la détermination de la NDMA.....	24
IV.3.Méthodes actuellement utilisées dans les laboratoire officiel de contrôle des médicaments	28
IV.4.Avantages des dispositifs de détection par spectrométrie de masse	29

IV.5.Sensibilité des méthodes d'analyse.....	30
IV.6.Les limites provisoires pour le rappel de la NDMA et NDEA acceptable...	31
IV.7.Causes potentielles de résultats d'analyse erronés.....	32
IV.8. Discussion sur les aspects analytiques.....	33

Chapitre V : Règlements

V.1.Réglementation REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of chemicals).....	34
V.2.Les limites pour la NDMA, la NDEA, la NMBA, la NMPA, la NIPEA et la NDIPA dans les médicaments (selon FDA Food and Drug Administration)	34
V.3.Cosmétiques.....	35
V.4.Produits alimentaires	35
V.5.Produits phytopharmaceutiques	35
V.6.Caoutchouc et matières plastiques	36
V.7.Seuils de rejets pour les installations industrielles	36
V.8.Reglementation ayant trait aux déchets.....	37
V.9.L'eau destinée à la consommation humaine	37
V.10.Les eaux usées	37
V.11.Les eaux souterraines	37
V.12.Les sartans.....	37
V.13.La ranitidine et nizatidine.....	38
V.14.La rifampine et la rifapentine	39
V.15.Les normes algériennes	40
CONCLUSION	41

BIBLIOGRAPHIE

RESUME

ABSTRACT

LISTE DES FIGURES

Figure 1:Caractéristiques structurales de base et synthèse standard des tétrazoles... 11

Figure 2: Mécanismes du métabolisme de la NDMA..... 18

RESUME

Les médicaments contaminés par des nitrosamines ont suscité des inquiétudes quant à la sécurité d'utilisation de divers médicaments, non seulement le valsartan et tous les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II contenant du tétrazole, mais aussi la ranitidine, la metformine et d'autres médicaments, dont beaucoup ont été rappelés et sont sujets à pénurie. Par conséquent, les autorités de réglementation des médicaments du monde entier ont établi des directives strictes sur la contamination par les nitrosamines pour tous les produits pharmaceutiques sur le marché. Cet examen englobe divers éléments critiques contribuant à la réussite des mesures de contrôle des problèmes actuels et futurs liés aux nitrosamines, allant de la connaissance accumulée de leurs problèmes de toxicité et de leurs causes potentielles, à l'évaluation précise des risques, ainsi qu'aux techniques analytiques appropriées avec une sensibilité suffisante pour la détermination des impuretés. Grâce à tous ces outils, l'impact de la contamination par les nitrosamines dans les produits pharmaceutiques devrait être atténué.

Mots-clés **Spectrométrie de masse ; Mutation ; NDMA ; Nitrosamine ; Science réglementaire ; Toxicité.Méthylidiazonium.**

ABSTRACT

Nitrosamine-contaminated medicinal products have raised safety concerns towards the use of various drugs, not only valsartan and all tetrazole-containing angiotensin II receptor blockers, but also ranitidine, metformin, and other medicines, many of which have been recalled and prone to shortage. Consequently, drug regulatory authorities worldwide have established stringent guidelines on nitrosamine contamination for all drug products in the market. This review encompasses various critical elements contributing to successful control measures against current and upcoming nitrosamine issues, ranging from accumulated knowledge of their toxicity concerns and potential root causes, precise risk evaluation, as well as suitable analytical techniques with sufficient sensitivity for impurity determination. With all these tools equipped, the impact of nitrosamine contamination in pharmaceutical should be mitigated.

Keywords: **Mass spectrometry; Mutation; NDMA; Nitrosamine; Regulatory science; Toxicity. Methylidiazonium.**